

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE FARMACIA



TESIS DOCTORAL

Modelo de excelencia de la unidad de ensayos clínicos del servicio de
farmacia hospitalaria

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Mireya Mañes Sevilla

Directoras

Juana Benedí González

Ana Herranz Alonso

Rosa Romero Jiménez

Madrid, 2018

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE FARMACIA



TESIS DOCTORAL

**MODELO DE EXCELENCIA DE LA UNIDAD DE ENSAYOS CLÍNICOS
DEL SERVICIO DE FARMACIA HOSPITALARIA**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR PRESENTADA POR

MIREYA MAÑES SEVILLA

DIRECTORES:

Juana Benedi González

Ana Herranz Alonso

Rosa Romero Jiménez

MADRID, 2017



MODELO DE EXCELENCIA DE LA UNIDAD DE ENSAYOS CLÍNICOS DEL SERVICIO DE FARMACIA HOSPITALARIA

Memoria que presenta Mireya Mañes Sevilla
Para aspirar al Grado de Doctor en Farmacia

Esta Tesis Doctoral ha sido realizada bajo la dirección de:

Dra. Dña. Juana Benedi González

Dra. Dña. Ana Herranz Alonso

Dra. Dña. Rosa Romero Jiménez

Mireya Mañes Sevilla

Aspirante al Grado de Doctor



Dra. Juana Benedi González, Profesora Titular del Departamento de Farmacología de la Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense de Madrid

Dra. Ana Herranz Alonso, Jefe de Sección del Servicio de Farmacia del Hospital General Universitario Gregorio Marañón

Dra. Rosa Romero Jiménez, Farmacéutica Adjunta Especialista del Servicio de Farmacia del Hospital General Universitario Gregorio Marañón

CERTIFICAN

Que el presente trabajo titulado: “MODELO DE EXCELENCIA DE LA UNIDAD DE ENSAYOS CLÍNICOS DEL SERVICIO DE FARMACIA HOSPITALARIA” y llevado a cabo por la Licenciada en Farmacia **Dña. Mireya Mañes Sevilla** ha sido realizado bajo nuestra dirección y asesoramiento.

Creemos que el mencionado trabajo reúne las características necesarias para ser defendido ante un tribunal para la obtención del grado de Doctor.

Y para que conste donde proceda, firmamos el presente certificado en Madrid, a 14 de septiembre de 2017.

Dra. Dña. Juana Benedi González

Dra. Dña. Ana Herranz Alonso

Dra. Dña. Rosa Romero Jiménez

Dedicado a Víctor y a mis padres,

AGRADECIMIENTOS

Ahora que llega el final, me siento enormemente agradecida por todas aquellas personas que me han apoyado y animado a continuar en este proyecto, que sin duda es un trabajo de todos.

En primer lugar, quiero agradecer al equipo del Hospital Gregorio Marañón, en especial a María Sanjurjo, la oportunidad que me ha concedido al dejarme formar parte de su gran equipo y haber podido pasar estos años rodeada de los mejores. Gracias por tu cercanía, por tus consejos y por ser capaz de sacar lo mejor de cada uno. Quiero dar las gracias también a Marinor por la gran acogida que me diste, por tu apoyo y por todos tus consejos. Gracias a Roberto por ayudarme en todo momento, sobre todo en esos primeros días en los que andas un poco pérdida. Gracias a Cristina por todas las risas que hemos compartido juntas y por el buen equipo que formamos. Gracias a Esther por los buenos momentos que hemos pasado juntas como “co-becarias” y gracias a todos los que me habéis hecho sentir parte del equipo. Creo que en este periodo de tiempo he podido aprender mucho y aprovechar bien el tiempo para crecer profesionalmente y formarme en esta profesión, que se lleva por dentro.

A sí mismo, quiero destacar que he llegado aquí gracias a todos los profesionales del Hospital de Móstoles. Allí comencé esta etapa de mi vida como residente. Ellos me han visto crecer y me han dado la oportunidad de formarme. Allí he podido conocer a personas excelentes que considero grandes amigos. Gracias en especial a Beatriz por confiar siempre en mí, y a mis compañeros de residencia Gracia, Isa y Nacho por hacer de Móstoles una segunda casa y haberme dejado tan buen recuerdo de aquellos años. Quiero agradecer también a Elena todos los consejos que me ha dado siempre, gracias por estar siempre ahí.

Gracias a Juana Benedi, por haber aceptado la tutoría de esta tesis y haberme ayudado en todo momento allanando las complicaciones, gracias por tu tiempo y colaboración. Quiero agradecer a mis directoras de tesis, Ana Herranz y Rosa Romero la sabiduría transmitida y la dedicación empleada. Gracias por apostar por mí y por la gran oportunidad de realizar este proyecto.

Gracias a mis amigos por todos los ánimos transmitidos, por su paciencia y por esas quedadas improvisadas que me han hecho olvidar por unos momentos en lo que estaba trabajando y pasarlo realmente en grande.

En especial quiero agradecer a Víctor el que haya hecho fácil de los momentos difíciles en los que todo parece imposible. Él me ha enseñado lo que realmente importa, a valorar las cosas siempre de manera positiva. Gracias por tu apoyo incondicional en todo momento, por creer siempre en mí, y sacarme una sonrisa cuando más lo he necesitado.

Por último, quiero agradecer a mi familia el apoyo que me ha brindado siempre, en especial a mi madre de la que tengo total admiración y a mi padre por ser la persona en la que más me veo reflejada y la que me ha transmitido siempre la constancia para lograr todas las metas que me proponga.

A todos ellos, MUCHAS GRACIAS

ÍNDICE DE CONTENIDO

A.	ÍNDICE DE ABREVIATURAS	3
B.	ÍNDICE DE FIGURAS	5
C.	ÍNDICE DE GRÁFICOS	7
D.	ÍNDICE DE TABLAS	9
E.	ÍNDICE DE ANEXOS	11
F.	RESUMEN	13
G.	SUMMARY	19
1.	INTRODUCCIÓN	25
1.1.	INVESTIGACIÓN CLÍNICA CON MEDICAMENTOS	27
1.2.	MARCO LEGAL DE LA REALIZACIÓN DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS	29
1.3.	IMPLICACIÓN DEL FARMACÉUTICO DE HOSPITAL EN LA REALIZACIÓN DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS	31
1.4.	DESARROLLO DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS DESDE EL PUNTO DE VISTA DEL SERVICIO DE FARMACIA HOSPITALARIA	39
1.5.	COMPLEJIDAD DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS Y ERRORES DE MEDICACIÓN	42
1.6.	RECURSOS DEL SERVICIO DE FARMACIA PARA LA REALIZACIÓN DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS	43
1.7.	MODELO DE EXCELENCIA EN LA GESTIÓN DEL SERVICIO DE FARMACIA	47
1.8.	SITUACIÓN DE LOS SFH Y LAS UNIDADES DE ENSAYOS CLÍNICOS	49
1.9.	INVESTIGACIÓN CLÍNICA COMO HERRAMIENTA PARA LA SOSTENIBILIDAD	50
2.	JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS	57
2.1.	JUSTIFICACIÓN	59
2.2.	OBJETIVOS	59
3.	MATERIAL Y MÉTODOS	61
3.1.	AMBITO	63
3.2.	DISEÑO DEL ESTUDIO	66
3.3.	PERIODO DE ESTUDIO	68
3.4.	POBLACIÓN	69
3.5.	METODOLOGÍA	69
3.6.	ANÁLISIS DE DATOS	86
4.	RESULTADOS	89
4.1.	FASE PRE-INTERVENCIÓN	91

4.2. FASE INTERVENCIÓN.....	116
4.3. FASE POST-INTERVENCIÓN	130
4.4. ESTUDIO DESCRIPTIVO OBSERVACIONAL RETROSPECTIVO DE LAS CARACTERÍSTICAS DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS ACTIVOS EN EL SFH EN LA FASE POST-INTERVENCIÓN.	135
4.5. ESTUDIO OBSERVACIONAL RETROSPECTIVO DE LOS COSTES EVITADOS EN MEDICACIÓN DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS ONCOLÓGICOS.....	137
5. DISCUSIÓN.....	143
5.1. ACTIVIDAD DE LA UNIDAD	145
5.2. ANÁLISIS DE LA SITUACIÓN PRE-INTERVENCIÓN.....	147
5.3. REESTRUCTURACIÓN DE LA UNIDAD DE ENSAYOS CLÍNICOS E IMPLANTACIÓN DE UN MODELO DE GESTIÓN DE MPI.....	149
5.4. VALIDACIÓN DEL MODELO	155
5.5. LIMITACIONES DEL PROYECTO	161
5.6. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS ABIERTOS EN EL SFH EN LOS AÑOS 2015 Y 2016.....	162
5.7. RESULTADOS DE LOS COSTES EVITADOS EN MEDICACIÓN DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS ONCOLÓGICOS	163
6. CONCLUSIONES	167
7. BLIOGRAFIA	171
8. ANEXOS.....	187

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

AEMPS: Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios.

AMFE: Análisis Modal de Fallos y Efectos

ASCO: American Society of Clinical Oncology

CEI: Comité de Ética de Investigación

CEIm: Comité de Ética de la Investigación con medicamentos

CRA: Clinical Research Associate

CRO: Contract Research Organization

DAFO: Debilidades, Amenazas, Fortalezas, Oportunidades

EC: Ensayo Clínico

EFQM: European Foundation for Quality Management

EAHP: European association of hospital pharmacist

HGUGM: Hospital General Universitario Gregorio Marañón

IOM: Institute of Medicine

ISMP: Institute for Safe Medication Practices

IVRS: Sistema Interactivo de Voz

IWRS: Sistema Interactivo Web

JCAHO: Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations

NCCN: The National Comprehensive Cancer Network

MPI: Muestras Para Investigación

NICE: Instituto Nacional Británico para la Excelencia en Salud y Atención.

NIOSH: Instituto Nacional para la Seguridad y Salud Ocupacional

OMS: Organización Mundial de la Salud

PNT: Procedimiento Normalizado de Trabajo

REec: Registro Español de estudios clínicos

RNM: Resultados Negativos Asociados a la Medicación

SEFH: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria

SFH: Servicio de Farmacia Hospitalaria

SNS: Sistema Nacional de Salud

URV: Unidad Relativa de Valor

VIH: Virus Inmunodeficiencia Humana

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Fases en la investigación clínica con medicamentos	27
Figura 2: Diagrama de los procesos de las Muestras Para Investigación en el Servicio de Farmacia	32
Figura 3: Diagrama de flujo de los ensayos clínicos en el Servicio de Farmacia	39
Figura 4: Evolución de la Calidad hacia la Excelencia.....	47
Figura 5: Mapa de procesos del Servicio de Farmacia del Hospital General Universitario Gregorio Marañón.....	64
Figura 6: Líneas de innovación/investigación abiertas relacionadas con los objetivos fundamentales del Servicio de Farmacia Hospitalaria.....	65
Figura 7: Fases del estudio desarrollado en la Unidad de Ensayos Clínicos del SFH.....	67
Figura 8: Algoritmo de decisión para determinar si un ensayo clínico genera ahorro de costes.	84
Figura 9: Resultados de los indicadores clave en la Unidad de Ensayos Clínicos: fase pre-intervención.	94
Figura 10: Diagrama de flujo de los subprocesos de la actividad de la Unidad de Ensayos Clínicos para el AMFE.	98
Figura 11: Diagrama de flujo del procedimiento de inicio y cierre de los ensayos clínicos en el SFH.....	127
Figura 12: Diagrama de flujo del procedimiento de recepción de muestras de los ensayos clínicos en el SFH.....	128
Figura 13: Diagrama de flujo del procedimiento de elaboración y/o dispensación de muestras de los ensayos clínicos en el SFH.....	129
Figura 14: Resultados de los indicadores clave en la Unidad de Ensayos Clínicos: fase post-intervención.	134

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Plan estratégico de IPharma del Servicio de Farmacia Hospitalaria (años 2015-2020).	66
Tabla 2: Valor de URV del área de actividad: investigación	72
Tabla 3. Checklist de autoevaluación de los estándares de calidad de los ensayos clínicos	74
Tabla 4: índices para el cálculo de la criticidad. Valoración en función del criterio.	79
Tabla 5: Análisis modal de fallos y efectos: fase pre-intervención	98
Tabla 6: Fallos más críticos según el NPR del análisis AMFE.....	112
Tabla 7: Análisis DAFO: fase pre-intervención	115
Tabla 8: Porcentaje de ensayos clínicos en base a la clasificación por criterios de ahorro de costes	139
Tabla 9: Evolución temporal del número de ensayos clínicos: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y Servicio de Farmacia del Hospital General Universitario Gregorio Marañón.....	145
Tabla 11: Comparativa de la puntuación pre-post-intervención con la autoevaluación de la Unidad de Ensayos Clínicos.	156
Tabla 12: Porcentaje de ensayos clínicos según la fase de investigación.	162

ÍNDICE DE ANEXOS

ANEXOS A: ANEXOS CITADOS EN LA TESIS DOCTORAL	189
Anexo 1: Delegación de responsabilidades interno de los farmacéuticos colaboradores en los ensayos clínicos	189
Anexo 2: Delegación de responsabilidades interno del personal de enfermería que prepara medicación de ensayos clínicos	192
Anexo 3: Informe de dispensación de ensayo clínico	194
Anexo 4: Modelos de solicitud para la dispensación de medicamentos de ensayo clínico.....	196
Anexo 5: Plantilla de revisión de los protocolos de tratamiento de los ensayos clínicos nuevos.....	198
Anexo 6: Procedimiento de inicio y cierre de los ensayos clínicos en el SFH.	200
Anexo 7: Plantilla de Protocolo Normalizado de Trabajo (PNT) para cada ensayo clínico.	204
Anexo 8: Procedimiento de recepción de muestras de los ensayos clínicos en el SFH.	206
Anexo 9: Procedimiento de custodia de muestras de los ensayos clínicos en el SFH.	208
Anexo 10: Procedimiento de elaboración y/o dispensación de muestras de los ensayos clínicos en el SFH.....	210
Anexo 11: Procedimiento de visitas de monitorización de los ensayos clínicos en el SFH.....	212
Anexo 12: Procedimiento de cuarentena de las muestras de los ensayos clínicos en el SFH.....	214
ANEXO B: PUBLICACIONES DERIVADAS DE ESTE TRABAJO	216

RESUMEN

Introducción

Un ensayo clínico es toda investigación efectuada en seres humanos con el fin de determinar la eficacia y seguridad de un medicamento en investigación. Su desarrollo, en los Hospitales, presenta un circuito complejo. Por un lado, requiere implicar a un alto número de profesionales, que deben coordinarse entre sí, y por el otro, los medicamentos en investigación son cada vez más sofisticados y requieren de condiciones de almacenamiento, monitorización y preparación cada vez más estrictos. En los Hospitales con elevada actividad investigadora, los ensayos clínicos no escapan a los errores de medicación.

Los Servicios de Farmacia Hospitalaria (SFH) juegan un papel importante en la participación de los ensayos clínicos con medicamentos. Por ello, deben disponer de profesionales cualificados y de una verdadera Unidad de Ensayos Clínicos, ubicada en una zona diferenciada, y que cumpla con unos requisitos mínimos para el almacenamiento seguro de las Muestras Para Investigación (MPI).

En el ámbito hospitalario, la calidad se utiliza como instrumento global de gestión enfocado a la mejora continua de todas las actividades hospitalarias y todos los procesos que se realizan. Los modelos de calidad utilizados, las normas de la serie ISO 9000 y la acreditación hospitalaria por la *Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations* (JCAHO), consideran la metodología de análisis modal de fallos y efectos (AMFE) como método de elección para identificar los fallos dentro de un proceso y lo recomiendan para obtener la seguridad de los procesos sanitarios. El Modelo Europeo para la gestión de la calidad (EFQM) propone la autoevaluación como un método sistemático para conocer los puntos fuertes y las áreas de posible mejora, así como reconocer las carencias más significativas, con el fin de priorizar objetivos y poner en marcha planes de acción con los que fortalecerse.

Por otra parte, el sistema sanitario español, se caracteriza por garantizar el acceso gratuito a unos servicios sanitarios públicos. El envejecimiento de la población, la prevalencia de las enfermedades de carácter crónico y la aparición constante de nuevos tratamientos y de tecnologías obliga al sistema a asumir unos costes crecientes, con la disponibilidad de unos recursos limitados. Los SFH pueden tener un papel fundamental, actuando por un lado como unidad asistencial e investigadora, y por otro como centro gestor del gasto.

Los beneficios obtenidos con la realización de los ensayos clínicos, no sólo son a nivel del paciente, que tiene acceso a los mejores especialistas y tratamientos innovadores, que pueden llegar incluso a ser más eficaces que los convencionales. También son a nivel de la sociedad, contribuyendo a la investigación clínica y a mejorar la situación clínica de enfermos con características similares, y a su vez pueden aportar un ahorro económico derivado de los costes evitados en medicación.

Objetivos:**Objetivo principal:**

Diseñar y validar un Modelo de Excelencia de la Unidad de Ensayos Clínicos del SFH.

- Analizar el Modelo actual de la Unidad de Ensayos Clínicos mediante: el análisis de los resultados de los indicadores clave relacionados con la actividad, evaluación de la calidad de la Unidad e identificación sistemática de las debilidades de los procedimientos habituales.
- Reestructuración de la Unidad de Ensayos Clínicos e implantación del Modelo de Gestión de Muestras para Investigación clínica.
- Validar el Modelo de Excelencia mediante: la evaluación de su impacto en la mejora de los resultados de los indicadores clave relacionados con la actividad y la calidad de la Unidad de Ensayos Clínicos.

Objetivos secundarios:

- Determinar las características de los ensayos clínicos en la nueva Unidad de Ensayos Clínicos.
- Estudiar los costes evitados en medicación de los ensayos clínicos oncológicos, que son los que presumiblemente más impacto tienen sobre el coste total.

Métodos

Ámbito: Servicio de Farmacia del Hospital General Universitario Gregorio Marañón (HGUGM), Madrid (España).

El HGUGM es uno de los grandes hospitales del Sistema Sanitario Público de la Comunidad de Madrid. El SFH se caracteriza por ser un Servicio altamente especializado, de reconocido prestigio nacional e internacional por su capacidad innovadora y con intensa vocación docente e investigadora. Desde el año 2009, el SFH cuenta con una unidad interna para la gestión de la innovación e investigación del Grupo, denominada iPHARMA cuya misión es combinar una

investigación clínica de elevado nivel científico-técnico con una investigación básica de calidad. Entre sus líneas de innovación abiertas figuran los ensayos clínicos cuya función es aportar conocimientos sobre los medicamentos, metodología de investigación científica y evaluación ética.

Diseño: este proyecto se desarrolló en 3 fases:

1. Fase pre-intervención, en la que se llevaron a cabo los siguientes estudios:
 - Estudio descriptivo de los resultados de los indicadores clave en la Unidad de Ensayos Clínicos del SFH.
 - Estudio descriptivo de la calidad de la Unidad de Ensayos Clínicos en el SFH, mediante el diseño de un Checklist de autoevaluación.
 - Estudio descriptivo de cada uno de los puntos críticos de los procesos del desarrollo de los ensayos clínicos, identificados como posibles oportunidades de fallo, mediante la metodología AMFE.
 - Análisis DAFO para identificar, con la información obtenida de los estudios anteriores, las Debilidades, Amenazas, Fortalezas y Oportunidades del SFH.
2. Fase intervención o fase de actuación para la instauración de las medidas correctoras.
3. Fase post-intervención, en la que se llevaron a cabo los siguientes estudios:
 - Estudio descriptivo de los resultados de los indicadores clave en la Unidad de Ensayos Clínicos del SFH.
 - Estudio descriptivo de la calidad de la Unidad de Ensayos Clínicos en el SFH, mediante el diseño de un Checklist de autoevaluación.
 - Estudio descriptivo de las características de los ensayos clínicos abiertos en el SFH.
 - Estudio de los costes evitados en medicación con los ensayos clínicos oncológicos realizados en el SFH.

Periodo de estudio: 2 años y 3 meses (01 de octubre de 2014 a 31 de diciembre de 2016)

Metodología:

- Creación del equipo de trabajo multidisciplinar para el diseño y la implantación del Modelo. El equipo fue formado por profesionales con experiencia y conocimientos en los ensayos clínicos y en el ámbito de investigación clínica
- Análisis descriptivo de los resultados de indicadores clave mediante la revisión de la información almacenada en el Cuadro de Mando del SFH: indicadores de actividad relacionados en la Unidad de Ensayos Clínicos.

- Diseño de un Checklist de autoevaluación de los estándares de calidad.
- Autoevaluación de la calidad de la Unidad de Ensayos Clínicos mediante el Checklist.
- Análisis AMFE.
- Análisis DAFO.
- Desarrollo de un plan para el diseño e implantación del Modelo de Excelencia: Reestructuración de la Unidad de Ensayos Clínicos e implantación de un Modelo de Gestión de MPI.
- Validación del Modelo mediante el análisis comparativo de los resultados de indicadores clave y la autoevaluación de la calidad de la Unidad de Ensayos Clínicos, mediante el Checklist.
- Estudio retrospectivo observacional descriptivo de las características de los ensayos clínicos en el SFH.
- Estudio observacional retrospectivo de los costes evitados en medicación de los ensayos clínicos oncológicos

Resultados

A partir de la información obtenida en los análisis realizados en la fase pre-intervención: las limitaciones detectadas y las recomendaciones de mejoras, se propuso llevar a cabo una remodelación de la Unidad de Ensayos Clínicos basada en:

- Una reorganización funcional del personal.
- Una reestructuración logística.
- Uso de salas exclusivas.
- Automatización del control de temperatura.
- Automatización de la gestión de MPI.
- Prescripción médica en los ensayos clínicos.
- Desarrollo de los procedimientos para cada uno de los procesos de ensayos clínicos.

Tras la implantación del Modelo se observó una clara tendencia creciente de la actividad de la Unidad de Ensayos Clínicos del SFH del HGUGM. Al analizar los resultados obtenidos en la autoevaluación se observó una mejora del estándar de calidad pasando del 45 % en la fase pre-intervención al 79,8 % en la fase post-intervención.

El Servicio con mayor número de ensayos clínicos fue con gran diferencia el Servicio de Oncología. El tipo de tumor oncológico que en mayor número de ensayos clínicos se estudió y más pacientes reclutó fue el cáncer de mama.

La realización de los ensayos clínicos oncológicos en nuestro hospital proporcionó un coste evitado en medicación de **2.255.272** € en los dos años del estudio. Al analizar el coste evitado por paciente, se obtuvo una media de 6.389,2 €. Las tres patologías que se asociaron a un ahorro mayor fueron el cáncer de mama, el cáncer de pulmón y el cáncer colorrectal, suponiendo de media un 15 % del gasto farmacéutico anual para cada una de las patologías.

Conclusiones: Este trabajo identifica y valida un nuevo Modelo que ofrece una mejora en la calidad de la Unidad de Ensayos Clínicos del SFH. La metodología de análisis empleada puede ser utilizada por otros SFH como herramienta para analizar la calidad de sus Unidades y definir acciones de mejora. Los ensayos clínicos con medicamentos suponen un ahorro económico importante, derivado de los costes evitados en medicación, participando en la eficiencia de los recursos.

SUMMARY

EXCELLENCE MODEL FOR THE CLINICAL TRIALS AREA OF THE HOSPITAL PHARMACY DEPARTMENT

Introduction

Clinical trials are research studies that explore whether a drug is safe and effective for humans. Their development in hospitals has a complex circuit. On the one hand, it requires involving a high number of professionals, who must coordinate with each other, and on the other hand, the research drugs are increasingly sophisticated and require increasingly stringent storage, monitoring and preparation conditions. In hospitals with high research activity, clinical trials do not escape medication errors.

Pharmacy Department (PD) plays an important role in the involvement of clinical trials with drugs. Therefore, they must have qualified professionals and a real clinical trial area, located in a differentiated area, and which meets minimum requirements for safe storage of Investigational Medicinal Products (IMP's).

The quality is used as a global management tool focused on the continuous improvement of all the hospital activities and procedures. The quality management systems used are the ISO 9000 standard and the Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations (JCAHO). Both consider Failure mode and effects analysis (FMEA) as a method of choice to identify potential failure modes within the processes and to obtain the safety of health procedures. The Model of the European Foundation for Quality Management (EFQM) is a practical instrument based on the self-assessment, with the identification of strengths and areas for improvement, in order to prioritize objectives and implement action plans with which to strengthen.

On the other hand, The Spanish health care model is characterized by ensuring free access to public health services. The chronification of diseases and the constant emergence of new treatments and technologies obliges the system to assume rising costs, with the availability of limited resources. PD can have a fundamental role, acting as a care and research unit, and as a management center of the expenditure to ensure the sustainability of the Spanish Health System and the ability of the system to continue fulfilling its social function satisfactorily.

The benefits of clinical trials are multiple, for patients who have access to innovative treatments and for society. Clinical trial treatment could be more effective than standard

treatment contributing to improve the clinical situation of many cancer patients with similar characteristics. They can also generate economic savings provided by drug cost avoidance.

Objectives

Main objective:

To design and validate an excellence model for the clinical trials area in the PD:

- To analyze the current model through analysis of the results of key quality indicators related to the activity, evaluation of the quality of the area and systematic identification of the weaknesses of the usual procedures.
- Restructuring of the Clinical Trials area and implantation of the management model of IMP's.
- To validate the excellence model by evaluating its impact on improving the results of key quality indicators related to the activity and quality of the clinical trials area.

Secondary objectives:

- To determine the characteristics of clinical trials in the new clinical trial area.
- To quantify the drug cost avoided in oncological clinical trials, presumably those that have the most impact on the total cost.

Methods

Setting: PD of Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid (Spain).

The Hospital General Universitario Gregorio Marañón (HGUGM) is one of the large hospitals of the public health system of Madrid. The DP of HGUGM is highly specialized service, of recognized national and international prestige for its innovative capacity and with intense vocation teacher and researcher. Since the year 2009, the DP has an internal unit for the management of innovation and research of the group, called IPHARMA, whose mission is to combine a clinical research of high scientific and technical level with a basic quality research. Among its lines of open innovation are clinical trials whose role is to provide knowledge on drugs, methodology of scientific research and ethical evaluation.

Design: this project was developed in 3 stages:

1. Pre-intervention phase. The following studies were conducted:

- A descriptive study of the results of key indicators in the clinical Trials included in the scorecard of the PD.
 - A descriptive study of the quality of the clinical trials unit in the PD, through the design of a self-assessment Checklist.
 - Failure mode and effects analysis (FMEA) to quantify the criticality of potential failure modes during the processes of the development of clinical trials.
 - A SWOT analysis to identify strengths, weaknesses, opportunities, and threats in the PD for pharmaceutical care and to identify potential improvement actions.
2. Intervention phase: Phase of action for the implementation of the corrective measures.
3. Post-intervention phase. The following studies were conducted:
- A descriptive study of the results of key indicators in the clinical Trials included in the scorecard of the PD.
 - A descriptive study of the quality of the clinical trials unit in the PD, through the design of a self-assessment Checklist.
 - A descriptive study of the characteristics of the clinical trials open in the PD.
 - A study of the drug costs avoidance in oncological clinical trials performed in the DP.

Study period: 2 years and 3 months (01 October 2014 – 31 December 2016)

Methods:

- Creation of an interdisciplinary team to design and implement the model. The was formed by professionals with experience and knowledge in the clinical trials and in the fiels of clinical research.
- Descriptive analysis of the results of key indicators by reviewing the information stored on the scorecard of the PD: indicators of activity related to the clinical trial Area
- Design of a self-assessment Checklist of quality standards.
- Evaluation of the quality of the clinical trials area by means of the self-assessment Checklist of quality standards.
- FMEA Analysis.
- SWOT analysis.

- Development of a business plan to design management excellence model
Implementation of the new model in the PD of HGUGM: Restructuring of the Clinical Trials area and implantation of an IMP management model.
- Validation of the model through the comparative analysis of the results of the key indicators, and evaluation of the quality of the clinical trials area by means of the self-assessment Checklist of the quality standards.
- Retrospective observational descriptive study of the characteristics of the active clinical trials in the DP.
- Retrospective observational study of drug costs avoidance for oncological clinical trials

Results

With the information obtained in the analyses of the pre-intervention phase: The limitations detected and the recommendations of improvements, it was proposed to carry out a remodeling of the unit of clinical trials based on:

- Reorganization of pharmacy staff.
- Logistic restructuring.
- A private area for pharmacist and for investigational medication storage.
- Automation of temperature control.
- Automation of IMP inventory management
- Electronic prescription in clinical trials.
- development of the procedures for each one of the clinical trials processes.

After the implantation of the excellence model an increase in the activity of the activity of the clinical trials area of the PD of HGUGM was observed. The results of the self-assessment showed an improvement of the quality standard from 45% in the pre-intervention phase to 79.8% in the post-intervention phase.

The service with the highest number of clinical trials was the oncology service. The type of cancer that in the largest number of clinical trials was studied and more patients enrolled was breast cancer.

Clinical trials in our hospital provided an economic saving, on drug cost avoided, of **2.255.272 €** in two years. In average, 6.633 € by every patient that enrolled in a clinical trial with sponsor provided IMP. Clinical trial with more economic saving were breast cancer, lung cancer and

colorectal cancer, assuming of average 15% of the annual pharmaceutical expenditure for each one of the pathologies.

Conclusion

This project identifies and validates a new model that improves the quality of the clinical trials area of the PD. It offers a methodology for analysis that is easily exported to other hospital pharmacies as a tool for analyzing the quality of their services and defining improvement actions. Clinical trials with drugs involve significant economic savings, which are derived from drug costs avoidance, contributing in resource efficiency.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. INVESTIGACIÓN CLÍNICA CON MEDICAMENTOS

La comercialización de un nuevo fármaco sigue un proceso largo y costoso ya que tiene que demostrar que es efectivo y seguro para las personas a las que va dirigido¹. Desde el descubrimiento de una nueva molécula hasta su comercialización como medicamento, pueden pasar de 10 a 15 años de investigación. Las etapas tras el descubrimiento de la nueva molécula son: la identificación de la diana terapéutica a la que va dirigida; la identificación de la relación entre la diana terapéutica y la enfermedad de interés; la identificación del compuesto líder (compuesto natural, estructura química, péptido o anticuerpo) que servirá como punto de partida para el desarrollo de moléculas relacionadas, por su capacidad para unirse a la diana terapéutica y ejercer un efecto activador o inhibidor sobre ella; la validación del compuesto líder, mediante la comparación de varios compuestos líderes para seleccionar aquel con mayor potencial de convertirse en un medicamento. Tras la fase de descubrimiento, se encuentra la fase de desarrollo preclínica. En esta fase, el compuesto líder seleccionado se investigará *in vitro* (en células y tejidos) e *in vivo* (en organismos vivos) para conocer sus características galénicas y su composición química. Tras la fase preclínica, se realizará la formulación del medicamento que pasará a evaluarse en la fase clínica con la realización de los ensayos clínicos.

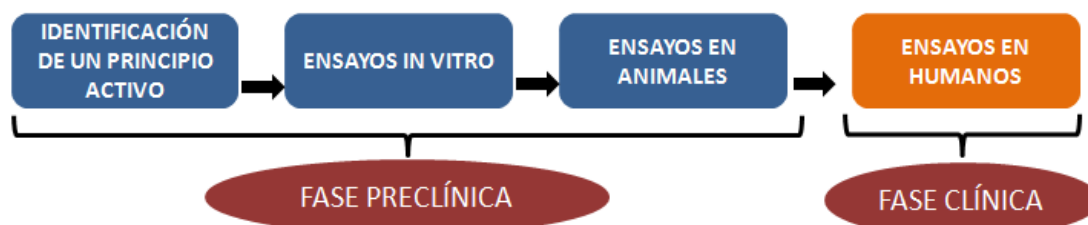


Figura 1: Fases en la investigación clínica con medicamentos

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 eficacia².

Los ensayos clínicos con medicamentos pueden clasificarse de manera diversa, siendo la clasificación más conocida la clasificación según su finalidad³:

- **Fase I:** se trata de la primera vez que el fármaco se estudia en seres humanos. Esta fase puede durar entre 6 meses y un año. Suelen incluir entre 20 y 100 sujetos, voluntarios sanos o pacientes enfermos. Son los primeros estudios de evaluación de la seguridad del nuevo fármaco en seres humanos. Emplean dosis muy bajas de fármaco que van incrementando en diferentes cohortes de pacientes hasta observar efectos no deseados o efectos adversos.
- **Fase II:** su objetivo es la búsqueda de la dosis adecuada de fármaco. También se obtienen los primeros datos de la eficacia del nuevo fármaco. En este tipo de estudios se incluyen de 100 a 300 pacientes enfermos.
- **Fase III:** su objetivo es estudiar la eficacia y seguridad del nuevo fármaco. Incluyen un mayor número de pacientes, más de mil, y son los que mayor duración presentan, entre 3 y 6 años de duración. En esta fase, se suele comparar el nuevo fármaco con el o los medicamentos utilizados habitualmente para la patología a tratar. La asignación a un grupo u otro de tratamiento generalmente se realiza de manera aleatorizada. Los resultados obtenidos en los ensayos de fase III son los que proporcionan la información necesaria para la aprobación y comercialización del nuevo fármaco. Cuando los resultados de los ensayos clínicos de fase III son buenos, se envía una solicitud a las agencias reguladoras, en España la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS), con toda la información recopilada a lo largo de todas las fases de investigación y es ésta la que autoriza la comercialización de un nuevo fármaco.
- **Fase IV:** una vez autorizado el fármaco, se realizan estos estudios postautorización cuyo objetivo es probar el nuevo fármaco en cientos o miles de pacientes, con el fin de mejorar la información con respecto a su seguridad y eficacia en la práctica clínica. La aparición de incidencias puede servir para modificar la información relativa a las recomendaciones de uso o, incluso, para retirar el fármaco del mercado en el caso de que sea necesario^{4,5,6,7}.

Cualquier centro de investigación u hospital en el que existan ensayos clínicos con medicamentos necesita contar con la colaboración del Servicio de Farmacia Hospitalaria (SFH) para el control de la medicación del ensayo⁸. Estos centros deben cumplir con una normativa legal y seguir unos procedimientos que garanticen la ejecución adecuada del ensayo⁹.

1.2. MARCO LEGAL DE LA REALIZACIÓN DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS

En España hay una amplia legislación que regula los ensayos clínicos con medicamentos. Inicialmente éstos fueron regulados por la *ley 25/1990, de 20 de diciembre, del medicamento*¹⁰, que dedicaba el título III a regular la realización de los ensayos clínicos de medicamentos, el *Real Decreto 561/1993, de 16 de abril*,¹¹ así como el *Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero*¹². Actualmente éstos han sido derogados por el vigente *Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos*¹³. Este Real Decreto persigue adaptar la legislación española para hacer viable la aplicación del *Reglamento de la Unión Europea (UE) 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de abril de 2014 sobre los ensayos clínicos de medicamentos de uso humano*¹⁴. El nuevo Real Decreto introduce nuevos conceptos y definiciones, como ensayo clínico de bajo nivel de intervención. A su vez establece los requisitos para la realización de los ensayos clínicos. En primer lugar, es necesario que el promotor del ensayo disponga de un dictamen favorable de un Comité Ético de Investigación de medicamentos único y una autorización de la AEMPS. En segundo lugar, es un requisito para iniciar el ensayo clínico en un centro, la conformidad de la dirección del centro que se obtiene mediante la firma de un contrato entre el promotor y el centro. El nuevo Real Decreto además hace referencia a la transparencia de los ensayos clínicos en desarrollo en España, crea la base legal del Registro Español de estudios clínicos (REec), una base de datos de acceso público y gratuito que sirve de fuente de información primaria en materia de estudios clínicos con medicamentos¹⁵; y considera la participación de los sujetos en los Comités Éticos de Investigación.

Por otro lado, el *Reglamento de la UE 536/2014* busca fomentar la investigación clínica en Europa, simplificando la normativa sobre realización de ensayos clínicos, pero manteniendo el máximo nivel de seguridad de los pacientes y de fiabilidad de los datos y aplicando principios de transparencia y de colaboración entre los Estados miembros. Así se garantiza que las normas de realización de ensayos clínicos sean idénticas en toda la UE, facilitando la realización en Europa de ensayos clínicos multinacionales. Este reglamento deroga la *Directiva 2001/20/CE*¹⁶.

A su vez, se encuentra la *Ley 29/2006, de 26 de julio, de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios*¹⁷, en cuyo título III regula los ensayos clínicos con medicamentos. El *Real decreto 824/2010, de 25 de junio, por el que se regulan los laboratorios farmacéuticos, los fabricantes de principios activos de uso farmacéutico y el comercio exterior*

*de medicamentos y medicamentos en investigación*¹⁸. El Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios¹⁹.

La Orden SCO/362/2008, de 4 de febrero²⁰ que modifica a la anterior Orden SCO/256/2007, de 5 de febrero²¹, por la que se establecen los principios y las directrices detalladas de buena práctica clínica y los requisitos para autorizar la fabricación o importación de medicamentos en investigación de uso humano. La Resolución de 16 de octubre de 2009, de la Subsecretaría, por la que se autoriza la presentación a través del registro electrónico del departamento de determinados escritos, comunicaciones y solicitudes relativos a ensayos clínicos con medicamentos dirigidos a Comités Éticos de Investigación Clínica o a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios²².

Por último, cabe mencionar que los ensayos clínicos deben realizarse cumpliendo los principios éticos de la investigación en humanos. En 1964 la Asociación Médica Mundial creó un código de ética de investigación médica en humanos conocida como La Declaración de Helsinki²³. Este código es una extensión del código de Núremberg, en el que se definía que el sujeto debía participar de forma voluntaria en el estudio y que éste no debe presentar riesgo de producir daños, invalidez y muerte a los mismos. La declaración de Helsinki además incluye información acerca de la experimentación con sujetos que carecen de poder de decisión, habla sobre la privacidad y confidencialidad de los sujetos de la investigación y del consentimiento informado voluntario²⁴. Por otro lado, en 1979, el Informe Belmont declara los principios básicos para la ética de la investigación clínica: respeto por las personas, beneficencia y justicia.

En el desarrollo de los ensayos clínicos también es necesario mencionar la *Guía de Buena Práctica Clínica*²⁵, ya que se trata de una norma internacional de calidad ética y científica aplicable al diseño, realización, registro y comunicación de los ensayos clínicos en los que participen seres humanos.

Aparte de la normativa y de la ética, cabe mencionar *las Directrices de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios sobre la nomenclatura* de las sustancias activas de los medicamentos en investigación de terapia avanzada que contengan células²⁶ y *la guía de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios para la presentación de documentación no clínica para la realización de ensayos clínicos*²⁷. Ambos documentos que sirven de guía en aspectos de Buenas Prácticas.

1.3. IMPLICACIÓN DEL FARMACÉUTICO DE HOSPITAL EN LA REALIZACIÓN DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS

Los SFH juegan un papel importante en la participación de los ensayos clínicos con medicamentos. Así viene recogido en *el Reglamento de la UE 536/2014, 16 abril sobre los ensayos clínicos de medicamentos de uso humano*¹⁴; y *el Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, ensayos clínicos con medicamentos, Comités de ética de la Investigación con medicamentos, normas de buena práctica clínica y Registro Español de Estudios Clínicos*¹³.

Además, como dictamina *la ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de medicamentos y productos sanitarios*, los SFH son los responsables de la custodia, conservación y dispensación de los medicamentos en los ensayos clínicos realizados en el hospital¹⁷.

Las actividades del farmacéutico en la investigación clínica con medicamentos son las siguientes:

1.3.1. Miembro del Comité Ético de Investigación Clínica:

*El Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre*¹³ define el Comité de Ética de Investigación (CEI) como el órgano independiente y de composición multidisciplinar cuya finalidad principal es la de velar por la protección de los derechos, seguridad y bienestar de los sujetos que participen en un proyecto de investigación biomédica y ofrecer garantía pública al respecto mediante un dictamen sobre la documentación correspondiente del proyecto de investigación, teniendo en cuenta los puntos de vista de las personas legas, en particular, los pacientes, o las organizaciones de pacientes¹³. A su vez, este Real Decreto, define el Comité de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm) como aquel Comité de Ética de la Investigación que además está acreditado de acuerdo con los términos de este real decreto para emitir un dictamen en un estudio clínico con medicamentos y en una investigación clínica con productos sanitarios. En su capítulo IV el Real Decreto vigente, recoge las funciones de estos CEIm, como deben coordinarse, acreditarse, las normas generales de funcionamiento y un apartado relativo a su composición. En este último destaca que debe estar constituido por un mínimo de diez miembros y entre ellos debe figurar un farmacéutico de hospital o de atención primaria.

El farmacéutico, como profesional experto en los medicamentos, puede presentar un análisis y discusión sobre los aspectos farmacológicos y técnicos de los medicamentos en investigación para ayudar a la evaluación de los ensayos clínicos del CEIm⁶.

1.3.2. Gestor de las muestras de los medicamentos para la investigación clínica

La gestión de las muestras para investigación (MPI) constituye una de las actividades fundamentales del farmacéutico en el desarrollo de los ensayos clínicos. Éste es el responsable de elaborar e implementar los procedimientos para el control de las MPI en la Unidad de ensayos clínicos y de participar en los procesos de recepción, custodia y conservación de las MPI²⁸. Además el farmacéutico es el responsable de la trazabilidad de la MPI desde que entra en el SFH hasta que es dispensada, destruida o devuelta al promotor, y de la manipulación y/o preparación de las MPI, que así lo requieran, de acuerdo con la legislación vigente y las Buenas Prácticas Clínicas^{25,29,30}. Los procesos detallados en los que participa se muestran en la figura 2:

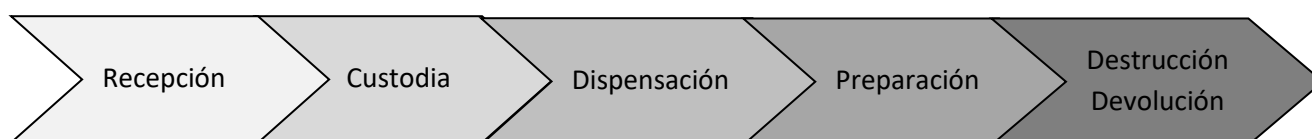


Figura 2: Diagrama de los procesos de las Muestras Para Investigación en el Servicio de Farmacia

1.3.2.1. Recepción de las MPI de ensayos clínicos

El personal encargado de la recepción en el SFH debe conocer que procedimiento seguir cuando le llega mercancía de ensayos clínicos. Ésta debe ser identificada y transportada a la Unidad de ensayos clínicos. Una vez allí, el farmacéutico debe seguir los siguientes pasos³¹:

- Identificar el ensayo clínico al que pertenece la medicación.
- Revisar las condiciones de conservación y si el paquete presenta un dispositivo de control de temperatura o temptale. En ese caso verificar que las condiciones del envío han sido las adecuadas para el producto o en caso de no ser las adecuadas, poner la medicación en cuarentena y notificar al monitor del estudio.
- Comprobar que existe un albarán indicando la mercancía que contiene.
- Comprobar la integridad física de las MPI y que estas están correctamente etiquetadas basándonos en la guía de normas de correcta Fabricación de la Unión Europea de medicamentos de uso humano³².
- Colocar las MPI según las condiciones de conservación lo requieran.
- Registrar la entrada de producto para contabilizar la nueva medicación en el SFH.
- Archivar el albarán en el protocolo del estudio.

- Notificar la recepción de medicación al monitor del ensayo clínico o activar la medicación en el de manera electrónica a través de un sistema interactivo de voz (IVRS) o un sistema interactivo web (IWRS).

1.3.2.2. Custodia de las MPI de ensayos clínicos

El farmacéutico es el responsable del almacenamiento y de la conservación de las MPI de los ensayos clínicos. Debe mantener un inventario actualizado y un sistema de contabilidad de las MPI³³. Entre sus funciones se encuentra la controlar la temperatura donde se almacenan las MPI para asegurar su correcta conservación y realizar un control de caducidades sistemático que garantice que las MPI caducadas no van a ser dispensadas³⁴.

Las MPI caducadas o que han sufrido algún desvío de temperatura se deben identificar como medicación en cuarentena y separar del resto de la medicación hasta que el promotor del estudio decida si la medicación puede ser utilizada, reetiquetada, destruida².

1.3.2.3. Validación de la prescripción médica

Toda prescripción médica debe ser verificada por un farmacéutico con el fin de asegurar que el tratamiento prescrito es adecuado para el paciente y éste se ha prescrito de acuerdo a su enfermedad a una dosis y pauta posológica correcta³⁵. El farmacéutico debe desarrollar protocolos que ayuden a la prescripción y validación de los ensayos clínicos, así como establecer el personal autorizado para desempeñar estos procesos. Las MPI deben ser solicitadas al SFH por un miembro del equipo investigador. Generalmente mediante una prescripción o un modelo de solicitud de muestras (en formato papel o en formato electrónico). El farmacéutico debe comprobar en la prescripción médica o solicitud de medicamento de ensayo clínico, que el paciente se encuentra en dicho ensayo clínico, y verificar que el tratamiento se ajusta al protocolo del estudio. La información mínima que la prescripción debe incluir es³⁶:

- Título del protocolo y número del estudio.
- El investigador principal.
- Las muestras en investigación solicitadas, indicando la dosificación y pauta posológica y duración del tratamiento, así como número de lote o número de kit a dispensar, si procede.
- Los datos del médico prescriptor, servicio y firma.
- Los datos del paciente, incluido el número de paciente en el estudio.

Tras la validación, el nombre y firma del farmacéutico debe quedar registrado. Además, los estándares de calidad hacen referencia a la necesidad de verificar el consentimiento informado del paciente³³.

1.3.2.4. Dispensación de las MPI de ensayos clínicos

Tras la prescripción y validación, el farmacéutico es el responsable de la dispensación de las MPI solicitadas, por ello es recomendable establecer un listado del personal autorizado para la dispensación de MPI de ensayos clínicos³³. La dispensación de las MPI puede realizarse de manera directa al paciente ambulatorio que viene a recoger la medicación al SFH, de manera indirecta, a través de algún miembro del equipo investigador, o dispensación al área de Elaboración del SFH para proceder a su preparación y enmascaramiento, si procede³⁷.

En el proceso de la dispensación debe identificarse la MPI a dispensar, con el número de protocolo del estudio y el número de identificación del paciente. Deben anotarse y registrarse el nombre de la MPI dispensadas, el número de protocolo del estudio, viales, frascos, botes y/o comprimidos dispensados y su correspondiente número de lote, caducidad, número de kit. En algunos casos, el promotor especifica que debe conservarse además la etiqueta, siempre que exista doble etiqueta y no se deje la muestra sin identificar. En otros casos, la dispensación puede requerir de un sistema de verificación o doble comprobación de la MPI dispensada^{38,39}.

El farmacéutico es el responsable de registrar la dispensación de la MPI por paciente, firmar y archivar el documento en el archivo del estudio³⁴.

1.3.2.5. Preparación de las MPI de ensayos clínicos

El farmacéutico es el facultativo indicado para coordinar y dirigir a todos los profesionales que participan en la preparación de fármacos, garantizando la calidad de la medicación y la seguridad del paciente⁴⁰. De este modo, deben responder de: la formación del personal del SFH, la estructura y medios con los que se deben elaborar los medicamentos, la trazabilidad de las muestras en su elaboración y dispensación, así como de las condiciones para la conservación del medicamento desde la preparación hasta su administración.

La Guía de Buenas Prácticas pretende homogeneizar los requisitos exigidos en cada hospital y dar una serie de recomendaciones que el SFH debe tener en cuenta antes de preparar un medicamento⁴⁰. Los dos conceptos en los que debe basarse son: la gestión de los riesgos para la

calidad, es decir la evaluación de los riesgos asociados a la preparación, con el fin de determinar el nivel de garantía de calidad del sistema; y la calidad por diseño que se trata de la sistematización en el proceso de preparación basado en el conocimiento del producto de partida, de las necesidades del paciente y del proceso en sí.

Además de esta Guía es recomendable tener en consideración, para la preparación de medicamentos estériles, otras guías como la Guía de la PICS PE010-3⁴¹ y otros estándares internacionalmente reconocidos como la USP 797 americana⁴².

Para garantizar la correcta preparación de medicamentos en el SFH, es necesario disponer de procedimientos de trabajo para cada uno de los procesos, así como guías de elaboración. La preparación de los medicamentos debe realizarse con hojas de trabajo o de preparación que sirvan de guía al profesional. Además, estas hojas pueden servir de registro de la preparación ya que posteriormente deben ser firmadas por los que hayan participado en el proceso de preparación⁴³.

De manera general, en el proceso de preparación de medicamentos en investigación, se deben seguir los mismos procedimientos de trabajo generales. El procedimiento de vestimenta en función del trabajo que se vaya a realizar y las normas de trabajo en cabinas de flujo laminar para la preparación de medicamentos estériles. En el caso de manipular MPI de carácter peligroso, aquellos fármacos incluidos en la lista National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH), la elaboración se debe realizar en Cabina de Seguridad Biológica por una mayor protección del manipulador⁴⁴.

La hoja de trabajo o de preparación debe estar identificada como ensayo clínico y debe contener la información solicitada por el promotor: cantidad de medicamento que hay que tomar para cada dosis de medicamento y número de unidades de MPI utilizadas, disolvente y la cantidad de éste con la que hay que reconstituir cada presentación del medicamento, el suero en que hay que diluirlo cuando proceda y el material fungible necesario para la elaboración.

Las etiquetas deben identificar cada preparación con el código del protocolo o nombre del ensayo clínico, los datos del paciente al que va dirigido, el medicamento, la dosis, la forma de conservación, la fecha de caducidad, la fecha de administración y la vía de administración³⁴. En los medicamentos parenterales, además debe incluir el diluyente utilizado, el volumen final, la velocidad de administración y el tiempo de administración. En los fármacos debe incluir el número de comprimidos a tomar en cada dosis y la duración del tratamiento. En el caso de que

la preparación deba ser enmascarada, se tomarán las precauciones necesarias para evitar la rotura del ciego.

1.3.2.6. Destrucción o devolución de las MPI de ensayos clínicos

Las MPI que no sean utilizadas durante el ensayo clínico, aquellas que hayan sobrado al cierre del mismo y/o hayan caducado y/o hayan sido desestimadas por el promotor del estudio pueden seguir dos procedimientos³⁴:

- Destrucción en el SFH: al igual que el resto de la medicación del SFH. El Hospital cuenta con un plan de Gestión de Residuos en función de las características del mismo. Para los fármacos peligrosos esta gestión se realiza por una empresa externa que se encarga del transporte y la incineración de los residuos peligrosos. Todas las muestras usadas en la preparación, así como los materiales empleados deben eliminarse según los procedimientos establecidos y no retornar a la Unidad de Ensayos Clínicos por seguridad del personal.
- Devolución al promotor del estudio: en estos casos, la medicación es empaquetada por el monitor del estudio para ser devuelta generalmente mediante un sistema de mensajería.

En ambos casos, el farmacéutico es el responsable de verificar que el monitor ha contabilizado las MPI y lo ha dejado registrado en el archivo del ensayo.

1.3.3. Gestor de las visitas con los promotores y/o monitores del ensayo clínico

El farmacéutico es responsable de la trazabilidad de la MPI en el SFH, por ello debe participar activamente con los promotores y monitores del estudio en sus visitas al SFH y gestionar sus visitas.

En la visita de inicio, el facultativo debe comprobar y revisar que el ensayo clínico reúne los documentos necesarios para el inicio en su centro y debe comprender los requisitos necesarios para su desarrollo en el SFH³³. En las visitas de monitorización, debe proporcionar la información solicitada por los monitores³⁴. En las visitas de cierre, debe asegurarse que la trazabilidad de la MPI ha sido correcta en todo momento, de la destrucción o devolución de las MPI sobrantes, y de la retirada del archivo y/o unificación del mismo con el archivo del investigador.

1.3.4. Actividad clínica- investigadora

El farmacéutico debe tener una labor clínica en el desarrollo de los ensayos clínicos. Por sus aptitudes es capaz de proporcionar información de aspectos de la medicación tanto al equipo investigador como a los propios pacientes. La información proporcionada debe centrarse en aspectos referentes a condiciones de conservación de la medicación en investigación dispensada, dosificación, posología y modo de administrar el medicamento, conciliación de la medicación concomitante, comprobación de las interacciones, posibles efectos adversos, instrucciones sobre hábitos de vida que puedan ser relevantes en el estudio, o pasos a seguir en el caso de devolución de dosis no utilizadas². Un apartado de gran importancia en el trascurso del estudio es la toma constante de la medicación oral gestionada por el paciente. El farmacéutico debe participar en los proyectos de mejora de la adherencia en estos pacientes, fomentando en el cumplimiento del protocolo del estudio.

Por otro lado, como miembro del equipo investigador, el farmacéutico debe estar formado en las Buenas Prácticas Clínicas y en los procedimientos normalizados de trabajo (PNT) del área. En los estudios doble ciego, donde tanto el sujeto como el investigador desconocen la asignación a los grupos de tratamiento, el farmacéutico debe actuar como investigador "no ciego" participando en la randomización de los pacientes a los grupos de tratamientos y dispensando la medicación o la mezcla de manera enmascarada para que no se conozca la asignación del tratamiento^{3,45}. A parte, debe efectuar trabajos de investigación propios o colaborar en estudios de biofarmacia y farmacocinética, o de estabilidad, compatibilidad de los medicamentos en las condiciones de empleo utilizadas en el ensayo².

1.3.5. Actividad docente

El desarrollo de los ensayos clínicos en el SFH presenta un alto grado de complejidad y es necesario establecer una formación estandarizada para el personal que intervenga en los procesos.

Es importante disponer de procedimientos de trabajo, así como instrucciones técnicas de soporte para asegurar un desarrollo óptimo. Así mismo, el farmacéutico debe conocer la legislación vigente, las responsabilidades del investigador y del SFH, las recomendaciones en el uso de los medicamentos de ensayos clínicos, la metodología en la investigación clínica, y otros asuntos como el proceso de negociación del contrato entre el promotor y el centro².

El farmacéutico debe garantizar que se imparte una formación inicial y continuada para el personal involucrado directamente en la preparación y o dispensación de los medicamentos del SFH. **Error! Marcador no definido.** La formación por tanto debe estar dirigida al resto de farmacéuticos del SFH, a los enfermeros y técnicos que intervienen en la dispensación o la preparación.

Algunos de los aspectos en los que debe formarse en personal involucrado en la preparación de los medicamentos son³³:

- Buenas prácticas de preparación de medicamentos.
- Procedimientos normalizados de trabajo. Instrucciones de preparación y de etiquetado.
- Evaluación de riesgos de preparaciones de medicamentos en hospital.
- Especificaciones técnicas de las salas blancas, equipos, aparatos, utensilios y/o dispositivos empleados en la preparación.
- Técnica de manipulación de medicamentos en cabinas de flujo laminar (solo para personal que trabaje en preparaciones de nivel medio y nivel alto de riesgo)
- Vestimenta del personal elaborador adecuada al proceso y al grado de la zona de trabajo.
- Controles de las preparaciones (solo para personal que trabaje en preparaciones de nivel de riesgo medio y alto excepto el control visual) Fraccionamiento de medicamentos. Conservación de las preparaciones de medicamentos.
- Monitorización física y microbiológica de las salas blancas
- Limpieza de las salas blancas requisitos de los agentes de limpieza, técnicas de limpieza, frecuencia. Validación de la limpieza.

1.3.6. Auditor de los procesos

El farmacéutico como responsable de la Gestión de las MPI en el SFH, es el responsable de realizar auditorías propias y periódicas en la Unidad de Ensayos Clínicos para verificar que los procedimientos se están desarrollando de acuerdo a las normas y los estándares de calidad de la Unidad, así como que el personal está cualificado para realizar las funciones pertinentes⁴⁶. A su vez, es responsable de notificar al monitor del estudio cualquier incidencia o desvío del protocolo del estudio que detecte durante el transcurso del mismo⁴⁷.

1.4. DESARROLLO DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS DESDE EL PUNTO DE VISTA DEL SERVICIO DE FARMACIA HOSPITALARIA

El desarrollo de los ensayos clínicos en los SFH sigue una serie de procesos establecidos que se muestran en la figura 3:

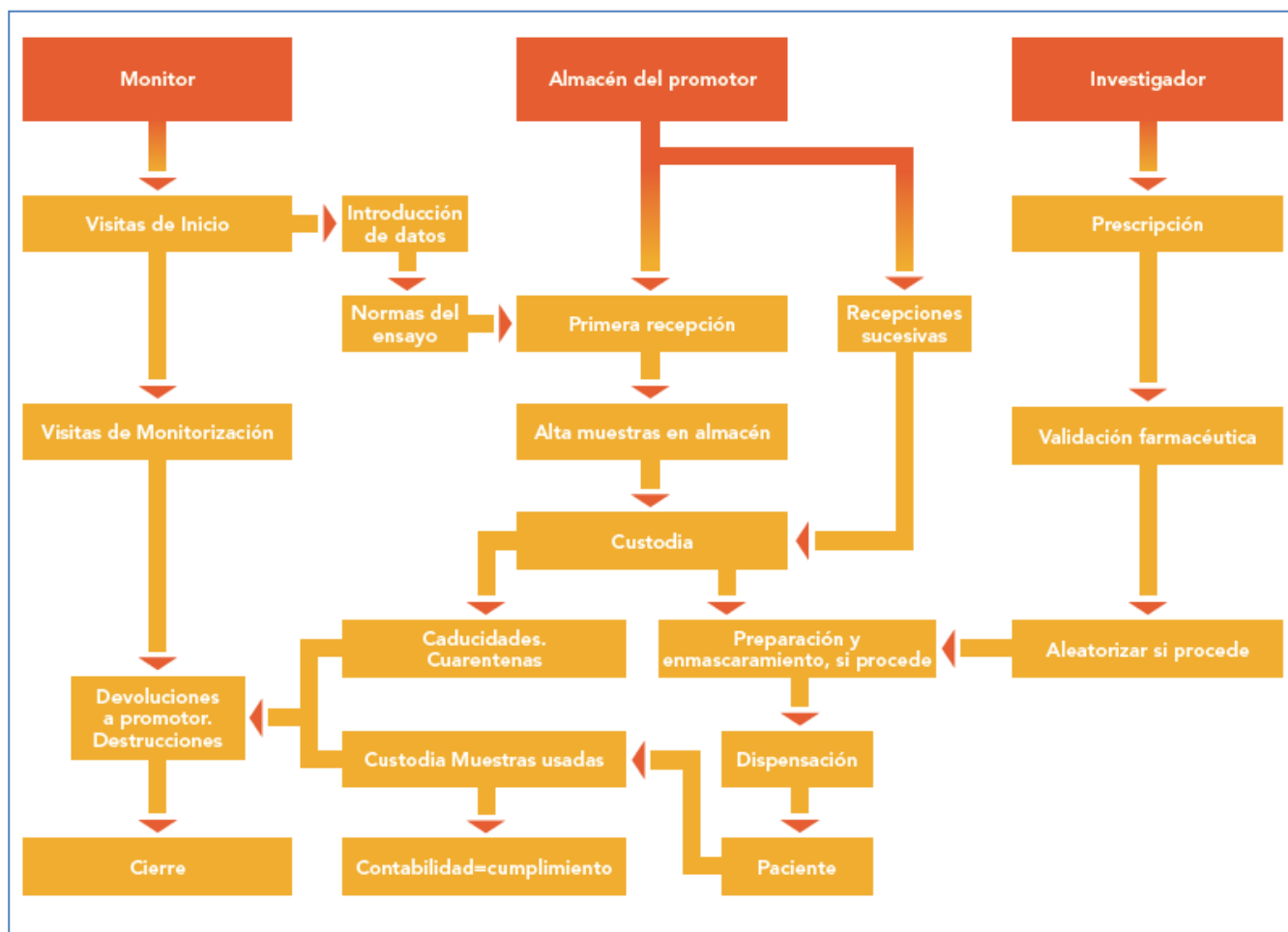


Figura 3: Diagrama de flujo de los ensayos clínicos en el Servicio de Farmacia

1.4.1. Visita de preselección

Se trata de la primera visita en la que el monitor o el promotor del estudio valoran el centro con el fin de comprobar que éste cumple con los requisitos establecidos. Esta visita se realiza en todas las áreas del hospital donde tienen lugar los procesos del ensayo clínico, entre ellas se encuentra el SFH si dicho ensayo va a tener medicación.

El SFH debe proporcionar la información solicitada por el/los monitores o promotores del estudio. Suele tratarse de una consulta sobre las características del SFH, y el modo de trabajo habitual.

Si se considera que el hospital y el SFH cumplen con los requisitos para la realización del estudio, el centro es seleccionado y a continuación tiene lugar la visita de inicio.

1.4.2. Visita de inicio

El objetivo de la visita de inicio es recoger y revisar la documentación proporcionada por el monitor y/o promotor del ensayo clínico para que éste pueda iniciar en el centro. La documentación que debe ser aportada es la siguiente³⁴:

- Autorización de la AEMPS.
- Dictamen favorable del CEIm.
- Conformidad de la Dirección del centro.
- Contrato firmado entre promotor y el centro.
- Protocolo del estudio que incluye información general del ensayo, objetivos establecidos, diseño, inclusión/exclusión de sujetos, métodos para la valoración de la eficacia y/o seguridad, ética, financiación y seguros, entre otras cosas.
- Manual del investigador que recopila los datos clínicos de los medicamentos en investigación (dosis, frecuencia, administración, preparación, procedimientos para monitorizar seguridad y evaluación no sesgada del riesgo) o la ficha técnica de los medicamentos ya comercializados.

A su vez, durante la visita de inicio es importante que el monitor detalle cómo va a desarrollarse el ensayo clínico en el centro y proporcione tanto sus datos de contacto como los de las personas que van a intervenir en el estudio, para poder consultarles en caso de duda.

La información que debe proporcionar abarca desde la explicación del protocolo del estudio y la definición de las responsabilidades del SFH, hasta la documentación relacionada con la medicación que se pretende investigar. Si ésta será aportada por el promotor, como se indica en el Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre¹³, o en su defecto tiene que ser aportada por el SFH. Como se va a recibir (de forma automática o manual), si es necesario activar las MPI recibidas de manera electrónica a través de IVRS o IWRS. Cuáles son las formas farmacéuticas de la medicación del estudio y como deben conservarse. Como y quien va a asignar la medicación a los pacientes incluidos en el estudio. Como deben dispensarse las MPI desde el SFH (directamente al paciente, al investigador principal, al coordinador del estudio o a la Unidad

de Elaboración del SFH para su preparación). En caso de requerir preparación, cuáles son los requisitos para su manipulación y preparación, que procedimientos se deben aplicar y que controles hay que realizar para la preparación de la mezcla o sobre el producto terminado. Si se trata de un estudio ciego, deberá indicar como debe enmascarse la medicación antes de ser dispensada.

Durante la visita de inicio, el monitor debe establecer cómo proceder en la devolución y/o destrucción de las MPI no utilizadas, deterioradas o sobrantes del estudio y debe determinar cuáles son los formularios necesarios para la monitorización y la contabilización de las muestras que llegan al servicio³⁴.

1.4.3. Recepción y almacenamiento de las MPI en la Unidad de ensayos clínicos del SFH

Una vez iniciado el ensayo clínico, el promotor establece el suministro de las MPI que serán recepcionadas y almacenadas en el SFH como se ha detallado anteriormente.

1.4.4. Dispensación y Preparación de las MPI en la Unidad de ensayos clínicos del SFH

Mediante la solicitud de muestras o la prescripción médica, el farmacéutico realiza la dispensación de las MPI por paciente o del medicamento preparado, si procede, como se ha detallado anteriormente.

1.4.5. Visita de monitorizaciones

El monitor de un ensayo clínico es el responsable del seguimiento de las MPI y de garantizar el correcto desarrollo del ensayo clínico en el centro. Para ello debe concertar las visitas de monitorización en el SFH que pueden ser de carácter presencial o telemático.

Las actividades que debe realizar durante la visita son³⁴:

- Verificación de la contabilidad de la medicación en el SFH desde su recepción, hasta su almacenamiento y dispensación.
- Comprobación de las recepciones de medicación mediante acuse de recibo firmado y fechado.

- Comprobación de las dispensaciones de las MPI, con la hoja de prescripción, la hoja de dispensación y la hoja de preparación, si procede. Todo firmado y fechado.
- Revisión de las existencias reales en el SFH y revisión de las caducidades.
- Re etiquetado de la medicación, si procede.
- Devolución al promotor o destrucción en el SFH de las MPI deterioradas y/ caducadas
- Revisión de las MPI devueltas por el paciente, si procede.
- Control de temperaturas en la ubicación donde se almacenan las MPI del estudio.

El farmacéutico debe asistir al monitor durante la visita de monitorización y proporcionar la documentación que éste solicite durante la misma³⁷.

1.4.6. Visita de cierre

En la visita de cierre, el monitor debe revisar la documentación del archivo del estudio para verificar que la contabilidad de las MPI es correcta, que no quedan existencias en el SFH, en su defecto procederá a empaquetarlas para devolver al promotor o registrar para su destrucción en el SFH y que dispone de la documentación necesaria para el cierre del ensayo. El archivo del ensayo puede unificarse con el archivo del investigador, que se hará responsable de su custodia o puede externalizarse a un almacén externo a cargo del SFH.

Debe registrarse la retirada del archivo, documentar el sitio al que va dirigido y la firma de los responsables.

1.5. COMPLEJIDAD DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS Y ERRORES DE MEDICACIÓN

Los Ensayos Clínicos con medicamentos presentan un circuito complejo en el Hospital. En primer lugar, para su desarrollo requieren implicar a un alto número de profesionales de todos los estamentos que deben coordinarse entre sí. En segundo lugar, presentan protocolos muy estrictos en los que un mínimo suceso puede derivar en una desviación de protocolo, con consecuencias negativas para el paciente y la institución. Por otro lado, los medicamentos en investigación son cada vez más sofisticados y requieren de condiciones de almacenamiento, monitorización y preparación cada vez más concretos, creando la necesidad de disponer de profesionales formados en el manejo de protocolos complejos⁴⁸.

La seguridad del paciente es un componente clave en la calidad asistencial. Desde que fue publicado en el año 1999 el informe *"To err is human: building a safer health system"*⁴⁹ se puso de manifiesto una realidad y es que los errores asistenciales ocasionan entre 44.000 y 98.000

muerres al año en EE.UU., una mortalidad mayor que la causada por los accidentes de tráfico, el cáncer de mama o el sida. De estas muertes, 7000 sucedían específicamente como resultado de los errores en el proceso de administración de medicamentos. El aumento progresivo en la incidencia de errores de medicación en los hospitales, se puede atribuir a varios factores, ya no por incompetencia de los profesionales, sino por fallos en los componentes del Sistema Sanitario. La falta de sistematización, apoyada en la informática, de los procesos de atención médica, derivado en buena medida por la escasa inversión en tecnología de la información en el sector, y a la creciente complejidad de los procedimientos terapéuticos son algunos de los factores⁵⁰. El informe mencionado señala la necesidad de realizar un profundo cambio en el Sistema Sanitario actual con el fin de mejorar la seguridad en la asistencia sanitaria.

En los Hospitales con elevada actividad investigadora, los ensayos clínicos no escapan a los errores de medicación. En diferentes estudios, se han analizado los errores asociados al circuito de ensayos clínicos clasificados según la etapa en que se produjeron. Los resultados de un estudio revelan que el 73% de los errores de medicación ocurrían en la prescripción de los medicamentos de ensayos clínicos, el 12,7% en la dispensación de las MPI, el 6,5 % en el proceso de suministro de las MPI, el 3% en la preparación del medicamento y el 1,8% en la administración⁵¹.

1.6. RECURSOS DEL SERVICIO DE FARMACIA PARA LA REALIZACIÓN DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS

1.6.1. Recursos humanos:

El SFH debe disponer de personal suficiente para el desarrollo de los objetivos establecidos. En gran medida el factor clave del éxito para alcanzar dichos objetivos es la cualificación e implicación, así como el grado de satisfacción del personal que trabaja en el Servicio.

La Farmacia Hospitalaria debe apostar por la innovación y la investigación clínica y debe fomentar el desarrollo de profesionales de alto nivel técnico y científico que contribuyan en mayor o menor medida al desarrollo de la ciencia. Los profesionales del Servicio además deben ser expertos en el área donde desarrollan su actividad y para ello deben tener una formación continua y actualizada, deben implicarse en el trabajo diario y actuar como verdaderos líderes en las áreas donde son responsables.

La Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) elaboró en 2008 un plan estratégico para abordar la evolución de la Farmacia Hospitalaria Española hasta el año 2020⁵². Entre sus líneas estratégicas destacan la cualificación del personal y la participación de los farmacéuticos de hospital en la investigación. Entre los objetivos de cualificación del personal se encuentra que en el año 2020 el 80% de los SFH hayan establecido un plan de formación específico en farmacoterapia dirigido a sus farmacéuticos; y que en el 95% de los SFH se hayan implementado programas de desarrollo profesional individualizado para todo el personal técnico y de enfermería del Servicio. Entre los objetivos establecidos en investigación destaca aumentar las aportaciones científicas de los farmacéuticos de hospital y pone como objetivo que, en el año 2020, el 40% de los hospitales, tenga al menos un farmacéutico que haya sido investigador principal de algún proyecto de investigación competitiva financiado con fondos públicos y al menos un farmacéutico que haya sido autor de algún trabajo publicado en una revista indexada.

Otras Sociedades científicas, destacan la importancia de la formación de los investigadores colaboradores en los ensayos clínicos y el requisito indispensable de obtener la certificación en las Buenas Prácticas Clínicas²⁹.

1.6.2. Recursos físicos:

La localización de la farmacia dentro del hospital debe proporcionar un fácil acceso tanto para las comunicaciones internas como para las comunicaciones externas del hospital. El Servicio debe estar organizado por áreas de trabajo de tal manera que exista al menos: una zona para la recepción de medicamentos, una zona para almacenar la medicación, un área de Gestión de compras, una zona administrativa, un área de dispensación, un centro de información de medicamentos, un área de Elaboración que incluya una Unidad de Mezclas Intravenosas, una Unidad de Nutrición Parenteral, una Unidad de Mezclas Peligrosas o Citostáticas, una Unidad de farmacotecnia y de reenvasado; una Unidad de Farmacocinética y una Unidad de Ensayos Clínicos⁵³.

La Unidad de Ensayos Clínicos debe estar ubicada en una zona diferenciada y cumplir con unos requisitos mínimos:

1.6.2.1. Almacenamiento seguro

La legislación vigente establece que los SFH son los responsables del almacenamiento y conservación de las MPI de los ensayos clínicos. Según la lista de prácticas de seguridad que

establece el Institute for Safe Medication Practices (ISMP)⁵⁴, las MPI requieren un espacio de almacenamiento separado del resto de la medicación del SFH. Este espacio a menudo puede ser insuficiente para el almacenamiento de las MPI de diferentes protocolos, por ello es importante coordinar con los monitores el envío de las MPI únicamente necesarias y organizar el espacio ya que el almacenamiento con el resto de la medicación podría aumentar el riesgo de cometer un error.

Además, muchas MPI se etiquetan usando un tamaño de fuente muy pequeña y su identificación puede ser confusa, otras veces los fármacos de diferentes estudios son muy similares y pueden conducir a sesgos de selección. Por todo ello, las MPI deberían ser identificadas en su recepción con rotuladores por el código de protocolo del estudio o reetiquetadas de forma que resalte la información contenida. Es importante agrupar las MPI por el protocolo del estudio y tener un sistema o un método que facilite su localización. La European Association of Hospital Pharmacists (EAHP) recomienda, además, que se distingan los fármacos peligrosos o de alto riesgo en el almacenamiento de las MPI⁵⁵.

La American Society of Clinical Oncology (ASCO) destaca la necesidad de disponer de una Unidad de Ensayos Clínicos con acceso restringido al personal farmacéutico de la Unidad de tal manera que se protejan los derechos de todos los participantes del estudio y los datos registrados²⁹. Menciona, la importancia de diferenciar los ensayos de Fase I, ya que son los que están sometidos a una mayor vigilancia.

Las salas de Ensayo clínicos deben instalar un control de temperatura para asegurar que las MPI se mantienen a temperaturas de ambiente entre 15 y 25°C, temperaturas refrigeradas de 2 a 8°C o temperaturas por debajo de los 0°C si las muestras requieren conservación en el congelador⁴⁶. En caso de desviación de la temperatura debería existir de una alarma visual o sonora que permita detectar el desvío inmediatamente y actuar en consecuencia.

1.6.2.2. Herramientas informáticas

En el proceso farmacoterapéutico, desde la prescripción hasta la administración de los medicamentos pueden producirse fallos que ocasionan efectos no deseados. Analizar e identificar las causas que desencadenan los errores médicos resulta fundamental para prevenir su aparición. En este contexto, los sistemas de prescripción electrónica asistida aparecen como una herramienta atractiva para garantizar la seguridad⁵⁶.

La prescripción electrónica asistida, es la tecnología que permite al médico prescribir el tratamiento directamente en un programa informático a través de un dispositivo electrónico⁵⁷. Con ello, se eliminan las órdenes médicas escritas y los errores relacionados con la transcripción de la medicación.

Disponer de esta herramienta en los Ensayos Clínicos aporta calidad y seguridad en el proceso de prescripción, donde se produce la mayoría de los errores de medicación⁵¹. Este instrumento además permite ventajas como acceder a la información de los protocolos a tiempo real; cumplimentar los datos básicos en la prescripción de manera obligatoria; instaurar alarmas por interacciones, alergias o intolerancias; establecer límite de dosis, así como herramientas para el cálculo de la dosis y para la toma de decisiones clínicas con valores analíticos del paciente; firma electrónica del médico prescriptor y del farmacéutico validador⁵⁸.

Otra herramienta informática de interés en los ensayos clínicos es el sistema electrónico de Gestión de Muestras. Éste permite conocer el inventario a tiempo real y la trazabilidad de las muestras en cada momento³³. Otras aplicaciones útiles en este ámbito son el reetiquetado electrónico de todas las MPI y/o Inventario por un sistema de código de barras; los Sistemas Automatizados de Dispensación (SAD) que también pueden aportar beneficios tales como mejorar la gestión de los medicamentos, o prevenir errores de medicación⁵⁹ y la preparación automatizada de medicamentos que puede aportar ventajas a la hora del mantenimiento de la calidad del producto final y la reducción del tiempo de preparación, pero se asocia a mayores costes⁶⁰.

1.6.2.3. Salas adecuadas para la preparación de los medicamentos

De forma general, para todos los medicamentos del hospital, la preparación de los medicamentos, en especial los estériles, deben realizarse de forma centralizada en los SFH o bajo su responsabilidad. El área de preparación de medicamentos debe estar diseñada, construida y mantenida de forma que garantice que es apta para las actividades previstas. Debe tener zonas diferenciadas para cada una de las actividades. Una zona de preparación de medicamentos estériles o sala limpia que permanezca separada del resto y una cabina de seguridad biológica para la preparación de los medicamentos peligrosos que entrañan riesgo alguno para el personal elaborador.

Las salas limpias o salas blancas son las zonas adecuadas para la preparación de medicamentos estériles. El acceso a dichas salas debe realizarse a través de esclusas reservadas para el personal

elaborador. Estas zonas de trabajo deben disponer de una limpieza correcta y tener el aire filtrado para evitar posibles contaminaciones. Las salas blancas se clasifican según la norma UNE-EN ISO 14644-1 en diferentes grados (A, B, C y D) en función del número máximo de partículas por m³ en situación de reposo o en funcionamiento⁶¹. Las salas además deben disponer de una presión controlada. En el caso de la elaboración de medicamentos peligrosos, la preparación debe realizarse bajo presión negativa, protegiendo al trabajador y al entorno de la posible contaminación²⁵.

Para la preparación de medicamentos no estériles debe existir una zona controlada en la zona de preparación del SFH. La zona debe disponer de los equipos y materiales adecuados en función del tipo y número de preparaciones a realizar.

1.7. MODELO DE EXCELENCIA EN LA GESTIÓN DEL SERVICIO DE FARMACIA

La calidad es el conjunto de propiedades y características de un servicio que le confieren la aptitud para satisfacer las necesidades, es decir la prestación de los mejores servicios posibles con un presupuesto determinado, de forma que se cubran las necesidades del cliente, con efectividad, obteniendo los mejores resultados asistenciales que satisfagan las necesidades del cliente-paciente, y con eficiencia, obteniendo los resultados con un menor gasto para el mismo⁶².

El concepto de calidad ha evolucionado en el tiempo como se muestra en la figura 4:

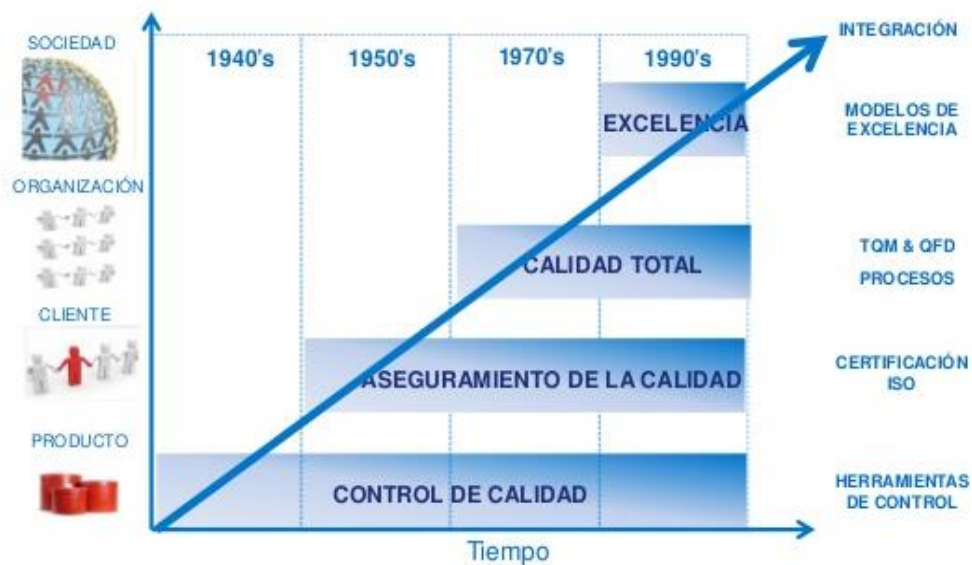


Figura 4: Evolución de la Calidad hacia la Excelencia

El modelo de excelencia en la gestión es la gestión de la Calidad que está orientada a crear conciencia de calidad en todos los procesos de la organización.

En el ámbito hospitalario, la calidad se utiliza como instrumento global de gestión enfocado a la mejora continua de todas las actividades hospitalarias y todos los procesos que se realizan^{62,63}. Es también el mecanismo para estandarizar las actividades, que puede facilitar el diseño de los procedimientos a seguir, dando los instrumentos para evaluar las desviaciones que pueden existir frente a los objetivos que se han propuesto, permitiendo la evaluación de los resultados a medida que se van obteniendo. La calidad se ha convertido en un estilo de gestión empresarial, que estrechamente unido a los sistemas de información y a las nuevas técnicas de comunicación.

En el ámbito sanitario, los modelos de calidad utilizados son las *Normas de la serie ISO 9000*⁶⁴ y la acreditación hospitalaria por la *Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations (JCAHO)*⁶⁵. Ambos consideran la metodología de análisis modal de fallos y efectos (AMFE) como método de elección para identificar los fallos dentro de un proceso y lo recomiendan para obtener la seguridad de los procesos sanitarios.

El AMFE es un método sistemático de investigación de las debilidades potenciales de procesos, así como una técnica para cuantificar y evaluar el riesgo de fallo en los ya existentes⁶⁶. Aunque la técnica se aplica fundamentalmente para analizar un producto o proceso en una fase de diseño, es un método válido para cualquier proceso, entendiendo que éstos se encuentran en todos los ámbitos de la empresa⁶⁷. El principal interés del AMFE es el de resaltar los puntos críticos con el fin de eliminarlos o establecer medidas correctoras para evitar su aparición o minimizar sus consecuencias, con lo que se puede convertir en un riguroso procedimiento de detección de defectos potenciales, si se aplica de manera sistemática⁶⁸.

Estos Modelos de calidad se basan en el aseguramiento de la calidad y por ello son Sistemas de gestión de la calidad insuficientes para conseguir mejoras permanentes de los procesos. El modelo de calidad basado en la excelencia más utilizado en el entorno sanitario y capaz de producir mejoras permanentes en los procesos es el modelo de la Fundación Europea para la Gestión de Calidad *European Foundation for Quality Management (EFQM)*⁶⁹. Los conceptos fundamentales de la Excelencia son:

- Añadir constantemente valor para los clientes, comprendiendo, anticipando y satisfaciendo necesidades, expectativas y oportunidades.
- Crear un futuro sostenible.

- Desarrollar la capacidad de la organización y gestionar el cambio de manera eficaz.
- Aprovechar la creatividad y la innovación, generar mayor valor y mejores resultados a través de la mejora continua y la innovación sistemática, aprovechando la creatividad de sus grupos de interés.
- Liderar con visión, inspiración e integridad.
- Gestionar con agilidad.
- Alcanzar el éxito mediante el talento de las personas que integran la organización, crear una cultura de delegación, y asunción de responsabilidades.
- Mantener en el tiempo resultados sobresalientes.

El Modelo EFQM supone una herramienta innovadora para que los SFH sean capaces de implantar un Sistema de gestión de calidad basado en la mejora continua. Este Modelo define la autoevaluación como un examen global, sistemático y regular de las propias actividades y resultados de una organización comparados con un modelo de excelencia empresarial. Ésta permite a las organizaciones conocerse mejor a sí mismas y discernir claramente sus puntos fuertes y áreas de posible mejora, reconocer las carencias más significativas, y de esta forma, ser capaces de priorizar objetivos y poner en marcha planes de acción con los que fortalecerse⁷⁰.

1.8. SITUACIÓN DE LOS SFH Y LAS UNIDADES DE ENSAYOS CLÍNICOS

En el año 2015, la SEFH elaboró un informe sobre la situación de los SFH en España basándose en encuestas realizadas a 186 SFH⁷¹. El informe reveló que un 47,9% de los SFH disponían de un certificado de calidad o acreditado por una compañía externa, siendo la Norma de Calidad de la Serie ISO 9000 la que presentó el 70,3% de los SFH. Sólo un 5,6% estaban acreditados por la JCAHO.

A nivel de la investigación, el grupo de trabajo de Ensayos Clínicos de la SEFH elaboró un informe para conocer la situación de las Unidades de Ensayos Clínicos de los SFH, con los datos de una encuesta realizada en el año 2010⁷². Participaron 27 Hospitales con una media de 10 farmacéuticos de plantilla, una media de 767 camas y una mediana de 105 ensayos clínicos activos. Los resultados de la encuesta dieron a conocer que de los 39 farmacéuticos dedicados a Ensayos Clínicos sólo el 18 % se dedicaba en exclusiva a la gestión de MPI mientras que el resto se dedicaba en su mayoría a otras actividades tales como quimioterapia, pacientes externos y dispensación de la dosis unitaria. El 77,8% de los Hospitales tenía al menos un farmacéutico en un CEIC.

En lo referente a la custodia de las MPI, el 92,6% de los Hospitales disponía de un almacén exclusivo de Ensayos Clínicos, pero sólo el 59,3% disponía de neveras exclusivas para MPI, el 55,5% Disponía de congelador de - 20°C exclusivos de MPI y únicamente el 22,2% de los Hospitales disponía de congelador de -80°C exclusivo de MPI. Sólo un Hospital de los encuestados tenía sistemas automatizados de almacenamiento para las MPI de Ensayos Clínicos. El 97% de los Hospitales disponía de registros de temperatura de la zona de almacenamiento de las MPI con un sistema de alarma en el 76%. Sólo el 22% de los Hospitales disponía de un sistema centralizado de control de temperatura.

En cuanto al registro de la contabilidad de las muestras, en la mayoría de los Hospitales era manual y sólo un 25,9% de los Hospitales utilizaba registros informáticos. Al finalizar el estudio, el 81,5% de los SFH guardaban parte o toda la documentación y sólo el 18,5% unificaba todo el archivo con el investigador.

Otros datos reportados fueron que el 48% de los hospitales medía indicadores de calidad, aunque sólo un 22% disponía de un certificado de calidad, el 33% registraba las incidencias de la Unidad y el 78% disponía de PNTs para Ensayos Clínicos.

En los cometarios finales, el 77% de los encuestados solicitaba una aplicación informática para la gestión de MPI, una formación del personal farmacéutico en evaluación de ensayos clínicos y en las Buenas Prácticas Clínicas, un sistema de indicadores que permitiera comparar entre los hospitales y el establecimiento de programas de calidad, así como procedimientos de la unidad.

1.9. INVESTIGACIÓN CLÍNICA COMO HERRAMIENTA PARA LA SOSTENIBILIDAD

El sistema sanitario español, garantiza el acceso gratuito a unos servicios sanitarios públicos, pero plantea retos importantes. El envejecimiento de la población, la prevalencia de las enfermedades de carácter crónico y la aparición constante de nuevos tratamientos y de tecnologías obliga al sistema a asumir unos costes crecientes, con la disponibilidad de unos recursos limitados.

1.9.1. Envejecimiento de la población y enfermedades crónicas:

En España las mejoras en la salud pública y atención sanitaria, así como el cambio en los estilos de vida han proporcionado grandes ventajas para la sociedad. Entre ellas destaca el aumento de

la esperanza de vida de los españoles, que ha pasado de ser 77,1 años en el año 1991 a 83,15 años en el año 2016⁷³.

Este envejecimiento de la población ha condicionado el incremento de la incidencia y prevalencia las enfermedades de carácter crónico que se han posicionado como la primera causa de mortalidad en los países desarrollados. Según el informe de la Organización Mundial de la Salud, las enfermedades crónicas son las responsables del 70% de las muertes que se producen en el mundo. Las enfermedades cardiovasculares constituyen la mayoría de las muertes seguidas del cáncer, diabetes y enfermedades respiratorias⁷⁴.

En España, la incidencia del cáncer en el año 2012 fue de 215.534 casos y se predice una incidencia para 2020 de 246.713 casos. Entre los tumores responsables del mayor número de fallecimientos se encuentran el cáncer de pulmón, el cáncer de colon y el cáncer de mama^{75,76,77}. Hay que tener en cuenta que la presencia de estas enfermedades de carácter crónico en la población limita la calidad de vida de las personas afectadas y ocasiona efectos económicos importantes en la sociedad⁷⁸.

1.9.2. Estrategia para el abordaje de las enfermedades crónicas

La carga mundial de enfermedades crónicas y la amenaza que suponen constituye un importante problema de salud pública que socava el desarrollo social y económico en todo el mundo⁷⁹. El gasto sanitario de los países de la UE se ha incrementado de forma muy rápida en los últimos años. El establecimiento de medidas a nivel mundial, regional y nacional es una necesidad para que las poblaciones alcancen el grado más alto posible de salud y productividad a todas las edades y esas enfermedades dejen de suponer un obstáculo para el desarrollo socioeconómico⁸⁰.

En el año 2013, la OMS elaboró un plan de acción mundial para la prevención y el control de enfermedades crónicas⁷⁹. Dicho informe detallaba una serie de medidas urgentes a nivel mundial, regional y nacional, así como una serie de intervenciones costo-efectivas y políticas para prevenir y controlar cuatro de las enfermedades crónicas con mayor mortalidad (las enfermedades cardiovasculares, el cáncer, las enfermedades respiratorias crónicas y la diabetes). El plan establece unas metas fijadas en para alcanzar en el año 2020.

En España, la estrategia para abordar las enfermedades crónicas en el Sistema Nacional de Salud⁷⁸ y los recortes derivados de la crisis económica, han permitido que el gasto sanitario

público, que llevaba décadas incrementándose (desde el 4.97% del producto interior bruto (PIB) en el año 1998 hasta el 6.77% del PIB en el año 2009), se haya contenido e incluso se haya reducido en los últimos años, llegando a ser del 6,3% del PIB en el año 2016⁸². La evolución temporal del porcentaje del PIB⁸¹ se muestra en el gráfico 1.

Al analizar por comunidad autónoma, el 44,2% del gasto sanitario público ha sido originado por Cataluña, Andalucía y la Comunidad de Madrid. En relación a su población, las comunidades con mayor gasto sanitario público en el año 2015 fueron el País Vasco (1.631 euros por habitante), el Principado de Asturias (1.526 euros por habitante) y Navarra (1.510 euros por habitante). Las comunidades con menor gasto sanitario público fueron Andalucía (1.090 euros por habitante), Comunidad de Madrid (1.243 euros por habitante) y las Islas Baleares (1.281 euros por habitante)⁸².

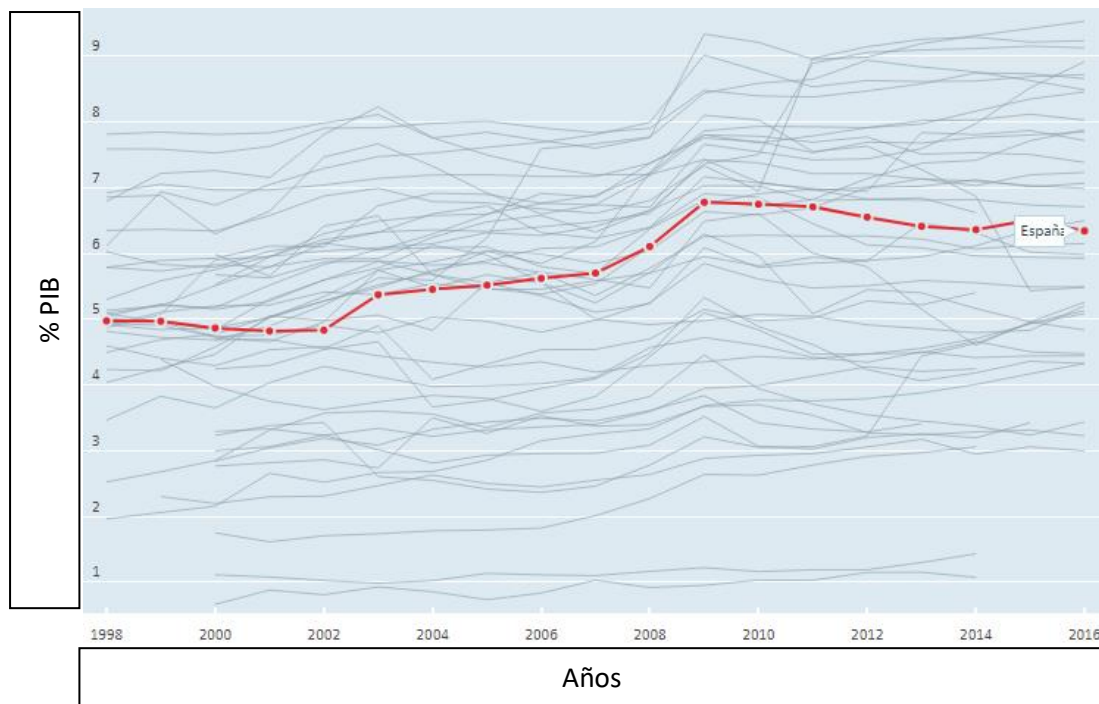


Gráfico 1: Evolución del Gasto Sanitario Público de España desde el año 1998 hasta el año 2016. Medida % del PIB.

1.9.3. Nuevos tratamientos y tecnologías

En los últimos años, el avance de las nuevas tecnologías médicas para el diagnóstico y tratamiento de enfermedades ha presentado un crecimiento considerable y ha constituido de un 33% a un 50% del incremento del gasto sanitario⁸³.

En España, el gasto farmacéutico se ha ido reduciendo desde el año 2002 hasta la actualidad. En el año 2015 las cifras alcanzadas fueron de un 18% del gasto en salud^{83,84}.

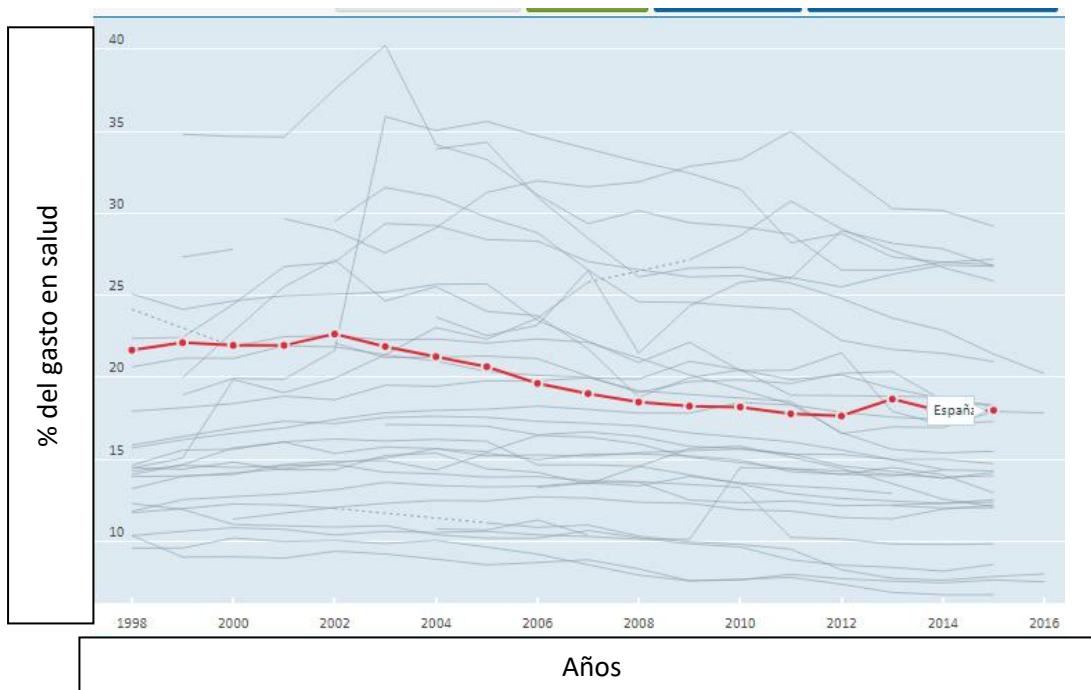


Gráfico 2: Evolución del Gasto Farmacéutico de España desde el año 1998 hasta el año 2016. Medida % del gasto en salud.

En ámbito oncológico, los avances terapéuticos han ido dirigidos a buscar una terapia individualizada, basada en la biología tumoral, que pueda mejorar los resultados terapéuticos y optimizar los recursos disponibles. La innovación en este campo plantea retos importantes para los gestores⁸⁵.

1.9.4. Estrategia para el abordaje del gasto de los nuevos tratamientos y tecnologías

El desarrollo terapéutico y los avances tecnológicos han permitido mejorar el diagnóstico y el tratamiento de enfermedades, sin embargo, toda ello conlleva un incremento del gasto sanitario que desencadena una preocupación cada vez mayor por los recursos limitados⁸⁶. Establecer medidas para asegurar la sostenibilidad del sistema sanitario se posiciona como una

herramienta necesaria⁸⁷. Los análisis de coste efectividad de los nuevos medicamentos y/o las tecnologías sanitarias es una de las medidas comúnmente aplicadas a la hora de tomar decisiones su inclusión en las guías terapéuticas, sobre su precio y nivel de financiación. La realización de estos estudios permite comparar los nuevos tratamientos con los tratamientos convencionales con el fin de obtener la máxima eficiencia y gestionar los recursos disponibles⁸⁸.

En el caso de España, no existe ninguna Agencia Reguladora Estatal ni un procedimiento estandarizado que defina como debe llevarse a cabo la evaluación de las nuevas tecnologías^{83,89}. Un claro ejemplo de Agencia Reguladora es el Instituto Nacional para de Excelencia en Salud y Atención británico (NICE)⁹⁰. El NICE define el proceso de evaluación de las nuevas tecnologías y tratamientos de forma independiente del gobierno y con total transparencia. La evaluación de las nuevas tecnologías se realiza mediante un análisis de coste efectividad, pero también considera otras variables de resultados como los años de vida ajustados por la calidad (AVAC) que mide la salud y la calidad de vida de los pacientes, el dinero máximo a pagar por un AVAC, y otros análisis por subgrupos de población, los costes que deben ser incluidos, los análisis de sensibilidad, etc^{91,92}. En base a estos análisis, la Agencia Reguladora proporciona un asesoramiento y unas recomendaciones que pueden servir como instrumento para su aceptación o rechazo por parte del gobierno.

En este campo, sería necesario regular y estandarizar los procesos de evaluación, mediante una Agencia transparente e independiente del gobierno, con participación de la industria farmacéutica⁹³ y con el propósito común de utilizar de manera apropiada los medicamentos y aumentar el uso eficiente de los recursos financieros. **Error! Marcador no definido.**^{94,95}.

Los SFH de los hospitales, como gestores del medicamento, adquieren una importante visibilidad y responsabilidad en la contribución a la sostenibilidad del sistema sanitario. Su actividad, orientada a la asistencia a profesionales y pacientes en la prescripción, dispensación y seguimiento del tratamiento farmacoterapéutico, aporta el factor de equilibrio necesario para garantizar la calidad del tratamiento farmacológico y la máxima eficiencia posible de acuerdo con la evidencia científica.

1.9.5. Ensayos clínicos como sostenibilidad del Sistema Sanitario

En los Hospitales con gran actividad investigadora, los SFH pueden tener un papel fundamental, actuando por un lado como unidad asistencial e investigadora, y por otro como centro gestor

del gasto⁹⁶. En este contexto, se dispone de publicaciones en la literatura acerca del posible ahorro económico que pueden generar los ensayos clínicos en los hospitales^{97,98,99}.

Los beneficios no sólo son a nivel del paciente, que tiene acceso a los mejores especialistas y tratamientos innovadores, que pueden llegar incluso a ser más eficaces que los convencionales, sino que también son a nivel de la sociedad¹⁰⁰. Por un lado, se contribuye a la investigación clínica y a mejorar la situación clínica de enfermos con características similares a los pacientes incluidos en los ensayos y por otro lado pueden aportar un ahorro económico derivado de los costes evitados¹⁰¹.

El Real Decreto 1090/2015, especifica que la medicación en investigación, incluida en los ensayos clínicos, debe ser aportada de forma gratuita por los promotores, garantizando que se han cumplido las normas de correcta fabricación y que las MPI están adecuadamente envasadas y etiquetadas¹³. En aquellos ensayos clínicos en los que el promotor sea un investigador del centro o una entidad no lucrativa de carácter científico se pueden acordar otras formas de suministro. Por tanto, cada vez que se incluye a un paciente en un ensayo clínico, éste recibe de forma gratuita la medicación del estudio y no recibe el tratamiento convencional que sería aportado por el sistema público²⁸.

El incremento del número de ensayos clínicos y del número de pacientes que participan en ellos, el trabajo añadido para los SFH, la necesidad constante de gestionar el gasto público, son factores que crean la necesidad de cuantificar los costes evitados en medicación con la realización de los ensayos clínicos¹⁰².

2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

2.1. JUSTIFICACIÓN

La Farmacia Hospitalaria debe apostar por la innovación y la investigación clínica. La preocupación creciente en los Sistemas de Salud, por la gran incidencia de errores de medicación, ha creado una cultura de seguridad basada en una dinámica de mejora continuada de la calidad en los procesos asistenciales¹⁰³. Las organizaciones con mayor grado de eficacia son aquellas que se centran en la prevención de errores y en la búsqueda de enfoques innovadores que mejoren la calidad¹⁰⁴. El aumento del número de ensayos clínicos con medicamentos en los SFH, los estrictos protocolos de trabajo que conllevan, su complejo circuito en el hospital, los requisitos de almacenamiento, dispensación, preparación y monitorización de la medicación en investigación de cada ensayo clínico, son factores que hacen del SFH un área especialmente vulnerable a los errores de medicación. El SFH debe conocer cuáles son los puntos críticos del desarrollo de los ensayos clínicos y autoevaluarse de manera global para instaurar medidas correctoras que garanticen la ejecución adecuada de los ensayos clínicos con medicamentos.

Por otro lado, el aumento de la esperanza de vida, el envejecimiento de la población que conlleva a su vez el aumento de enfermedades crónicas de larga evolución y la aparición continua de nuevos tratamientos y nuevas tecnologías, obliga al sistema sanitario español a asumir unos costes cada vez mayores con la disponibilidad de recursos limitados. En este contexto, el farmacéutico de hospital tiene un papel fundamental en el campo de la investigación clínica, ya que, como profesional clínico, puede participar activamente en el desarrollo de la ciencia, pero también en el campo económico ya que puede actuar como gestor del gasto farmacéutico de los hospitales. La necesidad de asegurar la eficiencia de los recursos hace que se busquen formas alternativas de contener el gasto sanitario. Entre las numerosas ventajas que los ensayos clínicos ofrecen a la sociedad, se encuentran los costes evitados en medicación. Estos costes evitados pueden suponer un ahorro importante al sistema sanitario. El Servicio de Farmacia debe conocer y cuantificar los costes evitados en medicación en los ensayos clínicos como medida de gestión proactiva.

2.2. OBJETIVOS

Objetivo principal:

2.1.1. Diseñar y validar un Modelo de Excelencia de la Unidad de Ensayos Clínicos del Servicio de Farmacia Hospitalaria.

2.1.1.1. Analizar el Modelo actual de la Unidad de Ensayos Clínicos, mediante la evaluación de los resultados de los indicadores clave relacionados con la actividad, evaluación de la calidad de la Unidad e identificación sistemática de las debilidades de los procedimientos habituales.

2.1.1.2. Reestructuración de la Unidad de Ensayos Clínicos e implantación del Modelo de Gestión de Muestras Para Investigación en el Servicio de Farmacia Hospitalaria.

2.1.1.3. Validar el Modelo de Excelencia, mediante la evaluación de su impacto en la mejora de los resultados de diferentes indicadores clave relacionados con la actividad, y la evaluación de su impacto en la mejora de la calidad.

Objetivos secundarios:

2.1.2. Determinar las características de los ensayos clínicos en la nueva Unidad de Ensayos Clínicos.

2.1.3. Estudiar los costes evitados en medicación de los ensayos clínicos oncológicos, que son los que presumiblemente tienen más impacto sobre el coste total.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. AMBITO

Este proyecto se llevó a cabo en el Servicio de Farmacia del Hospital General Universitario Gregorio Marañón (HGUGM) de Madrid.

El HGUGM es uno de los grandes hospitales del Sistema Sanitario Público de la Comunidad de Madrid, que atiende a una población de más de 350.000 habitantes¹⁰⁵. El complejo Hospitalario está formado por varios edificios: médico-quirúrgico, Oncología, Materno-infantil, Farmacia, Psiquiatría, Instituto Provincial de Rehabilitación, Instituto de Oftalmología, Pabellón de Consultas Externas y Asistencia Ambulatoria, Anatomía Patológica, y Pabellón Docente. Además, el hospital cuenta con 2 centros de especialidades (Hermanos Sangro y Moratalaz) y 2 centros de salud mental (Retiro y Moratalaz).

El Hospital dispone de 1671 camas instaladas, 45 quirófanos y 273 locales de consultas¹⁰⁵. Cuenta con todas las especialidades médico-quirúrgicas y una plantilla formada por más de 7000 profesionales. El alto grado de especialización de sus profesionales, su reconocida capacidad docente e investigadora, además de su elevada dotación tecnológica, le consolida como un hospital de primer nivel a nivel nacional e internacional.

El Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Gregorio Marañón (IISGM) cuya sede se encuentra en el HGUGM se concibe como un núcleo de investigación biomédica multidisciplinar en el que se integran la investigación básica, clínica, epidemiológica y en servicios de salud¹⁰⁶. El proceso de investigación que se realiza en el IISGM está soportado por un conjunto de infraestructuras dedicadas a la investigación e incluidas dentro de la propia organización hospitalaria.

El Servicio de Farmacia forma parte de los servicios centrales del HGUGM y está integrado jerárquicamente en la Dirección Médica del Hospital¹⁰⁷. Por la naturaleza mixta de su cometido profesional, centro gestor del gasto y unidad asistencial, debe relacionarse con los Servicios Clínicos del Hospital, con los Órganos de Gobierno del mismo y con los pacientes.

El SFH se caracteriza por ser un Servicio altamente especializado, de reconocido prestigio nacional e internacional por su capacidad innovadora y con intensa vocación docente e investigadora¹⁰⁷. Entre sus responsabilidades se encuentran la gestión de adquisiciones y consumos de medicamentos en el hospital, la elaboración y dispensación de medicamentos, así como la atención farmacéutica para todo el complejo hospitalario. A su vez, el SFH desarrolla actividades de investigación y realización de ensayos clínicos con medicamentos.

El SFH destaca por su alto nivel de automatización en todas las labores rutinarias, mediante la incorporación en los últimos años de nuevas tecnologías en el proceso asistencial: prescripción electrónica y automatización del almacenamiento y dispensación de medicamentos. De esta forma, se han liberado recursos humanos utilizados tradicionalmente para estas actividades, y ha sido posible una reorientación del personal hacia otras labores encaminadas a la mejora de la utilización de los medicamentos.

La Figura 5 muestra el mapa de procesos del SFH del HGUGM, señalándose aquel que ha sido susceptible de evaluación y diseño en este proyecto:

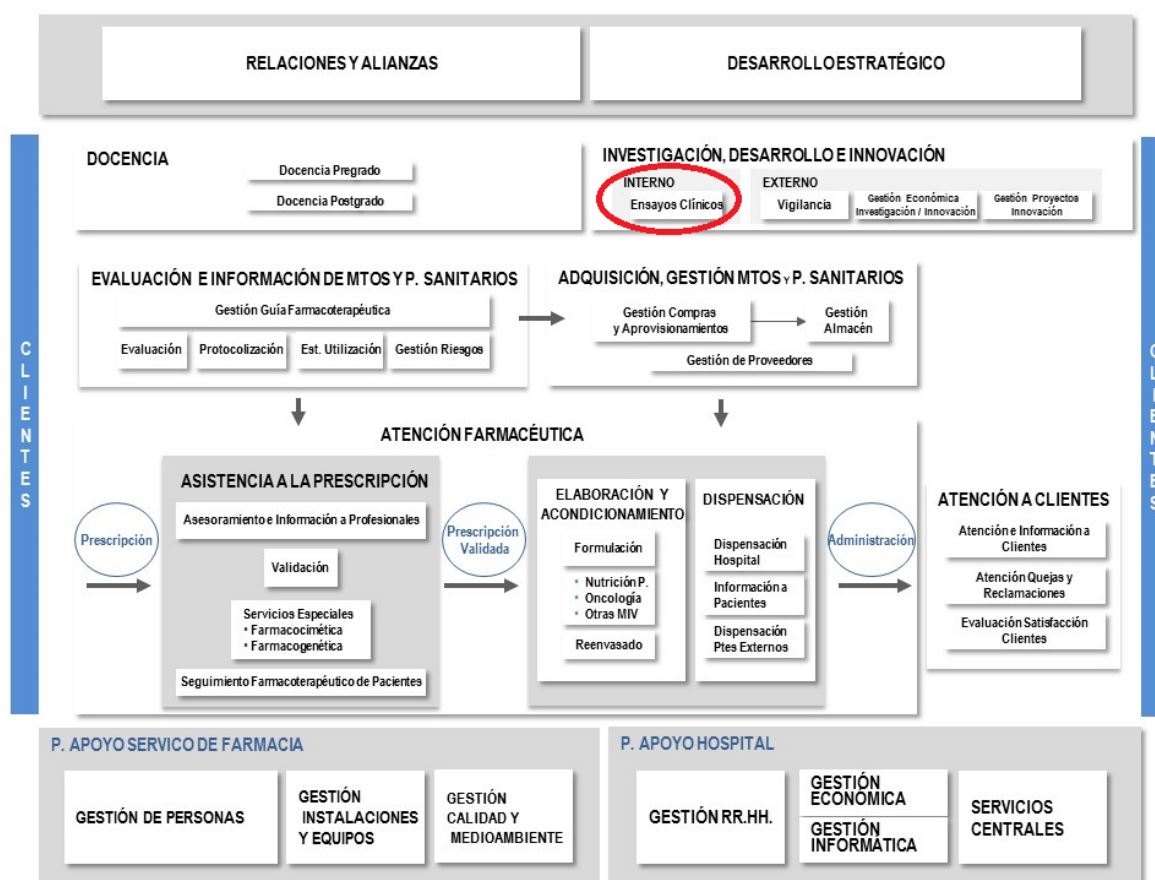


Figura 5: Mapa de procesos del Servicio de Farmacia del Hospital General Universitario Gregorio Marañón.

Desde el año 2009, el SFH cuenta con una unidad interna para la gestión de la innovación e investigación del Grupo, denominada iPHARMA, cuya misión es combinar una investigación clínica de elevado nivel científico-técnico con una investigación básica de calidad con el fin de lograr una transferencia eficaz de los resultados científicos en el incremento de la eficacia,

seguridad y eficiencia de la prestación farmacéutica y contribuir, así, a mejorar la salud y calidad de vida de la población.

El Grupo presenta 5 líneas de innovación/investigación abiertas, representadas en la figura 5, todas relacionadas con los objetivos fundamentales del SFH **Error! Marcador no definido.**:

- ✓ Atención farmacéutica y calidad en farmacoterapia cuyo objetivo es asegurar una utilización del medicamento científica, segura y eficiente.
- ✓ Seguridad en el proceso de utilización de los medicamentos, cuyo objetivo es garantizar una atención al paciente de calidad, segura y eficiente mediante la implantación de las nuevas tecnologías de la información y automatización en los procesos asistenciales.
- ✓ Desarrollo y competencia profesional, cuya función es desarrollar y evaluar las nuevas tecnologías de la información en el campo de la formación del personal con el objetivo de contribuir a un desarrollo excelente de competencias profesionales.
- ✓ Ensayos Clínicos cuya función es aportar conocimientos sobre los medicamentos, metodología de investigación científica y evaluación ética.
- ✓ Farmacoterapia de precisión mediante Farmacogenética y Farmacogenómica cuya función es estudiar las variaciones de DNA y RNA en relación a la respuesta en términos de eficacia y toxicidad a fármacos.

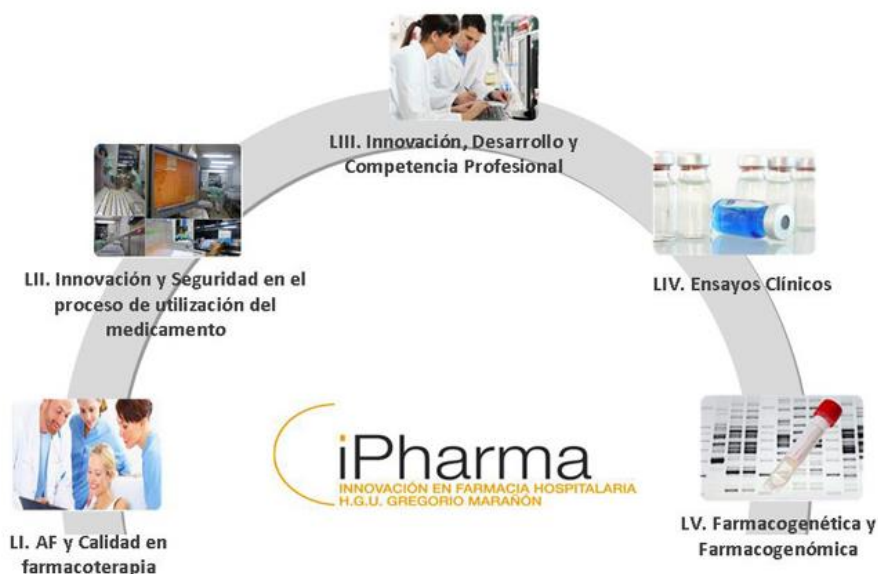


Figura 6: Líneas de innovación/investigación abiertas relacionadas con los objetivos fundamentales del Servicio de Farmacia Hospitalaria.

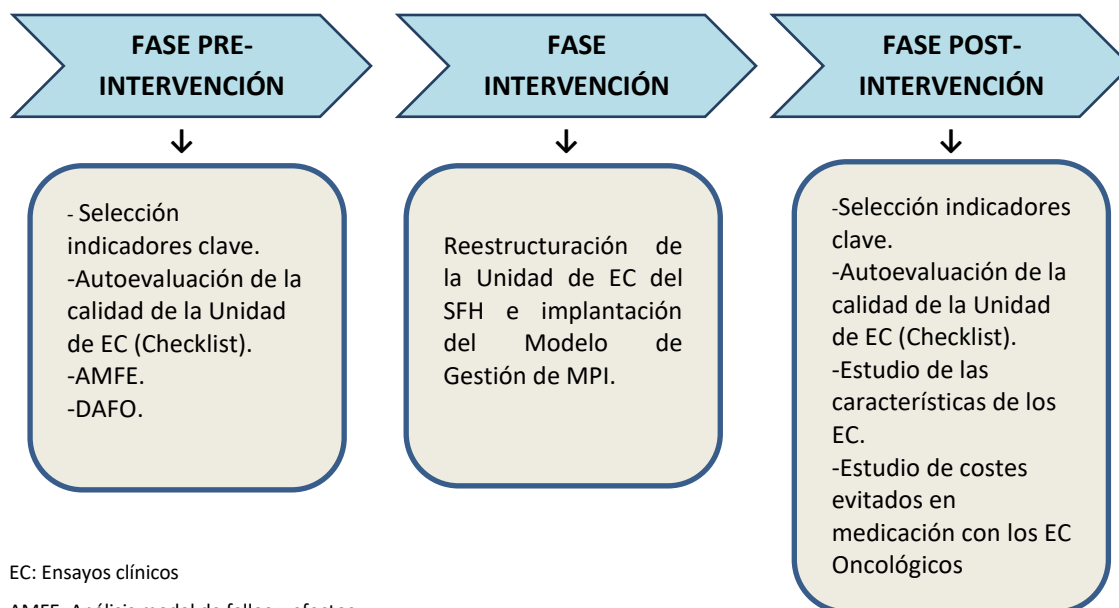
El plan estratégico de IPharma se describe en la Tabla 1:

Tabla 1: Plan estratégico de IPharma del Servicio de Farmacia Hospitalaria (años 2015-2020).

Objetivos	Actividades
Desarrollo de la producción	Impulsar la orientación de la investigación a la aplicación de sus Resultados en Salud, Seguridad y Eficiencia. Sistematizar la investigación del SFH.
	Incrementar la calidad de la investigación.
	Desarrollar una política de alianzas interinstitucionales.
	Reforzar la cultura de investigación con alianzas interinstitucionales (sociedades científicas, hospitales, institutos, universidades, asociaciones de pacientes).
Transferencia y difusión de resultados	Internacionalización. Visibilidad e Imagen. Llevar el conocimiento a la práctica (transferencia).
Desarrollo de recursos	Dotar al Servicio del capital humano investigador. Promover la elaboración de actividades formativas.
	Garantizar la sostenibilidad financiera de la investigación.

3.2. DISEÑO DEL ESTUDIO

Este proyecto se desarrolló en 3 fases principales que se muestran en la **Figura 7**.



EC: Ensayos clínicos

AMFE: Análisis modal de fallos y efectos

DAFO: Análisis de las debilidades, amenazas, fortalezas y oportunidades

SFH: Servicio de Farmacia Hospitalaria

MPI: muestras para investigación

Figura 7: Fases del estudio desarrollado en la Unidad de Ensayos Clínicos del SFH.

3.2.1. Fase pre-intervención:

Se llevaron a cabo los siguientes estudios:

- Estudio descriptivo de los resultados de los indicadores clave en la Unidad de Ensayos Clínicos del SFH.
- Estudio descriptivo de la calidad de la Unidad de Ensayos Clínicos en el SFH, mediante el diseño de un Checklist de autoevaluación.
- Estudio descriptivo de cada uno de los puntos críticos de los procesos del desarrollo de los ensayos clínicos, identificados como posibles oportunidades de fallo, mediante la metodología AMFE.
- Análisis DAFO para identificar, con la información obtenida de los estudios anteriores, las Debilidades, Amenazas, Fortalezas y Oportunidades del SFH.

3.2.2. Fase intervención

Fase de actuación para la instauración de las medidas correctoras.

3.2.3. Fase post-intervención:

Se llevaron a cabo los siguientes estudios:

- Estudio descriptivo de los resultados de los indicadores clave en la Unidad de Ensayos Clínicos del SFH.
- Estudio descriptivo de la calidad de la Unidad de Ensayos Clínicos en el SFH, mediante el diseño de un Checklist de autoevaluación.
- Estudio descriptivo de las características de los ensayos clínicos abiertos en el SFH.
- Estudio de los costes evitados en medicación con los ensayos clínicos oncológicos realizados en el SFH.

3.3. PERIODO DE ESTUDIO

La duración completa del presente trabajo fue de 2 años y 3 meses, desde el 1 de octubre de 2014 hasta el 31 de diciembre de 2016.

El estudio descriptivo de los resultados de los indicadores clave en la Unidad de Ensayos Clínicos del SFH, pre y post Reestructuración de la Unidad de Ensayos Clínicos e implantación del Modelo de Gestión de MPI, se realizó de manera retrospectiva para los años 2010, 2011, 2012, 2013, y de manera prospectiva para los años 2014, 2015 y 2016.

El estudio descriptivo pre-intervención de la calidad de la Unidad de Ensayos Clínicos del SFH, mediante el Checklist de autoevaluación diseñado, se realizó en el mes de octubre del año 2014.

El estudio descriptivo de los resultados de los análisis modales de fallos y efectos pre-intervención, tuvo lugar en el mes de octubre del año 2014.

La intervención compuesta por la Reestructuración de la Unidad de Ensayos Clínicos y la implantación del Modelo de Gestión, se realizó durante el mes de noviembre del año 2014. La puesta a punto de la Unidad se realizó durante el mes de diciembre de 2014 y enero de 2015.

El estudio descriptivo post-intervención de la calidad de la Unidad de Ensayos Clínicos en el SFH, mediante el Checklist de autoevaluación diseñado, se realizó en el mes de octubre del año 2016.

El estudio descriptivo de las características de los ensayos clínicos abiertos en el SFH, post-intervención, se realizó de manera retrospectiva con el nuevo Modelo de Gestión de MPI, durante el periodo comprendido de 1 enero de 2015 a 31 de diciembre de 2016.

El estudio de los costes evitados en medicación con los ensayos clínicos oncológicos realizados en el SFH post-intervención se realizó de manera retrospectiva, durante el periodo comprendido de 1 enero de 2015 a 31 de diciembre de 2016.

3.4. POBLACIÓN

Analizamos la población diana en función de los estudios del presente trabajo.

3.4.1. Estudios descriptivos de la actividad y las características de la Unidad de Ensayos Clínicos

Criterios de inclusión: ensayos clínicos con medicamentos custodiados por el personal farmacéutico en la Unidad de Ensayos Clínicos del SFH.

Criterios de exclusión: ensayos clínicos sin medicamentos.

3.4.2. Análisis modal de fallos y efectos previo a la Reestructuración de la Unidad e implantación del Modelo de Gestión de muestras

Criterios de inclusión: cada uno de los puntos críticos de los procesos del desarrollo de los ensayos clínicos en el SFH (recepción de MPI, custodia de MPI, preparación y dispensación de MPI y visitas de inicio) identificados como posibles oportunidades de fallo.

3.4.3. Estudio de los costes evitados en medicación de los ensayos clínicos

Criterios de inclusión: todos los ensayos clínicos oncológicos que requirieron dispensación y/o preparación de la medicación por parte del SFH.

Consideraciones éticas:

No fue necesaria la petición de un consentimiento informado a los pacientes debido a que la población de estudio son las actividades de gestión realizadas por el personal farmacéutico y el personal de enfermería. El desarrollo de este proyecto no tuvo ninguna repercusión directa para los pacientes incluidos en los ensayos clínicos.

El personal que participó en la trazabilidad de las muestras de investigación clínica fue informado de que la participación en el estudio era voluntaria.

3.5. METODOLOGÍA

3.5.1. Fase pre-intervención:

Análisis previo a la Reestructuración de la Unidad de Ensayos Clínicos e implantación del Modelo de Gestión de MPI.

Se creó un equipo de trabajo para el diseño y la implantación del Modelo y se llevaron a cabo los siguientes análisis para valorar la situación de la Unidad de Ensayos Clínicos:

- Análisis descriptivo de los resultados de varios indicadores clave en la Unidad de Ensayos Clínicos.
- Evaluación de la calidad de la Unidad de Ensayos Clínicos mediante el Checklist de autoevaluación de los estándares de calidad de las principales organizaciones.
- Análisis AMFE previo.
- Análisis DAFO que recopila toda la información obtenida y resume las debilidades, amenazas, fortalezas y oportunidades del SFH en la investigación clínica con medicamentos.

3.5.1.1. Creación del equipo de trabajo.

Se constituyó un equipo de trabajo multidisciplinar formado por profesionales con experiencia y conocimientos en los ensayos clínicos y en el ámbito de investigación clínica. El equipo fue constituido por cuatro farmacéuticos, un Clinical Research Associate (CRA), un coordinador del Servicio de Oncología, una enfermera del SFH con experiencia en la preparación de MPI y una auxiliar del SFH con experiencia en la dispensación de MPI.

Todos los miembros participaron activamente en cada una de las fases del proyecto.

3.5.1.2. Análisis descriptivo de los resultados de indicadores clave en la Unidad de Ensayos Clínicos mediante la revisión de la información almacenada en el Cuadro de Mando del SFH.

Se seleccionaron los indicadores de actividad que estuvieran relacionados con la Unidad de Ensayos Clínicos.

- Número de ensayos clínicos abiertos en el SFH
- Número de ensayos clínicos que requieren preparación de parte o toda su medicación en el SFH

- Número de visitas de preselección de un ensayo clínico en el SFH, con el promotor o monitor del estudio.
- Número de visitas de inicio de un ensayo clínico en el SFH, con el promotor o monitor del estudio.
- Número de visitas de monitorización del ensayo clínico en el SFH, con el monitor del estudio.
- Número de visitas de cierre del ensayo clínico en el SFH, con el monitor del estudio.
- Número de auditorías externas en la Unidad de Ensayos Clínicos del SFH.

La actividad se midió en Unidades Relativas de Valor (URVs). Las URVs son una herramienta de gestión utilizada como medida de la actividad de los Servicios de Farmacia en el ámbito hospitalario¹⁰⁸. Se trata de una unidad de medida artificial y normalizada, que permite la comparación entre distintos procesos y diferentes SFH.

En el año 2001, la Subdirección General de Atención Especializada del Insalud y la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) editaron el documento Servicio de Farmacia Hospitalaria: Catálogo de Productos y Facturación, cuyo objetivo era optimizar la gestión de los SFH mediante la elaboración de un Catálogo de sus Productos finales y su valoración en URVs, así como facilitar la facturación interna a las distintas unidades peticionarias, obtener el grado de complejidad de cada SFH y medir su eficiencia¹⁰⁹. Este documento fue posteriormente revisado por el Grupo TECNO de la SEFH en el año 2009¹¹⁰.

Dicho documento define un total de ocho áreas de actividad: gestión, dispensación, elaboración, atención farmacéutica, monitorización farmacoterapéutica, investigación, gestión del riesgo y docencia¹⁰⁹. En el área de investigación, donde se enmarca el presente estudio, se establecen dos URVs como medida de la actividad.

- Unidad de medida: ensayo clínico nuevo.
- Unidad de medida: dispensación de MPI, considerando línea de medicamento validada y dispensada por paciente y cada uno de los medicamentos como una línea de dispensación.

El catálogo de productos establece el valor de ambas URV en la siguiente tabla 2:

Tabla 2: Valor de URV del área de actividad: investigación

Producto final	Valor de URV
Ensayo clínico nuevo	382,87
Dispensación de muestras de investigación clínica	5,99

3.5.1.3. Evaluación de la calidad de la Unidad de Ensayos Clínicos mediante el Checklist de autoevaluación de los estándares de calidad de las principales organizaciones.

3.5.1.3.1. Diseño de un Checklist de autoevaluación.

Para la elaboración del Checklist, el equipo de trabajo revisó los estándares de calidad del desarrollo de los ensayos clínicos con medicamentos en los hospitales, en las guías de las principales organizaciones:

- American Society of Health-System Pharmacists (ASHP), Guidelines on Clinical Drug Research²⁸.
- American Society of Clinical Oncology (ASCO) Statement on Minimum Standards and Exemplary Attributes of Clinical Trial Sites²⁹.
- Hematology/Oncology Pharmacy Association (HOPA), Investigational Drug Service Best Practice Standards³³.
- Institute for Safe Medication Practices (ISMP), Product-related issues lead to potential errors with Investigational Drugs⁴⁴.
- British Oncology Pharmacy Association (BOPA)^{36,58}.
- Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). Ensayos clínicos. Procedimientos de Calidad en la Farmacia Hospitalaria³⁴.
- European Association of Hospital Pharmacist (EAHP). Statement on clinical trials⁵⁵.
- National Cancer Institute (NCI). Guidelines for auditing clinical trials for the National Clinical Trials Network (NCTN); **Error! Marcador no definido..**

A partir de los estándares de calidad recogidos en las diferentes guías, se elaboró un Checklist con las principales recomendaciones. Éstas fueron agrupadas en cada uno de

los subprocesos del desarrollo de los ensayos clínicos con medicamentos en el hospital de la siguiente forma:

- Visitas del monitor/promotor del ensayo clínico.
- Gestión de MPI.
- Prescripción y validación de MPI.
- Preparación de la MPI.
- Dispensación de la MPI.
- Papel clínico del farmacéutico en la Unidad de Investigación.

Cada uno de los subprocesos incluyó los ítems a evaluar y su correspondiente casilla de verificación. La modalidad de respuesta fue binomial (Si/No). A cada ítem se le asignó una puntuación máxima, de acuerdo a su importancia y/o relevancia en cada una de las guías. Cada subproceso obtuvo una puntuación final cuyo sumatorio obtuvo la puntuación total máxima del test que fue ponderada a 100 puntos.

Una vez diseñado y elaborado el Checklist que se muestra en la tabla 3, éste fue validado por el equipo investigador.

Tabla 3. Checklist de autoevaluación de los estándares de calidad de los ensayos clínicos

CHECKLIST DE LOS ESTANDARES DE CALIDAD EN EL DESARROLLO DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS			
Ítems	PUNTUACIÓN MÁXIMA (PM)	PUNTA-CIÓN OBTENIDA (SI/NO)	
VISITAS DE LOS MONITORES/PROMOTORES			
Establecer cuotas para el uso de MPI	1,00		
Comprobar con el monitor/promotor los documentos necesarios para el inicio y el desarrollo del ensayo clínico	1,00		
Comprobar los requisitos para el desarrollo del ensayo clínico			
	Supervisar datos	0,33	
	Revisión del protocolo del estudio	0,33	
	características de la MPI	0,33	
Participar en las visitas con el monitor/promotor			
	visitas de preselección	0,25	
	visitas de inicio	0,25	
	visitas de monitorización	0,25	
	visitas de cierre	0,25	
Establecer un plan de gestión de eliminación de las MPI no usadas: devolución al promotor o destrucción local	1,00		
Puntuación total VISITAS DE LOS MONITORES/PROMOTORES DEL ESTUDIO. (PM= 5)			
REGISTRO/GESTIÓN DE MPI			
Desarrollar e implementar procedimientos para el control de los fármacos usados en los ensayos clínicos	1,00		
Establecer procedimientos para evaluar las MPI como agentes peligrosos y establecer precauciones especiales para su manejo.	1,00		
Separar las MPI de los fármacos comerciales (acceso restringido)	1,00		
Establecer políticas y procedimientos de la gestión de MPI			
	Almacenamiento	0,33	
	Devoluciones	0,33	

	Eliminaciones	0,33	
Identificar y separar las MPI por protocolo del estudio		1,00	
Inventario/ Mantenimiento/ Contabilidad de los fármacos	Registro de:		
	Albarán de envío	0,20	
	Órdenes de prescripción	0,20	
	Formularios de destrucción	0,20	
	Formularios de devolución	0,20	
Establecer un sistema electrónico por código de barras para la gestión del almacén		1,00	
Establecer un sistema de inventario electrónico para disponer de información a tiempo real		1,00	
Sistema electrónico de gestión de stock: asegurar el adecuado suministro		1,00	
Requisitos en el proceso de recepción de MPI			
	Identificación del protocolo	0,33	
	Comprobación del contenido del envío y del estado físico de las MPI	0,33	
	Comprobación del dispositivo de control de temperatura	0,33	
Confirmación de la recepción y archivo		1,00	
Monitorización continua de la temperatura		1,00	
Establecer procedimientos de cuarentena (identificación, separación y contacto con el monitor)		1,00	
Caducidades de las MPI	Almacén organizado para promover la dispensación de las MPI próximas a caducar	0,50	
	Separar la medicación caducada	0,50	
Realizar auditorías de las MPI periódicas	Propias	0,50	
	Externas	0,50	
Puntuación total REGISTRO/GESTIÓN DE MPI. (PM= 15)			
PRESCRIPCIÓN/VALIDACIÓN DE MPI			

Desarrollar protocolos actualizados disponibles para el personal prescriptor/validador en el momento de prescribir/validar (acceso en tiempo real/electrónico)		1,00	
Formación del personal de farmacia sobre los protocolos y requisitos de dispensación de MPI		1,00	
Establecer un listado de prescriptores autorizados por cada protocolo de estudio		1,00	
Establecer un listado de farmacéuticos autorizados por cada protocolo de estudio		1,00	
Crear protocolos de órdenes de medicación específicas del protocolo de estudio		1,00	
Verificar el consentimiento informado del paciente en una prescripción electrónica		1,00	
Información mínima incluida para la validación farmacéutica			
	Título del protocolo y número del estudio	0,13	
	Nombre del médico prescriptor y firma	0,13	
	Número de identificación del paciente	0,13	
	Cálculo de dosis	0,13	
	Requisitos de redondeo o parámetros de supervisión de modificaciones	0,13	
	Medicación de soporte	0,13	
	Fecha y hora	0,13	
	Nombre del farmacéutico validador y firma	0,13	
Sistema de prescripción con soporte de decisión clínica			
	Dosis calculada y límites de dosis	0,25	
	Comprobación de alergias	0,25	
	Comprobación de parámetros analíticos de laboratorio	0,25	
	Interacciones	0,25	
Puntuación total PRESCRIPCIÓN/VALIDACIÓN DE MPI. (PM= 8)			
PREPARACIÓN DE LA MPI			
Establecer un listado de personal manipulador autorizado por cada protocolo de estudio.		1,00	

Entrenamiento farmacéutico sobre los requisitos de preparación de MPI		1,00	
Doble comprobación en la preparación y producto final preparado		1,00	
Establecer procedimientos de enmascarar MPI en estudios ciegos		1,00	
Proporcionar información de la preparación a los monitores			
	Hora de preparación	0,25	
	Dosis total a administrar	0,25	
	Protocolo de infusión	0,25	
	Vía de administración	0,25	
Puntuación total PREPARACIÓN DE LA MPI. (PM= 5)			
DISPENSACIÓN DE LA MPI			
Establecer un listado de personal dispensador autorizado por cada protocolo de estudio.		1,00	
Identificar la medicación dispensada			
	Nombre de la MPI	0,25	
	Número de protocolo de estudio	0,25	
	Número de identificación de paciente	0,25	
	Establito	0,25	
Doble comprobación en la dispensación		1,00	
Doble comprobación en la dispensación de estudios ciegos: verificación de los números de kits asignados y número de paciente		1,00	
Establecer procedimientos de enmascarar MPI en estudios ciegos		1,00	
Acceso a registros de asignación de tratamientos en estudios ciegos. Mecanismos para romper el ciego en situaciones de emergencia		1,00	
Políticas de etiquetado de MPI de acuerdo con la ley garantizando un uso seguro.		1,00	
Puntuación total DISPENSACIÓN DE LA MPI. (PM= 7)			
PAPEL CLÍNICO DE FARMACÉUTICO EN LA UNIDAD DE INVESTIGACIÓN			

Desarrollar/revisar la información del medicamento para el protocolo (cumplir con las políticas de la institución)		1,00	
Recomendaciones para cumplir con las directrices institucionales y proporcionar coherencia en los estudios de investigación		1,00	
Participar en comités de revisión científica: cuestiones específicas del diseño del ensayo		1,00	
Evaluación de riesgos de seguridad de los nuevos fármacos de investigación. Evaluar los protocolos potenciales de error: en el almacenamiento, etiquetado de fármacos...		1,00	
Participar en revisiones de protocolos de la Junta de revisión institucional		1,00	
Revisar toda la información relacionada con medicamentos que se utiliza en los consentimientos informados a pacientes.		1,00	
Atención farmacéutica a los pacientes que reciben medicación de ensayos clínicos		1,00	
Informes de adherencia al tratamiento para monitores		1,00	
Reportar problemas, desviaciones de protocolo y/o efectos adversos al promotor del estudio		1,00	
Puntuación total PAPEL CLÍNICO DEL FARMACÉUTICO. (PM= 9)			
PUNTUACIÓN TOTAL DE LOS ESTÁNDARES DE CALIDAD (PM= 49)			

MPI: Muestras Para investigación Clínica. PM: Puntuación Máxima.

3.5.1.3.2. Autoevaluación mediante el Checklist.

En la fase pre-intervención se procedió a valorar la calidad de la Unidad de Ensayos Clínicos con el Checklist de autoevaluación. Se respondió en la casilla de "Si/No" cada ítem del test. Las casillas con la respuesta "Si" obtuvieron la puntuación correspondiente. El sumatorio final de las puntuaciones obtenidas comparado con la puntuación máxima del test dio lugar al porcentaje de estándar de calidad de la Unidad.

La autoevaluación mediante el Checklist permitió exponer las limitaciones y/o las posibles áreas de mejora, así como las recomendaciones correctoras o de mejora en cada uno de los procesos del desarrollo de los ensayos clínicos en el SFH.

3.5.1.4. Desarrollo del análisis modal de fallos y efectos (AMFE).

El equipo de trabajo multidisciplinar realizó el AMFE en la Unidad de ensayos clínicos del SFH con el fin de evaluar de forma sistemática todas las debilidades de los procedimientos habituales¹¹¹.

Etapas del AMFE:

- ✓ **Definición del proceso y descripción de todos los componentes:** se definieron los posibles modos de fallo, se diseñó un diagrama de flujo de todos los subprocesos de la unidad de ensayos clínicos del SFH y se llevó a cabo una tormenta de ideas para identificar los posibles modos de fallo¹¹².
- ✓ **Identificación de las posibles causas y eventos para cada modo de fallo**
- ✓ **Análisis de la criticidad de cada modo de fallo:** se consideraron tres índices para el cálculo de la criticidad o también conocido como Número de Prioridad de Riesgo (NPR): la ocurrencia (O), la detectabilidad (D) y la gravedad (G)¹¹³. La tabla 4 muestra el valor que debe ser calculado para cada uno de ellos.

Tabla 4: índices para el cálculo de la criticidad. Valoración en función del criterio.

Probabilidad de ocurrencia (O) del modo de fallo		
FRECUENCIA	CRITERIO	VALOR
Muy Baja. Improbable	Ningún fallo se asocia a procesos casi idénticos, ni se ha dado nunca en el pasado, pero es concebible.	1
Baja	Fallos aislados en procesos similares o casi idénticos. Es razonablemente esperable en la vida del sistema, aunque es poco probable que suceda.	2-3
Moderada	Defecto aparecido ocasionalmente en procesos similares o previos al actual. Probablemente aparecerá algunas veces.	4-5
Alta	El fallo se ha presentado con cierta frecuencia en el pasado en procesos similares o previos procesos que han fallado	6-8
Muy alta	Fallo casi inevitable. Es seguro que el fallo se producirá frecuentemente.	9-10
Probabilidad de la facilidad de detección (D) del modo de fallo		
DETECTABILIDAD	CRITERIO	VALOR
Muy alta	El defecto es obvio. Resulta muy improbable que no sea detectado por los controles existentes	1
Alta	El defecto, aunque es obvio y fácilmente detectable, podría en alguna ocasión escapar a un primer control, aunque sería detectado con toda seguridad a posteriori.	2-3
Mediana	El defecto es detectable y posiblemente no llegue al cliente.	4-5
Pequeña	El defecto es de tal naturaleza que resulta difícil detectarlo con los procedimientos establecidos hasta el momento.	6-8

Improbable	El defecto no puede detectarse. Casi seguro que lo percibirá el cliente final	9-10
Probabilidad de la gravedad (G) del modo de fallo		
GRAVEDAD	CRITERIO	VALOR
Muy Baja. Repercusiones imperceptibles	No es razonable esperar que este fallo de pequeña importancia origine efecto real alguno sobre el rendimiento del sistema. Probablemente, el cliente ni se daría cuenta del fallo.	1
Baja. Repercusiones irrelevantes apenas perceptibles	El tipo de fallo originaría un ligero inconveniente al cliente. Probablemente, éste observaría un pequeño deterioro del rendimiento del sistema sin importancia. Es fácilmente subsanable	2-3
Moderada. Defectos de relativa importancia	El fallo produce cierto disgusto e insatisfacción en el cliente. El cliente observará deterioro en el rendimiento del sistema	4-5
Alta	El fallo puede ser crítico y verse inutilizado el sistema. Produce un grado de insatisfacción elevado	6-8
Muy alta	Modalidad de fallo potencial muy crítico que afecta el funcionamiento de seguridad del producto o proceso y/o involucra seriamente el incumplimiento de normas reglamentarias.	9-10

El NPR se obtuvo multiplicando los valores asignados a cada una de estas tres variables para cada punto crítico identificado, según la ecuación: $NPR = O \times D \times S$.

- ✓ **Implantación de las acciones correctoras para mejorar los modos de fallo:** para cada modo de fallo, se discutieron las posibles acciones de mejora en base al riesgo y la criticidad del modo de fallo, la viabilidad, el tiempo estimado para establecer la mejora y el coste.

3.5.1.5. Desarrollo del DAFO.

A partir de toda la información obtenida, se analizaron las debilidades, amenazas, fortalezas y oportunidades del SFH en la Unidad de Ensayos Clínicos.

Entre las acciones de mejora identificadas con la ayuda del Checklist, el análisis AMFE y el análisis DAFO, se encuentra la Reestructuración de la Unidad de Ensayos Clínicos y la implantación de un Modelo de Gestión de muestras.

3.5.2. Fase intervención:

Reestructuración de la Unidad de Ensayos Clínicos del SFH e implantación de un Modelo de Gestión de MPI.

Las medidas que se llevaron a cabo fueron:

- ✓ Reorganización funcional del personal.
- ✓ Reestructuración logística.
- ✓ Salas exclusivas.
- ✓ Automatización del control de temperatura.
- ✓ Automatización de la gestión de MPI.
- ✓ Prescripción médica en los ensayos clínicos.
- ✓ Desarrollo de los procedimientos para cada uno de los procesos de ensayos clínicos.

3.5.3. Fase post-intervención:

Análisis posterior a la Reestructuración de la Unidad de Ensayos Clínicos del SFH e implantación de un Modelo de Gestión de MPI.

- Análisis descriptivo de los resultados de varios indicadores clave en la Unidad de Ensayos Clínicos.
- Checklist de autoevaluación con los estándares de calidad en el desarrollo de ensayos clínicos.

3.5.3.1. Análisis descriptivo de los resultados de varios indicadores clave en la Unidad de Ensayos Clínicos mediante la revisión de la información almacenada en el Cuadro de Mando del SFH.

Se seleccionaron los mismos indicadores de actividad relacionados con la Unidad de Ensayos Clínicos que se habían seleccionado en la fase pre-intervención y se midió la actividad de la Unidad en URVs.

3.5.3.2. Evaluación de la calidad de la Unidad de Ensayos Clínicos mediante el Checklist de autoevaluación de los estándares de calidad de las principales organizaciones.

De la misma forma que se había realizado en la fase pre-intervención, se empleó el mismo Checklist para responder de nuevo a cada ítem y valorar la calidad de la Unidad de Ensayos en la fase post-intervención.

La autoevaluación mediante el Checklist permitió observar la mejora global de los estándares de calidad en la Unidad y analizar la mejora en cada uno de los procesos del desarrollo de los ensayos clínicos en el SFH.

3.5.4. Estudio descriptivo observacional retrospectivo de las características de los ensayos clínicos activos en el SFH.

La implantación de un programa de gestión de MPI en la Unidad de Ensayos Clínicos del SFH, ha permitido registrar de manera electrónica información referente a los ensayos clínicos cuando éstos se inician en el hospital: nombre del ensayo clínico, pacientes, servicio clínico al que pertenece el estudio, diagnóstico, tipo y fase de ensayo. Posteriormente este tipo de herramientas informáticas ha permitido explotar los datos registrados.

- **Criterios de inclusión en el estudio:** todos los ensayos clínicos con medicamentos gestionados por el SFH del HGUGM, que estuvieran registrados en el programa de gestión de muestras de ensayos clínicos durante los años 2015 y 2016.
- **Selección de las fuentes de información:** Programa de gestión de muestras PKEnsayos®
- **Selección de las variables y elaboración de la base de datos:** número de ensayos activos por año, servicio clínico, diagnóstico o patología estudiada, fase del ensayo y promotor.

3.5.5. Estudio observacional retrospectivo de los costes evitados en medicación de los ensayos clínicos oncológicos.

A raíz del incremento de la actividad en la Unidad de Ensayos Clínicos en los últimos años, el equipo de trabajo seleccionó los ensayos clínicos de patologías oncológicas, por tratarse de tratamientos con un alto impacto económico en el SFH, y realizó un estudio observacional retrospectivo de los costes evitados en medicación.

- **Criterios de inclusión en el estudio:** se incluyeron los ensayos clínicos oncológicos con medicamentos gestionados por el SFH del HGUGM, que tuvieran al menos un paciente incluido y que durante el periodo de estudio tuvieran al menos una dispensación de medicamento.
- **Periodo de estudio:** desde el 1 de enero de 2015 a 31 de diciembre de 2016.
- **Definición de los conceptos básicos:**
 - ✓ *Ahorro de costes:* es el beneficio económico final que se obtiene de la participación de un paciente en un ensayo clínico con medicamentos, debido a los costes evitados en medicación.
 - ✓ *Costes evitados en medicación:* son los costes que supondría administrar el tratamiento estándar al paciente en caso de no pertenecer a un ensayo clínico. Durante el periodo que el paciente se encuentra recibiendo medicación del ensayo clínico no recibe el tratamiento estándar que habría recibido en caso de no participar en el ensayo clínico.
 - ✓ *Terapia Estándar (TE):* es el tratamiento que tendría que haber recibido un paciente, en condiciones de práctica clínica habitual, en caso de no participar en el ensayo clínico.
- **Selección de las fuentes de información:**
 - ✓ Para analizar la evidencia disponible sobre los estudios de costes evitados en medicamentos en investigación, se realizó una búsqueda bibliográfica en la base de datos Medline (pubmed) y Embase.
 - ✓ Para establecer el tratamiento estándar, se utilizaron las guías NCCN (The National Comprehensive Cancer Network)¹¹⁴ y la información disponible en el manual del investigador del archivo del ensayo.
 - ✓ Para el cálculo de los costes, se utilizó el precio en euros por miligramo, teniendo en cuenta el precio marcado por el laboratorio (PVL) a 1 de enero del año a analizar los descuentos aplicados y el 4% de IVA, de la medicación aportada por el SFH y la terapia estándar con el aplicativo informático de Farhos-Gestión®.
 - ✓ Para la extracción de los datos, se utilizó la historia clínica electrónica a través del aplicativo de Documentación clínica® del HGUGM, las prescripciones electrónicas de oncología del aplicativo informático de Farhos-Oncología®, la contabilidad de la medicación incluida en el ensayo clínico a través del aplicativo informático de gestión de MPI, PKEnsayos®.
- **Selección de los criterios de clasificación de los ensayos clínicos.** Se desarrolló un algoritmo de decisión (figura 8) para clasificar los ensayos clínicos en función de su diseño y de la medicación aportada por el promotor

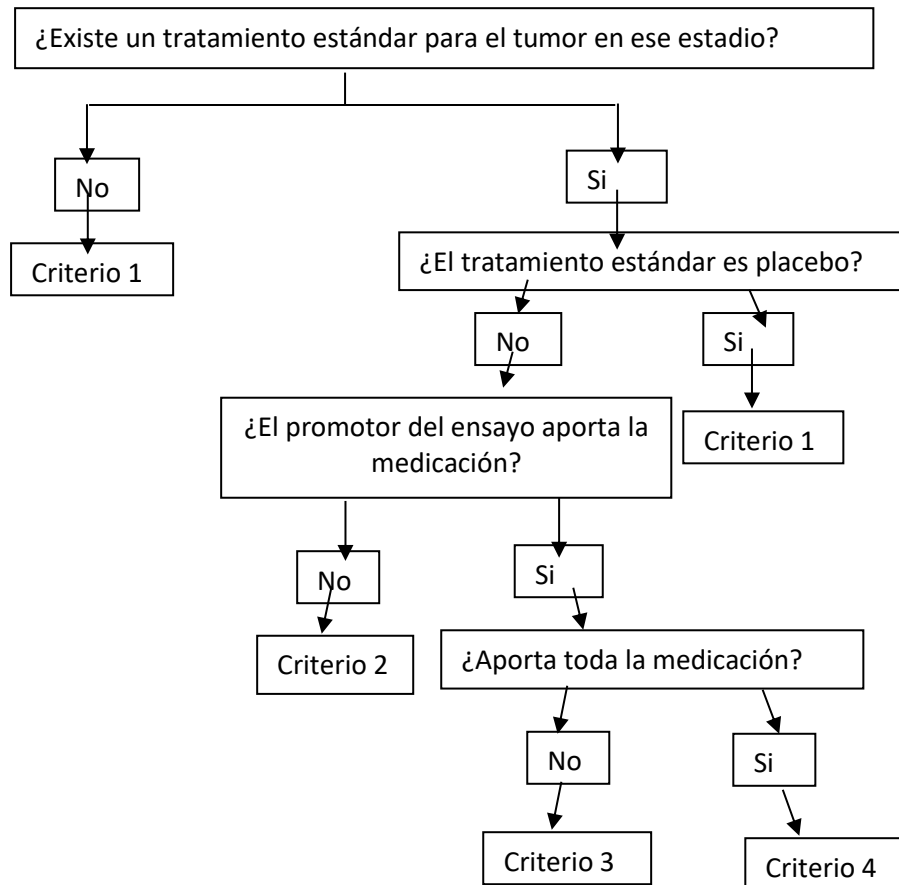


Figura 8: Algoritmo de decisión para determinar si un ensayo clínico genera ahorro de costes.

- **Selección de las variables y elaboración de la base de datos:** se diseñó una base de datos en una hoja de cálculo Excel con las variables:
 - ✓ **Características del ensayo clínico:** nombre del ensayo clínico, código de protocolo, diagnóstico, criterio según algoritmo de ahorro de costes (figura 8).
 - ✓ **Características de la medicación en investigación:** nombre de la medicación, medicación aportada por el promotor, dosis (incluida dosis de choque) y pauta posológica, duración del tratamiento (limitada o hasta progresión), duración de los ciclos en días, número de ciclos aportados por el promotor, coste por miligramo de los medicamentos que no aporta el promotor y son aportados por el SFH.
 - ✓ **Características de la medicación considerada como tratamiento estándar:** nombre de la medicación, dosis (incluida dosis de choque) y pauta posológica, duración del tratamiento (limitada o hasta progresión), duración de los ciclos en días, coste por miligramo de medicamento.

- ✓ **Características de los pacientes:** peso (kg) y superficie corporal (m²) al inicio del tratamiento. Para el cálculo de la dosis de carboplatino, además, es necesario introducir el sexo, creatinina (mg/dl), edad y AUC deseado.
- ✓ **Periodo:** días que permaneció el paciente en el ensayo clínico.

El ahorro de costes se calculó de la siguiente manera:

1. Cálculo de la dosis recibida: estimación de la dosis de medicamento en investigación recibida

- Se calculó para cada ensayo clínico, el promedio de peso y superficie corporal para cada conjunto de pacientes incluidos en ese ensayo.
- La dosis total de cada medicamento en investigación recibida por cada paciente, se calculó considerando la dosis definida en el manual del investigador o en las guías NCCN y el promedio de la superficie corporal y/o peso.

2. Calculo del coste del medicamento en investigación:

Para los medicamentos en investigación que durante el ensayo clínico no fueron aportadas por el promotor y fueron suministrados por el SFH se calculó de la siguiente forma:

- Coste por dosis: el coste por miligramo de medicamento * dosis total recibida por paciente durante el tiempo que permaneció en el estudio (mg).
- Coste por ciclo: coste por dosis * número de dosis incluidas en el ciclo de tratamiento.
- Número de ciclos de tratamiento recibidos por cada paciente durante el tiempo que permaneció en el ensayo clínico.
- Coste por paciente: coste por ciclo * número de ciclos reales recibidos.
- Coste total del medicamento en investigación: \sum coste por paciente.

3. Calculo del coste del tratamiento estándar:

- Coste por dosis: el coste por miligramo de medicamento que el paciente tendría que haber recibido si no se encontrara en el ensayo clínico * dosis total recibida por paciente durante el tiempo que permaneció en el estudio (mg).
- Coste por ciclo: coste por dosis * número de dosis incluidas en el ciclo de tratamiento.
- Número de ciclos de tratamiento recibidos por cada paciente durante el tiempo que permaneció en el ensayo clínico.
- Coste por paciente: coste por ciclo * número de ciclos recibidos.
- Coste total del tratamiento estándar: \sum coste por paciente.

4. Calculo del coste evitado en medicación:

- La diferencia entre el coste total del tratamiento estándar – el coste total del medicamento en investigación suministrado por SFH.

Consideraciones:

- Se consideró un único tratamiento estándar para cada ensayo clínico.
- La duración del tratamiento estándar se equiparó al tiempo en que el paciente permaneció en el ensayo clínico. En los supuestos en los que la duración de la terapia en investigación fuera determinada por la progresión de la enfermedad, se consideró la mediana de la supervivencia libre de progresión de la terapia estándar, definida según las guías NCCN.
- En el cálculo de dosis de la terapia estándar no se tuvieron en cuenta las reducciones de dosis de la terapia de investigación. Se consideró una dosis estable durante el tiempo que el paciente permaneció en el ensayo clínico.
- Para el cálculo de la dosis, tanto de la terapia en investigación como de la terapia estándar, se consideraron los promedios de las superficies corporales (SC) y pesos de los pacientes incluidos en cada ensayo clínico al inicio del tratamiento. Se despreciaron las posibles variaciones durante el tratamiento. En los casos en los que la terapia estándar y/o molécula de investigación incluyese carboplatino (CBDCA) se consideró el promedio de la dosis de CBDCA de los pacientes. Para su cálculo se consideró la fórmula definida por Calvert et al¹¹⁵.

3.6. ANÁLISIS DE DATOS

Para el análisis de las variables descritas en la metodología, al ser datos poblacionales, no fue necesaria la realización de pruebas de significación estadística, por lo que únicamente se realizaron los análisis descriptivos de dichas variables.

Los resultados se describieron con la media y la desviación típica en las variables con distribución normal y con la mediana y los percentiles para las variables con distribución no normal. El estudio de normalidad de las variables numéricas se realizó mediante la prueba Kolmogorov-Smirnov. Con los resultados de esta prueba, se determinó en cada caso el test estadístico más apropiado a utilizar.

Para comparar las medias y mediana entre las diferentes fases del estudio, se utilizaron pruebas paramétricas (t de Student) y pruebas no paramétricas (U de Mann Whitney) eligiendo la más conveniente en función de la normalidad de las variables.

El análisis estadístico se llevó a cabo utilizando el paquete estadístico SPSS versión 21.0 para Windows. Se consideraron estadísticamente significativos aquellos resultados con una p inferior a 0,05.

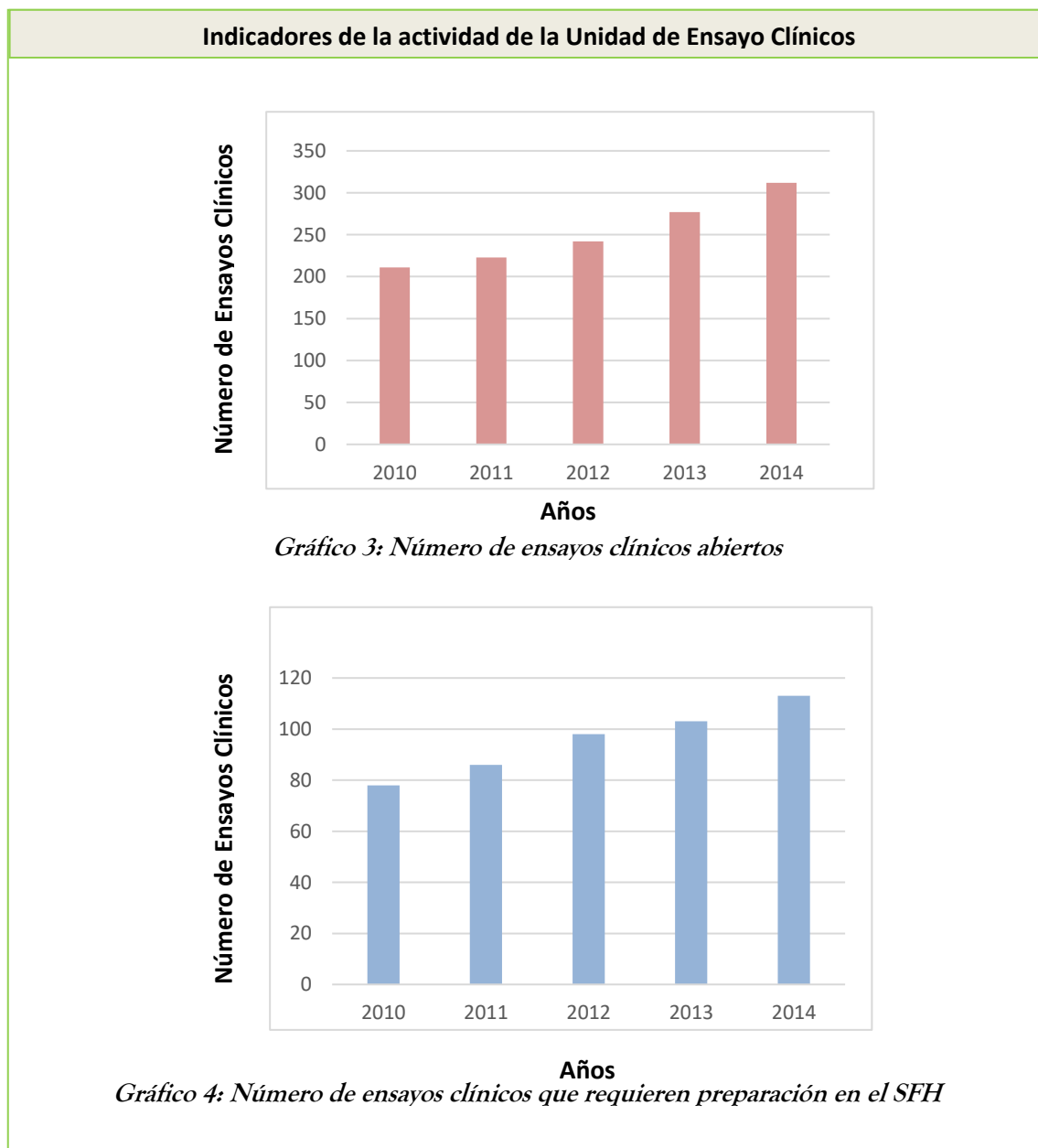
4. RESULTADOS

4.1. FASE PRE-INTERVENCIÓN

Análisis previo a la Reestructuración de la Unidad de Ensayos clínico e implantación del Modelo de Gestión de MPI.

4.1.1. Análisis descriptivo de los resultados de los indicadores clave en la Unidad de Ensayos Clínicos. Fase pre-intervención.

La figura 9 describe los resultados de los indicadores clave relacionados con la Unidad de Ensayos Clínicos desde el año 2010 hasta el año 2014, previo a la remodelación de la Unidad.



El número total de ensayos clínicos que inician en el hospital se incrementa con los años. A su vez, el número de ensayos clínicos cuyas MPI requieren de una preparación en el SFH también se incrementa con los años.

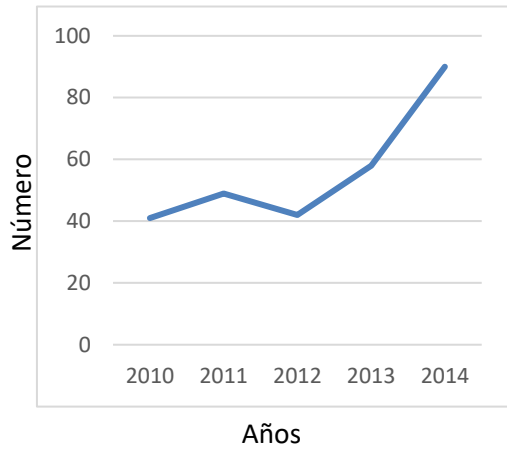


Gráfico 5: N° de visitas de preselección

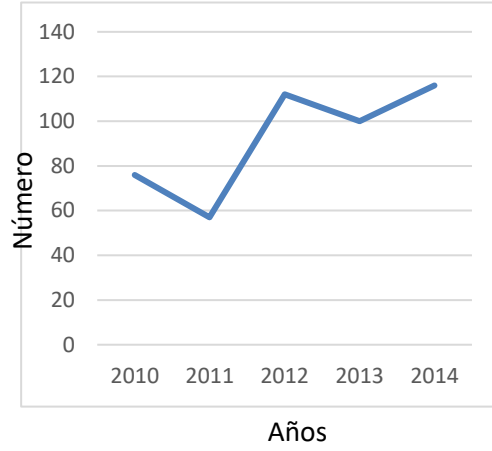


Gráfico 6: N° de visitas de inicio

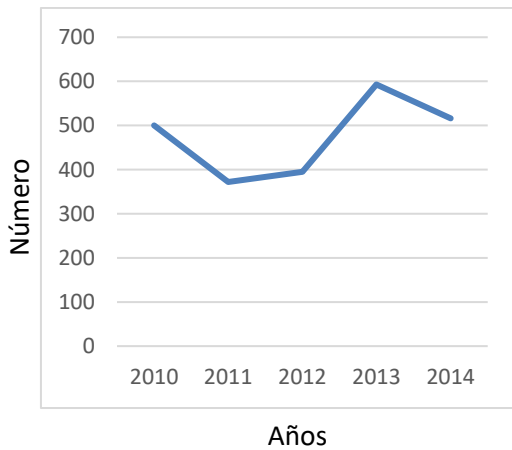


Gráfico 7: N° de visitas de monitorización

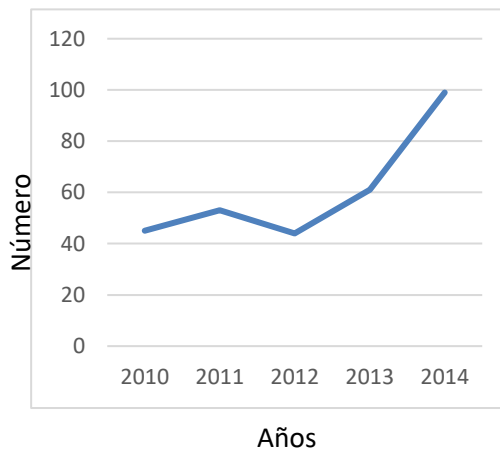


Gráfico 8: N° de visitas de cierre

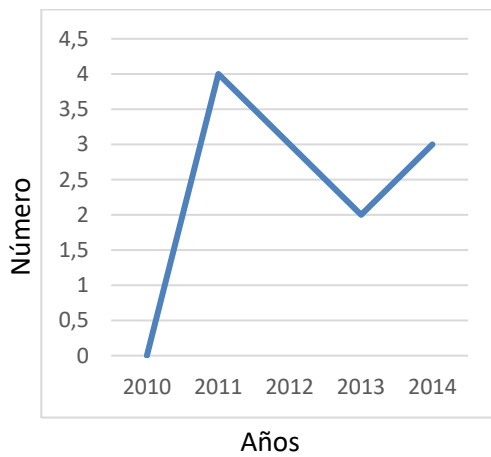


Gráfico 9: N° de auditorías externas

Existe una tendencia creciente en todas las actividades clave del trabajo diario de la Unidad de Ensayos Clínicos desde el año 2010 hasta el año 2014.

Medición de la actividad

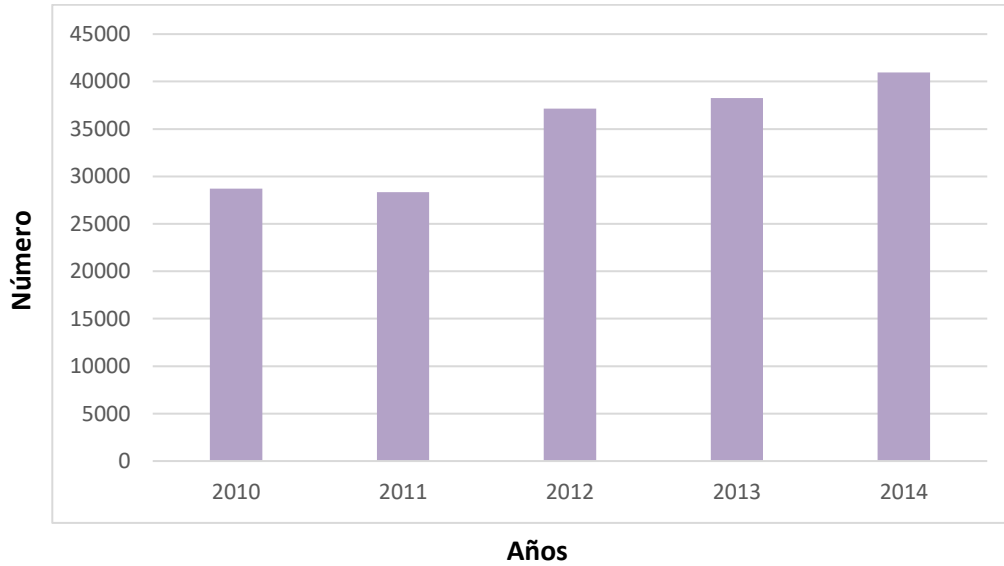


Gráfico 10: Número de URVs de Ensayos Clínicos nuevos

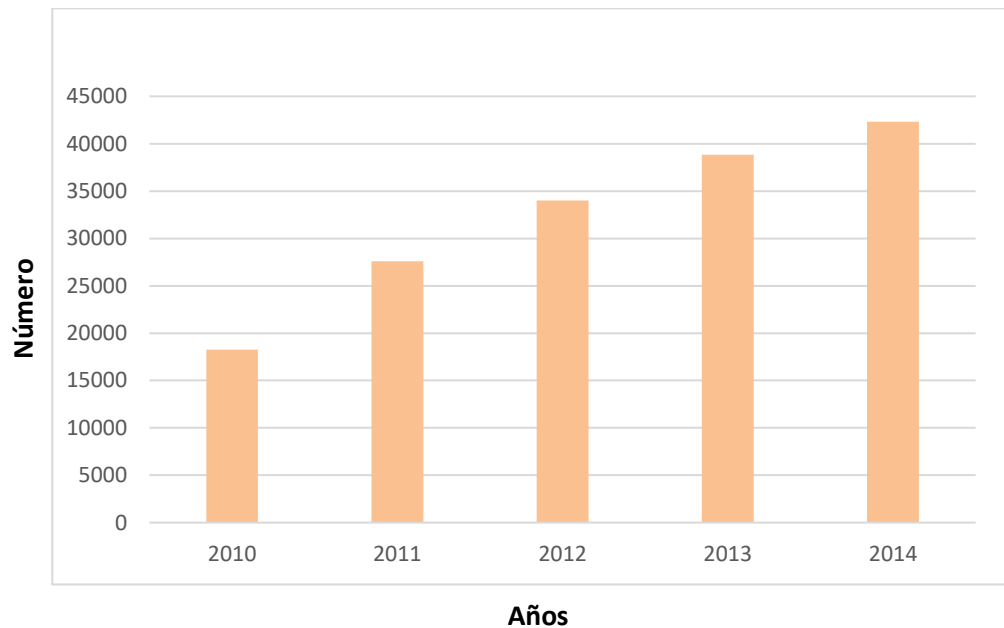


Gráfico 11: Número de URVs de dispensaciones de MPI

El número de URVs de Ensayos Clínicos nuevos mantiene una tendencia creciente en los últimos años, pasando de 28715,5 URVs en el año 2010 a 40967 URVs en el año 2014. Lo mismo ocurre con las URVs de dispensación de MPI donde los valores pasan de 18.263,51 URVs en el año 2010 a 42.325,1 URVs en el año 2014.

MPI: Muestras Para investigación Clínica. SFH: Servicio de Farmacia Hospitalaria.

Figura 9: Resultados de los indicadores clave en la Unidad de Ensayos Clínicos: fase pre-intervención.

4.1.2. Evaluación de la calidad de la Unidad de Ensayos Clínicos mediante el Checklist de autoevaluación de los estándares de calidad de las principales organizaciones.

Al efectuarla autoevaluación con el Checklist en la situación pre-intervención, la puntuación obtenida del test fue de 22,05 puntos. Ponderando la puntuación máxima a 100 puntos, la puntuación de la autoevaluación de la Unidad de Ensayos Clínicos en la fase pre-intervención fue de un 45% del estándar de calidad.

Las limitaciones o posibles áreas de mejora que el grupo de trabajo identificó fueron clasificadas por los siguientes subprocesos:

- Registro/Gestión de los medicamentos en investigación:
 - Ausencia de procedimientos para el control de los medicamentos utilizados en los ensayos clínicos.
 - Ausencia de procedimientos para identificar las MPI como agentes peligrosos o medicamentos de alto riesgo y precauciones especiales para su manejo.
 - MPI almacenadas en una sala de acceso libre y junto con el resto de la medicación del servicio.
 - MPI almacenadas sin clasificar por protocolo de ensayo clínico.
 - Falta de formularios para la notificación y la contabilidad de las MPI destruidas o devueltas al promotor.
 - Ausencia de sistema electrónico por código de barras para la gestión de las MPI.
 - Ausencia de un sistema de inventario electrónico con disponibilidad de la información a tiempo real.
 - Ausencia de un sistema de gestión de stock que asegure el suministro.

- Falta de un sistema para la monitorización continua de las temperaturas donde se ubican las MPI.
- Ausencia de procedimientos de actuación ante MPI caducadas o en estado de cuarentena.
- Prescripción y validación de los medicamentos en investigación:
 - Ausencia de protocolos diseñados de tipo electrónicos para la asistencia a la prescripción y/o validación.
 - Falta de una lista de personal prescriptor autorizado para cada ensayo clínico.
 - Falta de una lista de personal farmacéutico validador, autorizado para cada ensayo clínico.
 - Ausencia de información para el orden de administración de medicación específicos de cada estudio.
 - Ausencia de un consentimiento de tipo electrónico firmado por los pacientes incluidos en los ensayos clínicos.
 - Falta de información relevante e imprescindible en la prescripción de ensayos clínicos: nombre y firma del prescriptor, requisitos de redondeo o parámetros de supervisión de modificaciones de la prescripción, nombre y firma del farmacéutico validador y medicación de soporte.
 - Ausencia de herramientas de prescripción electrónica con apoyo a la decisión clínica: dosis calculadas y límites de las dosis establecidas, alergias, valores de laboratorio e interacciones.
- Preparación de la medicación en investigación:
 - Falta de una lista de personas autorizadas para manipular las MPI por cada protocolo de estudio.
 - Ausencia de procedimientos de doble comprobación en la preparación y producto final preparado.
 - Falta de información requerida por el promotor en la fase de preparación
- Dispensación de las MPI:
 - Falta de una lista de personas autorizadas para dispensar las MPI por cada protocolo de estudio.
 - No identificada la medicación dispensada por número de identificación del paciente.
 - Ausencia de procedimientos de doble comprobación en la dispensación de MPI.

- No administración del acceso a los registros de asignación de tratamiento en estudios ciegos y ausencia de mecanismos para romper el ciego en situación de emergencia.
- Falta de políticas de etiquetado seguro de las MPI.
- Papel clínico del farmacéutico en los ensayos clínicos:
 - No existe participación del farmacéutico en los comités científicos de revisión del diseño de los ensayos clínicos.
 - No hay evaluación de riesgos con la medicación en investigación ni protocolos de seguridad.
 - No existe participación en las revisiones de los protocolos de ensayos clínicos.
 - Ausencia de atención farmacéutica, basada en la información de la medicación de investigación, a los pacientes de los ensayos clínicos.
 - Ausencia de atención farmacéutica en la elaboración de informes de adherencia.

En base a los resultados obtenidos en la autoevaluación de la Unidad, el grupo de trabajo se reunió para debatir las acciones de mejora de la Unidad de Ensayos Clínicos. Las propuestas que se debatieron fueron:

- Registro/Gestión de MPI:
 - Desarrollar e implementar los procedimientos de la Unidad de Ensayos Clínicos para garantizar el control de las MPI.
 - Identificar los medicamentos peligrosos o de alto riesgo y establecer las precauciones especiales para su gestión: promover un almacenamiento seguro, uso de etiquetas identificativas y evaluación de su potencial de peligrosidad cada cierto tiempo.
 - Diseñar una sala de acceso restringido y temperatura controlada para garantizar la custodia de las MPI. Identificar y clasificar las MPI por protocolos. Implementar un sistema electrónico para la gestión de las MPI. Un software que permita generar informes de stock real, informes de mínimos establecidos con el fin de asegurar el suministro de los MPI. Informes de movimientos de las MPI e informes de seguimiento de las caducidades de las MPI.
- Prescripción/validación de MPI:
 - Prescripción electrónica de los medicamentos en investigación de los ensayos clínicos con software de ayuda a la decisión clínica.

- Protocolos electrónicos actualizados disponibles a tiempo real, tanto para médico prescriptor como para el farmacéutico validador.
- Diseño de un documento de delegación de responsabilidades interno para el personal prescriptor y validador, de MPI de ensayos clínicos, con la formación necesaria.
- Implementación de revisión de las condiciones de los protocolos (dosis, brazos de tratamiento, interacciones, pruebas de laboratorio, medicación concomitante), así como una casilla de verificación del consentimiento informado de los pacientes necesaria para prescribir.
- Preparación de MPI:
 - Diseño de un documento de delegación de responsabilidades interno para el personal que prepare los MPI de ensayos clínicos, con la formación necesaria.
 - Diseño de una hoja de elaboración en formato electrónico con toda la información necesaria para la preparación de las MPI y con la información solicitada por el promotor.
 - Diseño de etiquetas identificativas de las preparaciones de MPI para cada paciente y ensayo clínico.
 - Implementación de un sistema de doble chequeo en la preparación con MPI, realizado primero por un enfermero, distinto al que lo ha elaborado, y un farmacéutico. Identificación de los ensayos ciegos para enmascarar las preparaciones.
- Dispensación de MPI:
 - Diseño de un documento de delegación de responsabilidades interno para el personal que dispense las MPI de ensayos clínicos, con la formación necesaria.
 - Diseño de una herramienta, de fácil consulta, con la mínima información requerida para dispensar las MPI
 - Diseño de etiquetas identificativas de las MPI de ensayo clínico.
- Papel del farmacéutico:
 - Implicación del farmacéutico en el Comité científico y en las reevaluaciones de los protocolos de ensayos clínicos.
 - Implicación del farmacéutico en la educación de los pacientes referente a su medicación: diseño de trípticos informativos de como tomar los medicamentos, dosis, pautas terapéuticas, efectos secundarios, medicación concomitante,

contraindicaciones y cualquier problema que pueda surgir durante el tratamiento en el ensayo clínico.

- Elaboración de informes de adherencia de medicación para facilitar a los monitores.
- Establecer procedimientos para comunicar a los promotores y o monitores de desviaciones de protocolo o efectos adversos relacionados con los MPI.

4.1.3. Análisis modal de fallos y efectos (AMFE). Fase pre-intervención.

El equipo de trabajo diseñó un diagrama de flujo de todos los subprocesos de la Unidad de Ensayos Clínicos (figura 10). En total se definieron 6 subprocesos: visita de inicio del ensayo clínico, recepción de las MPI, custodia de las MPI, prescripción/validación de los medicamentos de ensayo clínico, preparación/aleatorización de los medicamentos en investigación y dispensación de la medicación de ensayo clínico.

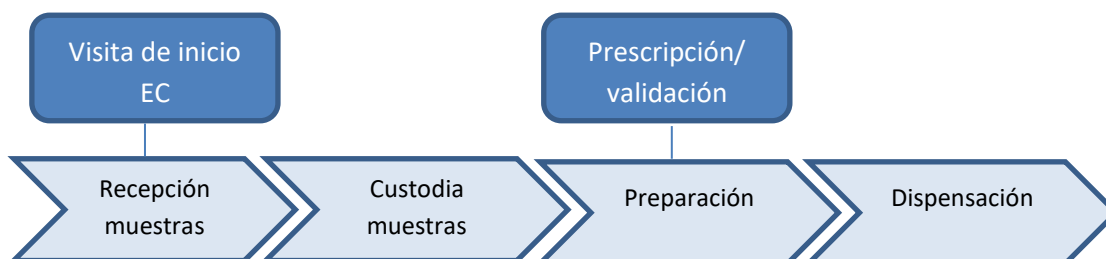


Figura 10: Diagrama de flujo de los subprocesos de la actividad de la Unidad de Ensayos Clínicos para el AMFE.

En la tabla 5 se identificaron los posibles modos de fallo de cada subproceso, las causas y los efectos derivados del fallo. A sí mismo, se calculó el índice de criticidad (NPR) a partir de la puntuación obtenida en las variables de ocurrencia, defectibilidad y gravedad. El AMFE expuso las acciones de mejora identificadas como resultado de este análisis.

Tabla 5: Análisis modal de fallos y efectos: fase pre-intervención

FASES DEL PROCESO	MODO DE FALLO	CAUSAS	EFFECTOS	Ocurrencia	Detectabilidad	Gravedad	NPR (O*D*G)	ACCIONES
RECEPCIÓN								
Llegada de mercancía a la recepción del SFH	Llegada de un número de paquetes inferior al especificado en el albarán	Error empresa de transporte / Error en el conteo de paquetes en la recepción	Pérdida mercancía / Retraso en la recepción-activación de la mercancía / Pérdida cadena frío	2	3	2	12	Chequeo adecuado número de bultos en la puerta
	Identificación incorrecta del almacén de destino dentro del SFH	Lapsus / Estrés / Falta de conocimiento por el personal auxiliar	Pérdida mercancía / Retraso en la recepción-activación de la mercancía / Pérdida cadena frío	3	2	2	12	Formación del personal
	Ausencia de parada del control de temperatura	Lapsus / Estrés / Falta de conocimiento por el personal auxiliar	Retraso en la recepción-activación / Medicación en cuarentena / Desechar medicación	3	3	2	18	Formación del personal
Recepción de la medicación por parte del farmacéutico	Desconocimiento del ensayo al que pertenece la medicación	Llegada de medicación antes de la apertura del ensayo	Retraso en la recepción-activación / Almacenamiento en condiciones inadecuadas-Cuarentena-Desechar medicación	2	2	2	8	Formación del personal / Establecer procedimientos / Guardar medicación en condiciones de conservación adecuadas
	Desconocimiento del ensayo al que pertenece la medicación	Ausencia de albarán en el paquete / El albarán llega en un idioma diferente del inglés o español	Retraso en la recepción-activación / Almacenamiento en condiciones inadecuadas-Cuarentena-Desechar medicación	3	2	2	12	Formación del personal / Establecer procedimientos / Guardar medicación en condiciones de conservación adecuadas

	Identificación incorrecta del hospital de destino de la medicación	Lapsus / Estrés / Falta del nombre del centro en el albarán	Recepción de muestras no asignadas al centro / Error en las dispensaciones futuras a pacientes	2	2	3	12	Doble chequeo del centro en el albarán antes de la recepción de las MPI
	Identificación incorrecta del protocolo al que pertenece la medicación	Confusión entre números de protocolos similares / Confusión entre ensayos del mismo promotor con la misma molécula	Asignación de la medicación a un protocolo equivocado / Error en el registro de inventario / Almacenamiento en lugar equivocado / Error en las dispensaciones futuras a pacientes	2	4	3	24	Disponer de un programa electrónico de gestión de MPI / Doble chequeo del número de protocolo del albarán con el registrado en el programa de gestión / Almacenamiento por cajones identificados por nº protocolo
	Recepción de un tipo de MPI diferente a la especificada en el albarán	Falta de información / Información confusa en el albarán para identificación de la MPI	Error en el registro de inventario / Almacenamiento en lugar equivocado / Error en las dispensaciones futuras a pacientes	2	2	3	12	Doble chequeo
	Recepción de un nº lote / nº kit diferente al especificado en el albarán	Falta de información / confusa en el albarán para identificación del lote o nº kit / MPI con dos lotes	Error en el registro de inventario / Almacenamiento en lugar equivocado / Error en las dispensaciones futuras a pacientes	2	4	3	24	Doble chequeo
	Recepción de una MPI con caducidad errónea	Falta de información / información confusa en el albarán para identificación de la fecha de caducidad	Error en el registro de inventario / Dispensación de MPI caducadas	2	3	3	18	Doble chequeo
	Almacenamiento en condiciones de conservación inadecuadas	Falta de condiciones de conservación en el albarán / etiquetado	Cuarentena-Desechar medicación	3	4	2	24	Disponer de un programa electrónico de gestión de MPI que permita registrar condiciones de

								Tª/ comprobación antes del almacenamiento
	Almacenamiento en el lugar equivocado dentro del almacén	Lapsus / Estrés / Falta de conocimiento por el personal	Cuarentena-Desechar medicación / Retraso o error en las dispensaciones a pacientes	2	3	2	12	Disponer de un programa electrónico de gestión de MPI que permita registrar lugar de almacenamiento / Comprobación antes del almacenamiento / Almacenamiento por cajones identificados por nº protocolo
	No activación / Activación errónea de la medicación	Lapsus / Estrés / Falta de conocimiento por el personal de las plataformas de IVRS / Desconocimiento contraseñas activación	Cuarentena de la medicación / Retraso en la disponibilidad de las MPI	2	2	2	8	Disponer de un programa electrónico de gestión de MPI que permita registrar instrucciones de activación
CUSTODIA								
Almacén de las MPI	Rotura del sistema de refrigeración de las neveras del almacén	Fallo eléctrico o del sistema de refrigeración	Conservación inadecuada de los medicamentos / Cuarentena / Desechar medicación	2	1	2	4	Establecer sistema adecuado de medición de temperatura con alarmas / Revisiones periódicas
	Rotura del sistema de refrigeración de las neveras del almacén	Apertura de la puerta por error humano	Conservación inadecuada de los medicamentos / Cuarentena / Desechar medicación	3	1	2	6	Establecer sistema adecuado de medición de temperatura con alarmas / Revisiones periódicas / Carteles informativos en la puerta de las neveras
	Variación importante de la temperatura ambiente	Fallo del sistema de aire acondicionado / calefacción	Conservación inadecuada de los medicamentos / Cuarentena / Desechar medicación	3	1	2	6	Establecer sistema adecuado de medición de temperatura con alarmas / Revisiones periódicas
Control de inventarios / stock disponible	Almacenamiento de MPI caducadas	Incumplimiento del PNT de revisión de fechas de caducidad / Despiste durante la revisión de	Dispensación de una MPI caducada	3	4	3	36	Almacenamiento separado del resto de medicación / Disponer de un programa electrónico de gestión de MPI que permita

		las fechas de caducidad de las MPI del almacén						registrar fecha de caducidad / Establecer fechas fijas de revisiones periódicas
	Registro inadecuado de las MPI disponibles	Confusión en la transcripción a las hojas de contabilidad de MPI asignadas a pacientes en dispensaciones anteriores	Entrega al monitor de datos erróneos	3	3	2	18	Almacenamiento separado del resto de medicación. Almacenamiento por cajones identificados por nº protocolo / Disponer de un programa electrónico de gestión de MPI
	Falta de medicación del ensayo/medicación aportada por el centro para el ensayo	Mal control de stocks/falta de petición por el farmacéutico	Ausencia/retraso de dispensación	2	3	3	18	Almacenamiento separado del resto de medicación / Almacenamiento por cajones identificados por nº protocolo / Disponer de un programa electrónico de gestión de MPI que permita registrar stock de las MPI bajo mínimos
PRESCRIPCIÓN/VALIDACIÓN								
Llegada de la orden médica a Farmacia	Fallo / retraso de recepción de la orden médica en Farmacia	El fax de Hospital de Día, de la Unidad de Oncología o de la Farmacia no funciona	Retraso inicio tratamiento	4	3	5	60	Disponer de PE
Transcripción de la orden médica /Validación	Interpretación incorrecta de la información contenida en la prescripción manual	Lapsus / Escritura ilegible / uso de abreviaturas inadecuadas	Consulta con el investigador / Retraso inicio tratamiento / Dispensación de MPI incorrecta / Violación del protocolo del estudio	2	5	3	30	Disponer de PE
	Interpretación incorrecta del número de protocolo de la prescripción manual	Confusión entre números de protocolos similares / Confusión entre ensayos con misma molécula	Transcripción-validación-dispensación incorrecta / Violación del protocolo del estudio	2	4	2	16	Disponer de PE / Prescripción por protocolos preestablecidos

	Fallo en la selección del protocolo del ensayo en el programa de prescripción	Lapsus / Estrés / Confusión entre números similares	Transcripción-validación-dispensación incorrecta / Violación del protocolo del estudio	3	4	3	36	Formación del personal
	Transcripción incorrecta del nº protocolo / nº paciente / nº aleatorización a la hoja de prescripción	Lapsus / Confusión entre números similares	Dispensación de MPI incorrecta / Violación del protocolo del estudio	2	6	7	84	Disponer de PE / Prescripción por protocolos preestablecidos
	Transcripción incorrecta de la dosis y volumen de fármaco a la Hoja de Trabajo	Lapsus / Estrés	Dosis errónea de fármaco que se administra al paciente / Violación del protocolo del ensayo	2	6	4	48	Disponer de PE / Prescripción por protocolos preestablecidos. Doble chequeo de hojas de trabajo
Prescripción/Validación de la medicación del ensayo	El programa de prescripción no funciona	Saturación de la aplicación informática / Caída de la red interna	Retraso inicio tratamiento	2	3	1	6	Revisar el programa de mantenimiento de la aplicación y establecer medidas correctoras con la empresa proveedora
	El paciente no aparece en la prescripción	Problema de conexión Admisión-Historia clínica- Prescripción	Retraso inicio tratamiento	2	3	1	6	Evaluación de la conexión Admisión-Historia clínica- Prescripción
	Prescripción de una medicación de un ensayo aún no abierto en el centro	Falta de conocimiento de la situación del ensayo en el centro	Espera, inquietud del paciente / No se dispensa la medicación al paciente	2	2	1	4	Disponer de PE y de un programa electrónico de gestión de MPI / Alta en el sistema del protocolo solamente una vez abierto en el centro
	Prescripción de una medicación de un ensayo ya cerrado en el centro	Falta de conocimiento de la situación del ensayo en el centro	Espera, inquietud del paciente / No se dispensa la medicación al paciente/ Dispensación errónea	1	2	1	2	Disponer de PE / Disponer de un programa electrónico de gestión de MPI / Baja en el sistema del protocolo una vez cerrado en el centro
	Ausencia de identificación de la prescripción como de Ensayo clínico	Lapsus / Estrés / Fallo en la cumplimentación de la hoja de prescripción	Consulta con el investigador / Retraso en la dispensación /	3	3	4	36	Disponer de PE / Prescripción por protocolos preestablecidos.

			Dispensación de medicación comercial					
Ausencia del número de protocolo en la prescripción	Lapsus / Estrés / Fallo en la cumplimentación de la hoja de prescripción	Consulta con el investigador / Retraso en la dispensación / Dispensación de MPI de un protocolo erróneo	3	2	3	18	Disponer de PE. Prescripción por protocolos preestablecidos.	
Falta de datos identificativos del paciente: nº paciente / nº aleatorización, etc.	Desconocimiento por parte del prescriptor de la información imprescindible / Fallo en la cumplimentación de la hoja de prescripción	Consulta con el investigador / Retraso en la dispensación	2	2	3	12	Disponer de PE con Campos de obligada cumplimentación / Prescripción por protocolos preestablecidos	
Falta de datos identificativos de la MPI: dosis / nº kit / nº lote	Desconocimiento por parte del prescriptor de la información imprescindible / Fallo en la cumplimentación de la hoja de prescripción	Consulta con el investigador / Retraso en la dispensación / Error en la dispensación	2	3	2	12	Disponer de PE con Campos de obligada cumplimentación / Prescripción por protocolos preestablecidos	
Falta de fecha de prescripción	Lapsus / Estrés	Falta de cumplimiento normas del ensayo	3	1	3	9	Disponer de PE con registro automático de fecha y hora	
Falta de firma de médico prescriptor	Lapsus / Estrés	Falta de cumplimiento normas del ensayo	3	1	2	6	Disponer de PE con firma digital del usuario	
Prescripción de una pauta de tratamiento errónea (dosis / intervalo)	Lapsus / Desconocimiento del protocolo por parte del médico prescriptor	Comunicación con el investigador para resolver discrepancias / Retraso en la dispensación	2	4	3	24	Disponer de PE / Prescripción por protocolos preestablecidos / Validación farmacéutica.	
Validación incorrecta de una pauta de tratamiento con discrepancias respecto al protocolo del ensayo	Lapsus / Desconocimiento del protocolo por parte del farmacéutico que valida la prescripción	MPI dispensada incorrecta / Violación del protocolo del estudio	3	4	4	48	Disponer de PE / Prescripción por protocolos preestablecidos / Formación del personal / Desarrollo de PNTs con información sobre el ensayo.	

PREPARACIÓN/ALEATORIZACIÓN								
Preparación de la MPI por parte del farmacéutico previo a su elaboración: aleatorización	Fallo en el envío de los números de kit asignados al paciente	Lapsus / Estrés / Olvido de la data-manager	Retraso inicio tratamiento / Dispensación de MPI incorrecta / Violación del protocolo del estudio	2	4	4	32	Disponer de PE con campos de obligada cumplimentación / Disponer PNTs por ensayo.
	Fallo en el envío de los números de kit asignados al paciente	El fax del investigador / Unidad de Oncología en Farmacia no funciona	Retraso inicio tratamiento / Dispensación de MPI incorrecta / Violación del protocolo del estudio	3	3	2	18	Disponer de PE con independencia del envío de fax / Disponer PNTs por ensayo.
	Fallo en el envío de los números de kit asignados al paciente	Llegada del mail del sistema de aleatorización una persona errónea	Retraso inicio tratamiento / Dispensación de MPI incorrecta / Violación del protocolo del estudio	3	3	2	18	Disponer de PE con campos de obligada cumplimentación / Disponer PNTs por ensayo.
Elaboración de la MPI en cabinas de flujo laminar por personal de enfermería	Preparación de una MPI para un paciente erróneo	Mezcla de diferentes bandejas de preparaciones que coinciden a la misma hora	Dispensación MPI incorrecta / Violación del protocolo del estudio	2	6	5	60	Preparación de la bandeja por el farmacéutico / Doble chequeo enfermera antes de la elaboración / Separación de pacientes del mismo ensayo a diferentes horas
	Preparación de la MPI con un diluyente erróneo	Lapsus en la preparación de la bandeja de tratamiento	Desechar medicación / Nueva preparación y retraso inicio tratamiento. Elaboración incorrecta / Violación del protocolo del estudio	2	4	4	32	Preparación de la bandeja por el farmacéutico / Doble chequeo enfermera antes de la elaboración.
	Preparación en un volumen final erróneo	Lapsus / Desconocimiento de las normas de trabajo en cabinas de flujo laminar	Desechar medicación / Nueva preparación y retraso inicio tratamiento	2	3	3	18	Formación del personal / Disponer de guías de elaboración y hojas de preparación como guía / Establecer revisiones periódicas de cumplimiento de los PNTs establecidos
	Preparación fecha / hora errónea	Discrepancia entre fecha de administración confirmada por	Ausencia de mantenimiento de los tiempos de conservación-	3	2	3	18	Disponer de PE con informatización de la confirmación de fecha y hora de tratamiento

		enfermería de hospital de día y data-manager	Desechar medicación / Nueva preparación y retraso inicio tratamiento					
	Incumplimiento fecha / hora administración programada	Lapsus / Olvidos / Retraso paciente en Hospital de Día / Saturación de los puestos de Hospital de Día	Ausencia de mantenimiento de los tiempos de conservación- Desechar medicación / Nueva preparación y retraso inicio tratamiento	4	3	2	24	Disponer de PE con Informatización de la confirmación de fecha y hora de tratamiento
	Violación del ciego por parte de personal de farmacia	Lapsus / Desconocimiento de normas-condiciones de enmascaramiento por parte del personal	Violación del protocolo del estudio / Salida del paciente del ensayo	2	4	3	24	Formación del personal / Disponer PNTs por ensayo.
DISPENSACIÓN								
Llegada del paciente a la Unidad de Pacientes Externos para la dispensación de la MPI	La aplicación informática de dispensación a pacientes externos no funciona	Saturación de la aplicación informática / Caída de la red interna	Retraso en la dispensación	3	2	1	6	Revisar el programa de mantenimiento de la aplicación y establecer medidas correctoras con la empresa proveedora
	El paciente no aparece en la aplicación informática de dispensación	Problema de conexión Admisión-Historia Clínica- Prescripción / El paciente no tiene prescripción creada por parte del farmacéutico	Retraso en la dispensación	6	2	2	24	Evaluación de la conexión Admisión-Historia Clínica- Prescripción/ PE realizada por el investigador
	Ausencia de identificación del paciente o de la prescripción como de ensayo clínico	Lapsus / Estrés / Fallo en la cumplimentación de la hoja de prescripción / El paciente tiene una prescripción anterior de medicación comercial que no se ha suspendido en el sistema	Consulta con el investigador / Retraso en la dispensación / Dispensación errónea de medicación comercial	3	4	4	48	Disponer de PE / Prescripción por protocolos preestablecidos definidos como de ensayo clínico

Dispensación de la MPI por parte del farmacéutico	Interpretación incorrecta de la información contenida en la prescripción manual	Lapsus / Escritura ilegible / uso de abreviaturas inadecuadas	Consulta con el investigador / Retraso inicio tratamiento / Dispensación de MPI incorrecta / Violación del protocolo del estudio	4	5	4	80	Disponer de PE
	Interpretación incorrecta del número de protocolo de la prescripción manual	Confusión entre números de protocolos similares / Confusión entre ensayos con misma molécula	Dispensación MPI incorrecta / Violación del protocolo del estudio	3	4	3	36	Disponer de PE / Prescripción por protocolos preestablecidos
	Asignación de un tratamiento a un paciente erróneo	Fallo / Desconocimiento de la necesidad o del proceso de aleatorización	Dispensación MPI incorrecta / Violación del protocolo del estudio	3	6	4	72	Disponer de un programa electrónico de gestión de MPI con registro de las instrucciones de aleatorización / Chequeo antes de la dispensación
	Ausencia de la MPI asignada y solicitada para el paciente	Error de envío de medicación por parte del promotor / Error o falta de registro de una dispensación anterior	Retraso / ausencia de dispensación	3	3	2	18	Disponer de un programa electrónico de gestión de MPI
	Selección de una MPI que no corresponde con la medicación del protocolo en el que está incluido el paciente	Error de identificación de la ubicación de la medicación / Error producido durante el proceso de almacenamiento	Dispensación MPI incorrecta / Violación del protocolo del estudio	2	7	5	70	Disponer de un programa electrónico de gestión de MPI / Doble chequeo dispensaciones
	Selección de una MPI que no corresponde con el brazo de tratamiento / dosis asignada al paciente	Error producido durante el proceso de almacenamiento / Confusión tipo de MPI por falta de claridad en el embalaje / Insuficiente	Dispensación MPI incorrecta / Violación del protocolo del estudio	2	4	4	32	Disponer de un programa electrónico de gestión de MPI / Doble chequeo dispensaciones

		conocimiento de la existencia de diferentes brazos de tratamiento-dosis en un mismo ensayo						
	Selección de un nº de kit / lote que no corresponde con el asignado por aleatorización al paciente	Error en la lectura del número de kit / lote en el embalaje del producto / Confusión nº kit / lote con otro número impreso en el embalaje / Error producido durante el proceso de almacenamiento	Dispensación MPI incorrecta / Violación del protocolo del estudio	2	3	4	24	Disponer de un programa electrónico de gestión de MPI / Doble chequeo dispensaciones
	Olvido de dispensación de una MPI / nº kit	Lapsus / Estrés / Fallo en la lectura de la lista de MPI en la prescripción manual	Dispensación incompleta de MPI / Violación del protocolo del estudio	2	3	2	12	Disponer de un programa electrónico de gestión de MPI / Doble chequeo dispensaciones
	Dispensación de una MPI caducada	No retirada de los medicamentos caducados del almacén por incumplimiento del PNT / No revisión de la fecha de caducidad durante la dispensación / Confusión fecha de caducidad con otra fecha impresa en la etiqueta del producto	Dispensación de una MPI caducada / Violación del protocolo del estudio	2	3	4	24	Disponer de un programa electrónico de gestión de MPI con avisos de caducidades / Establecimiento de fechas fijas de revisiones periódicas
	Dispensación de una MPI en mal estado	Error producido durante el proceso de almacenamiento / Falta de conocimiento sobre	Dispensación de una MPI en mal estado / Violación del protocolo del estudio	1	5	3	15	Disponer de un programa electrónico de gestión de MPI / Comprobación lugar

		el estado de conservación de las MPI						almacenamiento antes de guardarlas
	Dispensación de una MPI en cuarentena	Ausencia / Error de señalización de medicación en cuarentena	Dispensación de una MPI en cuarentena / Violación del protocolo del estudio	3	3	4	36	Disponer de un programa electrónico de gestión de MPI que permita registro estado de cuarentena / Señalizar con etiquetas las MPI en cuarentena
	Ausencia de pegatinas / identificadores de las MPI que haya que guardar en el momento de dispensación	Lapsus / Desconocimiento de las normas específicas de dispensación del ensayo / Ausencia de un lugar específico para el almacenamiento de los identificadores	Ausencia / Error en el registro de dispensación	3	4	3	36	Disponer de un programa electrónico de gestión de MPI que permita imprimir hoja de dispensación con información de condiciones de dispensación de las MPI
	Omisión de la firma del paciente tras la recogida de las MPI	Lapsus / Estrés	Ausencia de registro de la entrega del tratamiento	3	1	4	12	Formación del personal
Registro de dispensación en hojas de contabilidad por parte del farmacéutico	Ausencia registro dispensación MPI	Lapsus / Estrés	Ausencia registro dispensación MPI	3	2	3	18	Disponer de un programa electrónico de gestión de MPI
	Interpretación incorrecta del número de paciente de la prescripción manual	Confusión entre números de pacientes que empiezan igual	Registro incorrecto del número de paciente y la MPI dispensada	3	2	3	18	Disponer de un programa electrónico de gestión de MPI
	Transcripción incorrecta del tipo MPI / dosis / nº lote / nº kit dispensados al paciente	Confusión por complejidad de la información mostrada en la etiqueta de la MPI / Confusión en la lectura de la receta manual	Registro incorrecto de la MPI dispensada	3	2	3	18	Disponer de un programa electrónico de gestión de MPI
VISITA DE INICIO								

Visita de inicio	Fallo en la creación del protocolo de prescripción según el protocolo del ensayo clínico	Información confusa o incompleta proporcionada en la visita de inicio o en el protocolo en papel	Pautas posológicas incorrectas / Violación del protocolo del ensayo	2	4	3	24	Comprobación del protocolo de prescripción con el protocolo en papel / Consulta de dudas con el monitor
	Fallo en la creación del protocolo de prescripción	Lapsus / Estrés	Pautas posológicas incorrectas / Violación del protocolo del ensayo	2	4	3	24	Doble chequeo en la creación de los protocolos de ensayo clínico

Se identificaron 67 posibles modos de fallo. De todos los subprocesos, el de dispensación resulto el más susceptible de generar errores con 19 modos de fallo, seguido de la prescripción/validación con 18 modos de fallo.

Los fallos más críticos ocurrieron principalmente en los subprocesos de dispensación y prescripción/validación. La tabla 6 muestra la relación de los fallos más críticos detectados en el AMFE.

Tabla 6: Fallos más críticos según el NPR del análisis AMFE.

PROCESO	PASO EN EL PROCESO	MODO DE FALLO	CAUSAS	EFECTOS	O Ocurrencia	D Detección	G Gravedad	NPR (O*D*G)	ACCIONES
Prescripción	Transcripción de la orden médica al programa Farhos® Oncología/Validación	Transcripción incorrecta a la hoja de prescripción	Lapsus / Confusión entre números similares	Dispensación de MPI incorrecta / Violación del protocolo del estudio	2	6	7	84	Disponer de PE. Prescripción por protocolos preestablecidos
Dispensación	Dispensación de la MPI por parte del farmacéutico	Interpretación incorrecta de la información contenida en la prescripción manual	Lapsus / Escritura ilegible / uso de abreviaturas inadecuadas	Consulta con investigador / Retraso tratamiento / Dispensación de MPI incorrecta / Violación del protocolo del estudio	4	5	4	80	Disponer de PE
Dispensación	Dispensación de la MPI por parte del farmacéutico	Asignación de un tratamiento a un paciente erróneo	Fallo / Desconocimiento de la necesidad o del proceso de aleatorización	Dispensación MPI incorrecta / Violación del protocolo del estudio	3	6	4	72	Disponer de un programa electrónico de gestión de MPI/ PNTs EC/ Doble chequeo dispensación
Dispensación	Dispensación de la MPI por parte del farmacéutico	Selección de una MPI que no corresponde con la medicación del protocolo en el que está incluido el paciente	Error de identificación de la ubicación de la medicación / Error producido durante el proceso de almacenamiento	Dispensación MPI incorrecta / Violación del protocolo del estudio	2	7	5	70	Disponer de un programa electrónico de gestión de MPI. Doble chequeo dispensaciones
Prescripción	Llegada de la orden médica a Farmacia	Fallo / retraso de recepción de la orden médica en Farmacia	El fax de Hospital de Día / Unidad de Oncología en Farmacia no funciona	Retraso inicio tratamiento	4	3	5	60	Disponer de PE
Preparación	Elaboración de la MPI en cabinas de flujo laminar por personal de enfermería	Preparación de una MPI para un paciente erróneo	Mezcla de diferentes bandejas de preparaciones que coinciden a la misma hora	Dispensación MPI incorrecta / Violación del protocolo del estudio	2	6	5	60	Preparación de la bandeja por el farmacéutico. Doble chequeo antes de la elaboración. Separación de pacientes del mismo ensayo a diferentes horas
Prescripción	Transcripción de la orden médica al programa Farhos® Oncología/Validación	Transcripción incorrecta de la dosis y volumen de fármaco a la Hoja de Trabajo	Lapsus / Estrés	Dosis errónea de fármaco que se administra al paciente / Violación del protocolo del ensayo	2	6	4	48	Disponer de PE. Prescripción por protocolos preestablecidos.

Prescripción	Prescripción/Validación de la medicación del ensayo	Validación incorrecta de una pauta de tratamiento con discrepancias respecto al protocolo del ensayo	Lapsus / Desconocimiento del protocolo por parte del farmacéutico que valida la prescripción	MPI dispensada incorrecta / Violación del protocolo del estudio	3	4	4	48	Disponer de PE/ Prescripción por protocolos preestablecidos/ Formación del personal/ PNTs EC.
Dispensación	Llegada del paciente a la ventanilla de dispensación con prescripción de MPI	Ausencia de identificación del paciente o de la prescripción como de ensayo clínico	Lapsus / Estrés / Fallo en la cumplimentación de la hoja de prescripción	Consulta con investigador/ Retraso en la dispensación/ Dispensación errónea de medicación comercial	3	4	4	48	Disponer de PE. Prescripción por protocolos preestablecidos definidos como de EC
Custodia	Control de inventarios / stock disponible	Almacenamiento de MPI caducadas	Incumplimiento del PNT de revisión de fechas de caducidad / Despiste durante la revisión de las fechas de caducidad de las MPI del almacén	Dispensación de una MPI caducada	3	4	3	36	Almacenamiento separado del resto de medicación. Disponer de un programa electrónico de gestión de MPI. Establecer revisiones periódicas
Prescripción	Transcripción de la orden médica al programa Farhos® Oncología/Validación	Fallo en la selección del protocolo del ensayo en el programa Farhos®	Lapsus / Estrés / Confusión entre números similares	Transcripción- validación- dispensación incorrecta / Violación del protocolo del estudio	3	4	3	36	Formación del personal
Prescripción	Prescripción/Validación de la medicación del ensayo	Ausencia de identificación de la prescripción como de Ensayo clínico	Lapsus / Estrés / Fallo en la cumplimentación de la hoja de prescripción	Consulta con el investigador / Retraso en la dispensación / Dispensación de medicación comercial	3	3	4	36	Disponer de PE/ Prescripción por protocolos preestablecidos
Dispensación	Dispensación de la MPI por parte del farmacéutico	Interpretación incorrecta del número de protocolo de la prescripción manual	Confusión entre números de protocolos similares / Confusión entre ensayos con misma molécula	Dispensación MPI incorrecta / Violación del protocolo del estudio	3	4	3	36	Disponer de PE/ Prescripción por protocolos preestablecidos
Dispensación	Dispensación de la MPI por parte del farmacéutico	Dispensación de una MPI en cuarentena	Ausencia / Error de señalización de medicación en cuarentena	Dispensación de una MPI en cuarentena / Violación del protocolo del estudio	3	3	4	36	Disponer de un programa electrónico de gestión de MPI/ Señalizar con etiquetas las MPI en cuarentena

NPR: Número de Prioridad de Riesgo; PE: prescripción electrónica; MPI: Muestras Para Investigación; EC: Ensayos Clínico; PNTs: Procedimientos Normalizados de Trabajo.

La mayoría de las acciones de mejora identificadas durante este análisis estuvieron relacionadas con la necesidad de:

- ✓ Disponer de una sala específica de ensayos clínicos.
- ✓ Disponer procedimientos adecuados para cada uno de los procesos del desarrollo de los ensayos clínicos.
- ✓ Implantar un programa informático que permita la gestión de las MPI en la Unidad de ensayos clínicos, así como su integración con la prescripción electrónica.

El equipo investigador consideró la necesidad de diseñar y Reestructurar la Unidad de Ensayos Clínicos, adaptando las instalaciones físicas de la sala y permitiendo la custodia de las MPI separadas del resto de la medicación. A su vez consideró desarrollarlos procedimientos de trabajo en la Unidad, implantar un programa electrónico de gestión de MPI e integrar la prescripción electrónica de los ensayos clínicos.

Se realizó la observación de que a pesar de los cambios propuestos podría no evitarse el modo de fallo de algunos procesos del AMFE. Se consideró la necesidad de disponer de personal exclusivo de la Unidad de Ensayos Clínicos y fomentar su formación mediante los procedimientos elaborados. Se valoró también la necesidad de crear PNTs con información específica para cada ensayo clínico, guías de elaboración, así como hojas de preparación para servir de guía en la preparación de los ensayos clínicos. Por último, fue necesario establecer revisiones periódicas de cumplimiento de los procedimientos establecidos.

4.1.4. Desarrollo del DAFO. Fase pre-intervención.

Los resultados de los indicadores clave, la evaluación de la calidad de la Unidad de Ensayos Clínicos y el AMFE constituyeron la base para el análisis DAFO.

Tabla 7: Análisis DAFO: fase pre-intervención

DEBILIDADES	FORTALEZAS
<ul style="list-style-type: none"> ✓ La gestión manual de las MPI puede generar puntos críticos en los procesos de recepción, custodia, preparación y dispensación de MPI de los ensayos clínicos lo que podría derivar en desviaciones de protocolo. ✓ La ausencia de procedimientos específicos de la Unidad de Ensayos Clínicos podría derivar en desviaciones de protocolo. ✓ La ausencia de protocolos preestablecidos en la prescripción podría derivar en desviaciones de protocolo. ✓ La ausencia de una infraestructura logística: un despacho exclusivo de ensayos clínicos que permita custodiar las MPI en un lugar separado del resto de la medicación y que tenga unas características adecuadas. ✓ La escasez de recursos de personal farmacéutico que pudiera dedicarse en exclusiva a los ensayos clínicos. ✓ La escasez de recursos de personal de enfermería elaborador de medicamentos que pudiera dedicarse en exclusividad a los ensayos clínicos. ✓ La escasez de recursos de personal auxiliar que pudiera dedicarse en exclusiva a dispensar MPI de los ensayos clínicos. 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Estructura y capacidad del hospital adecuado para el desarrollo de la investigación y la innovación. ✓ Situación estratégica del SFH dentro del hospital. ✓ Servicio referente por su carácter innovador en los servicios que presta y por su compromiso patente con la mejora de la calidad asistencial. ✓ SFH con un elevado grado de automatización. ✓ SFH con un elevado grado de implantación de prácticas seguras (elevada puntuación índice ISMP), que incluye la dispensación de medicamentos ligada a validación farmacéutica. ✓ SFH con experiencia investigadora. ✓ Amplia experiencia en la definición de guías de práctica clínica y desarrollo de procedimientos. ✓ Amplia experiencia en la formación a los farmacéuticos. ✓ Amplia experiencia en el hábito de registro de datos. ✓ Disponibilidad de una Unidad de Elaboración dentro del SFH con disponibilidad de cabinas de flujo laminar y cabinas de seguridad biológica para la elaboración de medicamentos peligrosos. ✓ Disponibilidad de una Unidad de Pacientes externos dentro del SFH con disponibilidad de consultas para entrevistas clínicas al paciente. ✓ SFH con certificación por la norma UNE-ISO 9001:2008, la norma UNE-ISO 14001:2004 y obtención del Sello de Excelencia Europea 400+.

AMENAZAS	OPORTUNIDADES
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Entorno económico desfavorable en el contexto de crisis económica. ✓ Recortes en sanidad y restricción presupuestaria. ✓ Escasez de recursos tecnológicos. ✓ Limitado conocimiento por parte de algunos profesionales y de la sociedad en general sobre el trabajo de la Farmacia Hospitalaria en el ámbito de la investigación y su aportación a la salud de la población. ✓ Desconfianza en los nuevos medicamentos 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Mayor concienciación de la necesidad de promover la investigación. ✓ Subvenciones públicas para investigación ✓ Incremento del número de ensayos clínicos que inician en el hospital y pacientes reclutados en los mismos. ✓ Interés social creciente en la seguridad clínica ✓ Incremento de la disponibilidad de herramientas informáticas en el hospital.

MPI: Muestra para Investigación Clínica. SFH: Servicio de Farmacia Hospitalario

4.2. FASE INTERVENCIÓN

Reestructuración de la Unidad de Ensayos Clínicos e implantación de un Modelo de Gestión de MPI.

A partir de la información obtenida en los análisis de la fase pre-intervención: las limitaciones detectadas y las recomendaciones de mejoras, se propuso llevar a cabo una remodelación de la Unidad de Ensayos Clínicos basado en:

4.2.1. Reorganización funcional del personal

El Servicio de Farmacia cuenta con una plantilla de 23 farmacéuticos especialistas adjuntos distribuidos por las siguientes áreas de conocimiento:

- ✓ Cardiología
- ✓ Reumatología
- ✓ Onco-hematología
- ✓ Medicina Interna
- ✓ Digestivo
- ✓ Neurología
- ✓ Neumología
- ✓ Hepatitis

- ✓ Nefrología
- ✓ Psiquiatría
- ✓ Pediatría
- ✓ Ginecológica-Obstetricia
- ✓ Cirugía General
- ✓ Enfermedades infecciosas
- ✓ Dermatología
- ✓ Nutrición Parenteral
- ✓ Elaboración de Fórmulas Magistrales y Mezclas Intravenosas
- ✓ Gestión Farmacoeconómica y Calidad
- ✓ Farmacocinética
- ✓ Urgencias
- ✓ Críticos

Con la reorganización del personal, se incorporó el área de conocimiento de Ensayos Clínicos y se establecieron dos farmacéuticos responsables. Uno por cada Unidad de Ensayos Clínicos que se describirá posteriormente. A su vez se seleccionaron dos farmacéuticos especialistas becarios para trabajar de forma exclusiva en la Unidad de Ensayos Clínicos del SFH.

Debido a la rotación frecuente del personal farmacéutico residente del SFH, se diseñó un documento de delegación de responsabilidades interno que detallaba las responsabilidades del farmacéutico en relación a los ensayos clínicos (anexo 1).

Así mismo, debido al variante personal de enfermería en el SFH, se diseñó un segundo documento de delegación interno con las responsabilidades de este personal en relación a los ensayos clínicos (anexo 2).

4.2.2. Reestructuración Logística

Se diferenciaron los ensayos clínicos en dos tipos. Por un lado, los ensayos clínicos cuyas MPI requieren de una preparación previa en el área de elaboración del SFH. Por otro lado, los ensayos clínicos que únicamente requieren ser dispensados.

Los primeros, son mayoritariamente ensayos clínicos del Servicio de Oncología y Hematología cuyas MPI son de carácter peligroso o citostático. La dispensación de las MPI peligrosas se realiza a la unidad de mezclas intravenosas y citostáticos para su elaboración posterior. Su elaboración debe realizarse en la cabina de flujo laminar vertical o cabina de seguridad biológica de la sala

limpia del área de elaboración. Una vez preparada y acondicionada la medicación debe ser transportada a los hospitales de día para ser administrada por el personal de enfermería, generalmente de manera intravenosa, a los pacientes ambulatorios.

Los segundos, son ensayos clínicos cuyas MPI no requieren ser elaboradas y pueden ser dispensadas directamente. La dispensación puede realizarse de tres modos: directamente al paciente ambulatorio, en la Unidad de pacientes externos del SFH; Al investigador o colaborador del estudio o bien individualizada por paciente o dispensación en bloque para varios pacientes.

Con esta diferenciación se pretende mejorar la seguridad del proceso de elaboración y dispensación. Así como distinguir las MPI de carácter citostático para ser almacenadas en lugares diferentes.

4.2.3. Salas exclusivas para la Unidad de Ensayos Clínicos dentro del SFH.

En la fase pre-intervención, no se disponía de una sala exclusiva para la Unidad de Ensayos Clínicos, las MPI se encontraban junto al resto de la medicación del SFH y a su vez todas las MPI de los ensayos clínicos coexistían sin diferenciación por protocolo del ensayo.

Basándonos en la diferenciación de los ensayos clínicos expuesta anteriormente, se crearon dos salas exclusivas para el desarrollo de ensayos clínicos:

- Una sala dedicada a la custodia de las MPI que no requerían preparación.
- Otra sala exclusiva de las MPI citostáticas que requerían manipulación y/o preparación por el personal de la zona de elaboración del SFH.

La primera sala se ubicó cerca de la Unidad de Pacientes Externos, ya que facilitaba la dispensación de las MPI a los pacientes.

La segunda sala se ubicó en la primera planta del SFH, en el área de elaboración, para facilitar la logística a la hora de preparar las MPI y ser transportados por el auxiliar a los hospitales de día ambulatorios del hospital.

Teniendo en cuenta las recomendaciones de mejora del análisis AMFE y de los estándares de calidad estudiados en el Checklist, se diseñaron las salas con los siguientes requisitos:

- Una sala exclusiva del personal farmacéutico de ensayos clínicos con acceso restringido mediante una tarjeta identificativa.

- Dos puestos de trabajo para el profesional farmacéutico de la Unidad.
- Estanterías adecuadas para el almacenamiento de los archivos de documentación de los ensayos clínicos abiertos en el hospital.
- Cajoneras con separadores para el almacenamiento de MPI que requieran conservación a temperatura ambiente.
- Refrigeradores para el almacenamiento de MPI que requieran conservación entre 2°C y 8 °C.
- Congeladores para el almacenamiento de MPI que requieran conservación a temperaturas de -20 °C y -80°C.
- Gavetas para almacenar las MPI con etiquetas identificativas de cada protocolo de estudio.
- Mesa para realizar las monitorizaciones.
- Control de temperatura (ambiente, neveras y congelador) mediante un sistema automatizado que funciona por ondas de radiofrecuencia.
- Sistema electrónico para la gestión de las MPI: un software que permitía generar informes de stock real, informes de mínimos establecidos con el fin de asegurar el suministro de los MPI. Informes de movimientos de los MPI e informes de seguimiento de las caducidades de los MPI.
- Soporte informático con prescripción electrónica: Farhos®.

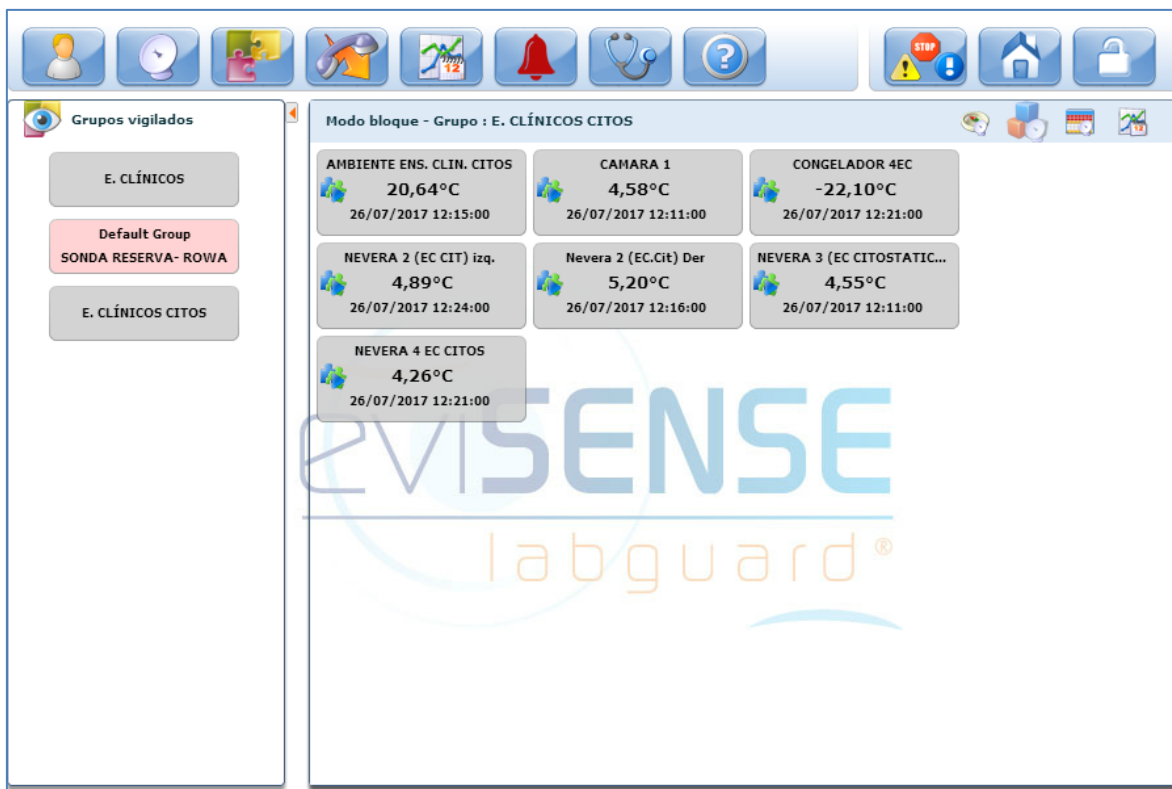
4.2.4. Automatización del control de temperatura

Se implantó un sistema de control de temperaturas (ambiente, neveras y congelador) capaz de registrar de forma continua la temperatura y obtener medidas inmediatas de la misma. Este sistema automatizado funciona por ondas de radiofrecuencia y se consta de:

- Sondas o emisores por cada equipo en que medimos la temperatura.
- Receptor inalámbrico Labguard® conectado a un ordenador donde se vierten automáticamente los registros y pueden verse por un
- Software de seguimiento Evisense®.

El acceso al software de seguimiento se controló mediante el uso de claves personales. Desde el software de Evisense® se crearon dos grupos vigilados, uno para cada sala de ensayos clínicos. Para diferenciar los dos grupos, uno recibió el nombre de “E. Clínicos” y el otro grupo se denominó “E. Clínicos Citos”. Cada grupo vigilado recibía información a través de los receptores inalámbricos conectados a las sondas que se colocaron estratégicamente en la sala para medir

la temperatura ambiente y en cada una de las neveras y congeladores de la sala de Ensayos Clínicos. De esta manera, desde el software Evisense® se podía comprobar de manera visual los registros de temperatura de ambiente y de refrigeración de toda la sala como se muestra en el gráfico 12.



EC: Ensayo Clínico. CITOS: área de citostáticos

Gráfico 12: Registro de temperaturas por grupos vigilados en el software Evisense®

Además, el Software de seguimiento Evisense® permitió establecer niveles de temperatura óptima para cada sonda (niveles mínimos y máximos) y 3 tipos de alarmas visuales por colores:

- Rojo intermitente, indicativo de un desvío de temperatura en relación al intervalo fijado.
- Rojo fijo, indicativo de un desvío de temperatura en relación al intervalo fijado ya validado por un farmacéutico.
- Azul, indicativo de que no existe conexión entre la sonda y el programa informático de registro.

Por último, el software Evisense® permitía descargar e imprimir informes de temperatura de la sonda seleccionada en el rango de fechas seleccionado según se muestra en el gráfico 13.

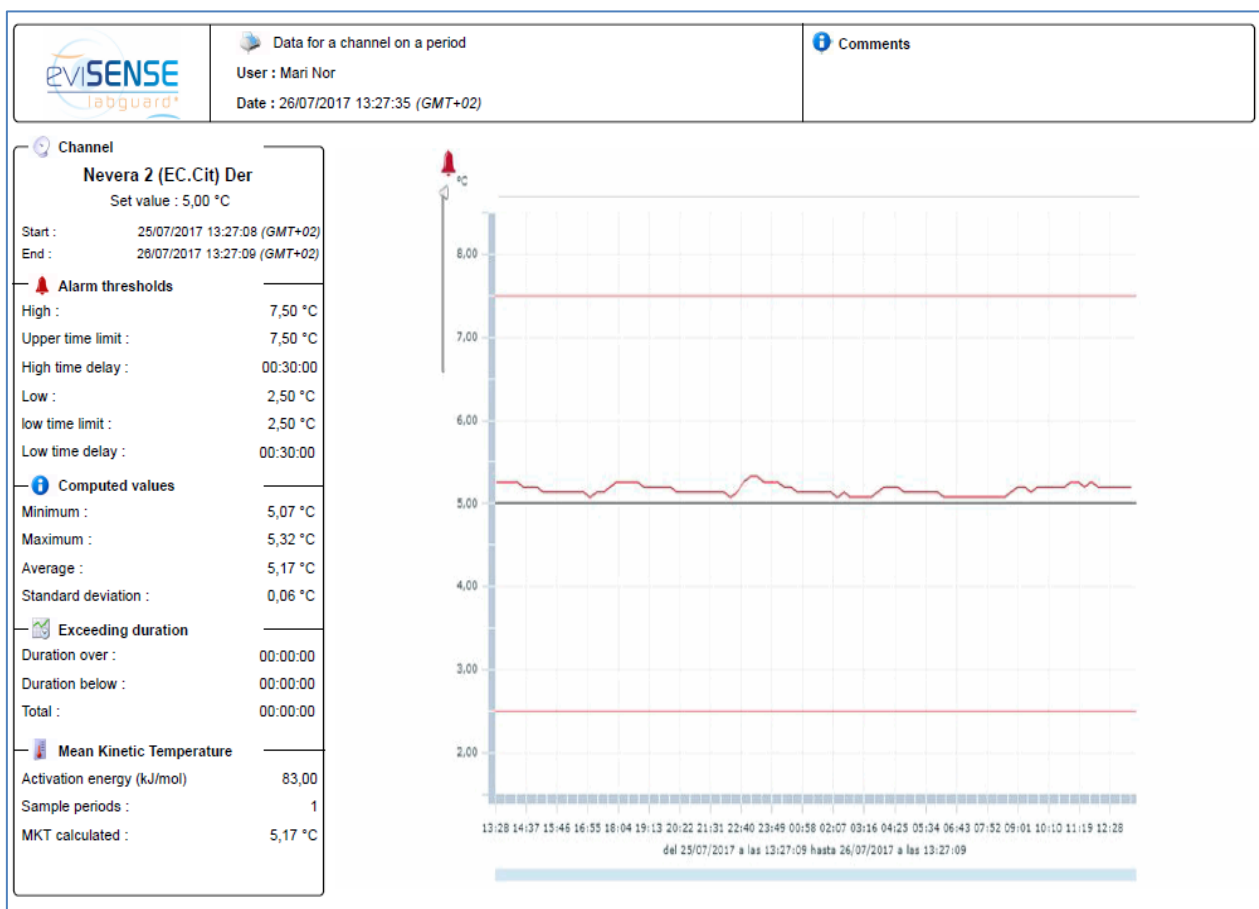


Gráfico 13: Informe de registro de temperatura con el software Evisense®

4.2.5. Automatización de la gestión de MPI

Se implantó un programa electrónico de gestión de MPI en farmacia hospitalaria denominado PKEnsayos® propiedad del laboratorio farmacéutico Grifols®.

El software pkEnsayos® se trata de una aplicación de gestión de los Ensayos Clínicos desarrollado por el Servicio de Farmacia del Hospital Universitario La Fe de Valencia.

Desde la pantalla principal de la aplicación se muestra un listado con los ensayos clínicos registrados permitiendo buscarlos por el filtro superior seleccionado. Desde el menú lateral se puede acceder rápidamente a la información del ensayo que se ha registrado previamente. Los datos que se pueden registrar son:

1. Datos generales: diseño, visita de inicio, investigadores, etc.

2. Muestras: medicamentos, preparaciones
3. Pacientes.
4. Gestión: documentos, incidencias, visitas
5. Informes: contabilidad, informes para monitores, etc.

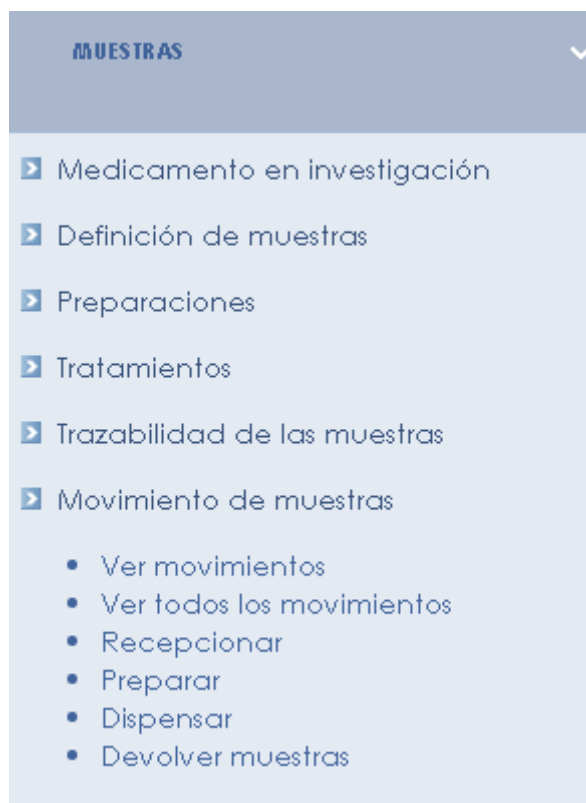
En el apartado de "Datos Generales" se pueden registrar para cada ensayo clínico sus características técnicas: nombre y código del ensayo, datos del Contract Research Organization (CRO) y del monitor, fecha de registro, estado, servicio clínico, patología a la que va dirigida el estudio. Otros conceptos como los datos sobre la monitorización del ensayo, contactos y sistemas IWRS o IVRS. Cuadro de mandos con posibilidad de cambiar el estado del ensayo, incluir fechas importantes como la aprobación por el CEIC, firma de contrato, etc., así como una situación global del ensayo señalando el número de dispensaciones realizadas, si existen muestras. Una parte económica en la que se pueden apuntar datos referentes al ensayo. Un apartado dirigido al diseño del estudio: fase, controlado, comparativo, enmascaramiento, etc. (Gráfico 14).

DATOS	
<ul style="list-style-type: none"> ▶ Datos generales <ul style="list-style-type: none"> • Datos • Otros Conceptos • Contactos e IVRS • Equipo Investigador • Cuadro de mandos • Parte económica ▶ Diseño ▶ Procesos 	Código interno: 378 Número de registro: C90 Código de Promotor: CA209-238-0019 EUDRA: 2014-002351-26 CEIC: Alias: C90 Fecha de registro: 23/02/2015 Estado: ACTIVO Título reducido: 65/15 Título completo: Estudio fase 3, aleatorizado doble ciego de inmunoterapia en adyuvancia con Nivolumab versus Ipilimumab, en sujetos con melanoma estadio IIIb/c, o estadio IV que tienen un alto riesgo de recurrencia tras resección completa. Investigador: M Servicio: Oncología Médica Número de centro: 0119 Centro: CITOS Promotor: B Monitor: L CRO: B Patología: Melanoma
MUESTRAS	
PACIENTES	
GESTIÓN DEL ENSAYO	

Gráfico 14: Registro en PKEnsayos® de las características técnicas de los ensayos clínicos

El apartado de "Muestras" permite definir los medicamentos en investigación incluidos en el ensayo clínico. Para cada medicamento se puede registrar los principios activos que contiene, su forma farmacéutica, condiciones de conservación, ubicación seleccionada para su almacenamiento y si tiene control de stock por número de lote o número de kit. La opción de trazabilidad de las muestras permite visualizar un listado de las muestras por ubicación que puede filtrarse en función de la información que se desee obtener. El apartado de movimientos de las muestras permite visualizar todos los movimientos de las muestras pudiendo contabilizar las muestras en cada almacén, recepciones de muestras, dispensaciones de muestras, devoluciones de muestras, etc.

Este programa de Gestión electrónica de Muestras ofrece la opción de recepcionar las muestras en el momento de su llegada a la Unidad de Ensayos Clínicos, completando la información que se haya introducido en el sistema, así como consultar las instrucciones de activación de las mismas. Permite preparar y dispensar MPI por paciente (generando un informe de dispensación disponible en el anexo 3), asignando una MPI registrada en el programa con anterioridad, permite hacer devoluciones de muestras indicando la cantidad y la causa. (Gráfico 15)



Ubicación de las muestras - Listado detallado

Activar
 Cambiar de situación
 Reservar
 Reetiquetar
 Ver selección
 Marcar Todos
 Ver todo
 Histórico
 Eliminar
 Excel
 PDF

	Selec	Activo	Muestra	Lote	Caducidad	Kit	Paciente	Aleat.	Visita	Estado	Recepción	Dispensación
	<input type="checkbox"/>	S	MUESTRA 1	LOTEI	31/12/2015	45123123	(1)Prueba Prueba Pr.		SEMANA - 1	Entregado	17/12/2014	16/12/2014
	<input type="checkbox"/>	S	MUESTRA 1	LOTEI	31/12/2015	45123124	(1)Prueba Prueba Pr.		SEMANA - 1	Entregado	17/12/2014	16/12/2014
	<input type="checkbox"/>	S	MUESTRA 1	LOTEI	17/12/2015	45123125			???	Investigado	17/12/2014	19/12/2014
	<input type="checkbox"/>	S	MUESTRA 1	LOTEI	17/12/2015	45123126	(1)Prueba Prueba Pr.		CICLO - 1	Entregado	17/12/2014	02/02/2015
	<input type="checkbox"/>	S	MUESTRA 1	LOTEI	17/12/2015	45123127	(1)Prueba Prueba Pr.		???	Preparaci	17/12/2014	17/12/2014
	<input type="checkbox"/>	S	MUESTRA 1	LOTEI	17/12/2015	45123128			???	Devuelto al	17/12/2014	
	<input type="checkbox"/>	S	MUESTRA 1	LOTEI	17/12/2015	45123129			???	Investigado	17/12/2014	19/12/2014
	<input type="checkbox"/>	S	MUESTRA 1	LOTEI	17/12/2015	45123130	(1)Prueba Prueba Pr.		CICLO - 1	Entregado	17/12/2014	02/02/2015
	<input type="checkbox"/>	S	MUESTRA 1	LOTEI	17/12/2015	45123131	(1)Prueba Prueba Pr.		CICLO - 1	Entregado	17/12/2014	18/02/2015
	<input type="checkbox"/>	S	MUESTRA 1	LOTEI	17/12/2015	45123132			???	Destruido	17/12/2014	
	<input type="checkbox"/>	S	M3	asdf	31/01/2015				???	Disponible	12/01/2015	

Gráfico 15: Registro en PKEnsayos® de las Muestras de ensayo clínico y listado de ubicación

El apartado de "pacientes" ofrece la posibilidad de crear pacientes con la información detallada en el gráfico 16.

The screenshot shows a web form titled "Asignar paciente" with a sub-header "PACIENTES:". There are two radio buttons: "Nuevo Paciente" (selected) and "Paciente Existente". Below are input fields for: "Número paciente:" (with value "2"), "Nombre:", "Apellido 1:", "Apellido 2:", "DNI:", "Fecha Nacimiento:", "Teléfono:", and "Núm. Historia:". A "Guardar" button is at the bottom.

Gráfico 16: Registro en PKEnsayos® de las características de los pacientes incluidos en el ensayo clínico

Por último, el programa de Gestión de Muestras, cuenta con un apartado de gestión de documentos, incidencias del ensayo, calendario en el que el usuario puede programar visitas de monitores. Otro apartado de gran utilidad para explotar la información registrada y generar diferentes informes de estado de los ensayos, estadísticos que agilizan el trabajo del usuario, informes para los monitores, etc.

4.2.6. Prescripción médica en los ensayos clínicos

En la fase pre-intervención, no se disponía de prescripción médica para los Ensayos Clínicos, ni un modelo especial de solicitud de MPI.

A través de los estudios realizados se observó la necesidad de disponer de una herramienta de prescripción electrónica específica de ensayos clínicos debido a:

- La necesidad de distinguir con claridad la dispensación de estos fármacos respecto a los comercializados evitando errores y facilitando su registro en el programa de gestión de MPI.
- La necesidad de que en la prescripción figuren los datos solicitados por el monitor/promotor del estudio: datos del investigador, del paciente, del protocolo, de la elaboración, de la preparación, etc. que no se contemplan en el sistema de dispensación general.

- La necesidad de guardar la prescripción en el Archivo del ensayo.

En la fase intervención del estudio se diseñó:

Por un lado, un modelo de prescripción especial para las MPI de dispensación sin preparación, denominada “solicitud de medicamento de ensayo clínico” disponible en el anexo 4.

Por otro lado, para los ensayos clínicos que requerían preparación en el área de citostáticos se utilizó la prescripción electrónica con el aplicativo informático de Farhos®Oncología. Para diferenciar las prescripciones de ensayos clínicos, de las prescripciones de los medicamentos del servicio, se incluyeron protocolos de prescripción preestablecidos para cada ensayo clínico.

Para evitar errores en la elaboración de los protocolos se diseñó además una plantilla para comprobar los protocolos de quimioterapia creados (anexo 5).

La hoja de preparación impresa desde la prescripción electrónica permitió diferenciar la elaboración de ensayos clínicos ya que mostraba la leyenda del protocolo y la alerta de “ensayo clínico”. Esta hoja incorporó información como la fecha de preparación, las MPI necesarias para la preparación, sueros y material necesario para la preparación, identificación del médico prescriptor (con su firma electrónica), el farmacéutico validador (con su firma electrónica), y la hora y firma del personal de enfermería en el momento de la elaboración.

4.2.7. Desarrollo de los procedimientos para cada uno de los procesos de ensayos clínicos:

4.2.7.1. Inicio y cierre de un ensayo clínico

Se elaboró un diagrama de flujo con los pasos a realizar mostrados en la figura 11.

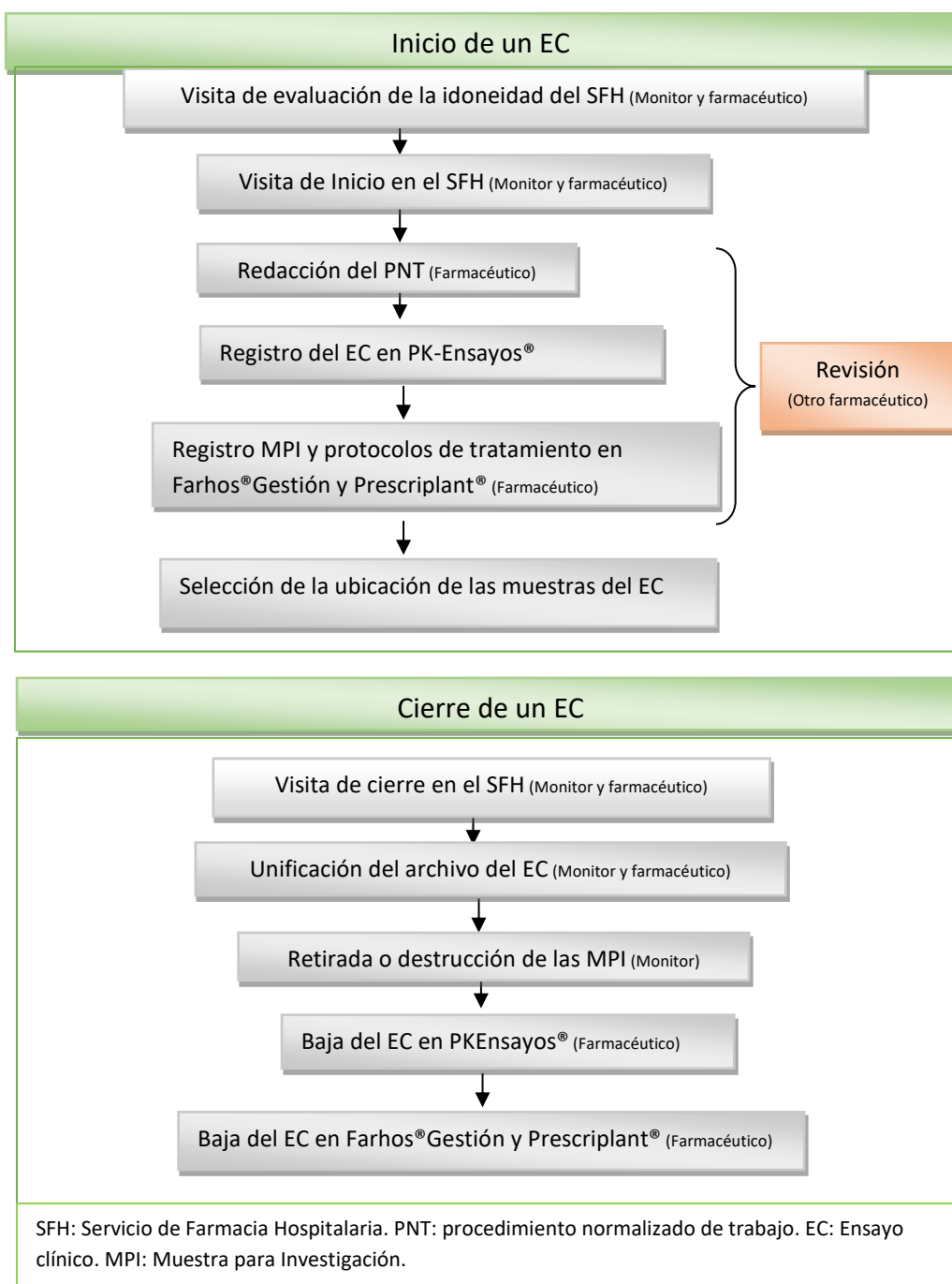


Figura 11: Diagrama de flujo del procedimiento de inicio y cierre de los ensayos clínicos en el SFH.

A su vez, se elaboró el procedimiento de inicio y cierre de los ensayos clínicos detallando todos los puntos importantes de los procesos de inicio y cierre de los ensayos en el SFH. (Anexo 6).

Para los ensayos clínicos que iniciaban en el centro, se consideró de utilidad elaborar un PNT para cada ensayo clínico con las especificaciones de cada uno de ellos. (Anexo 7).

4.2.7.2. Recepción de las MPI de un ensayo clínico

Se elaboró un diagrama de flujo con los pasos a realizar (figura 12):

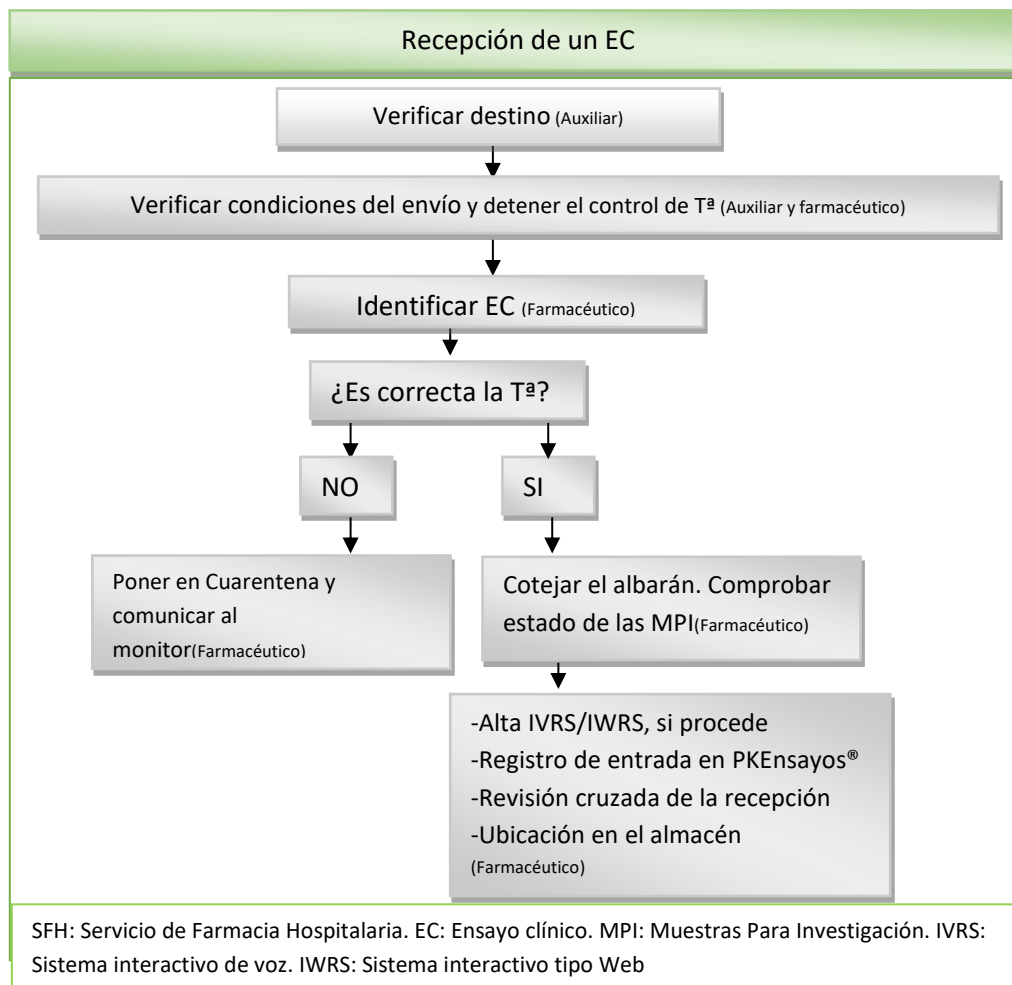


Figura 12: Diagrama de flujo del procedimiento de recepción de muestras de los ensayos clínicos en el SFH.

A su vez, se elaboró un procedimiento detallando todos los puntos importantes del proceso de recepción de MPI de los ensayos en el SFH. (Anexo 8)

4.2.7.3. Custodia de las MPI de un ensayo clínico

Se elaboró un procedimiento detallando todos los puntos importantes del proceso de custodia de MPI de los ensayos en el SFH. (Anexo 9).

4.2.7.4. Elaboración y/o dispensación de las MPI de un ensayo clínico

Se elaboró un diagrama de flujo con los pasos a realizar (figura 13):

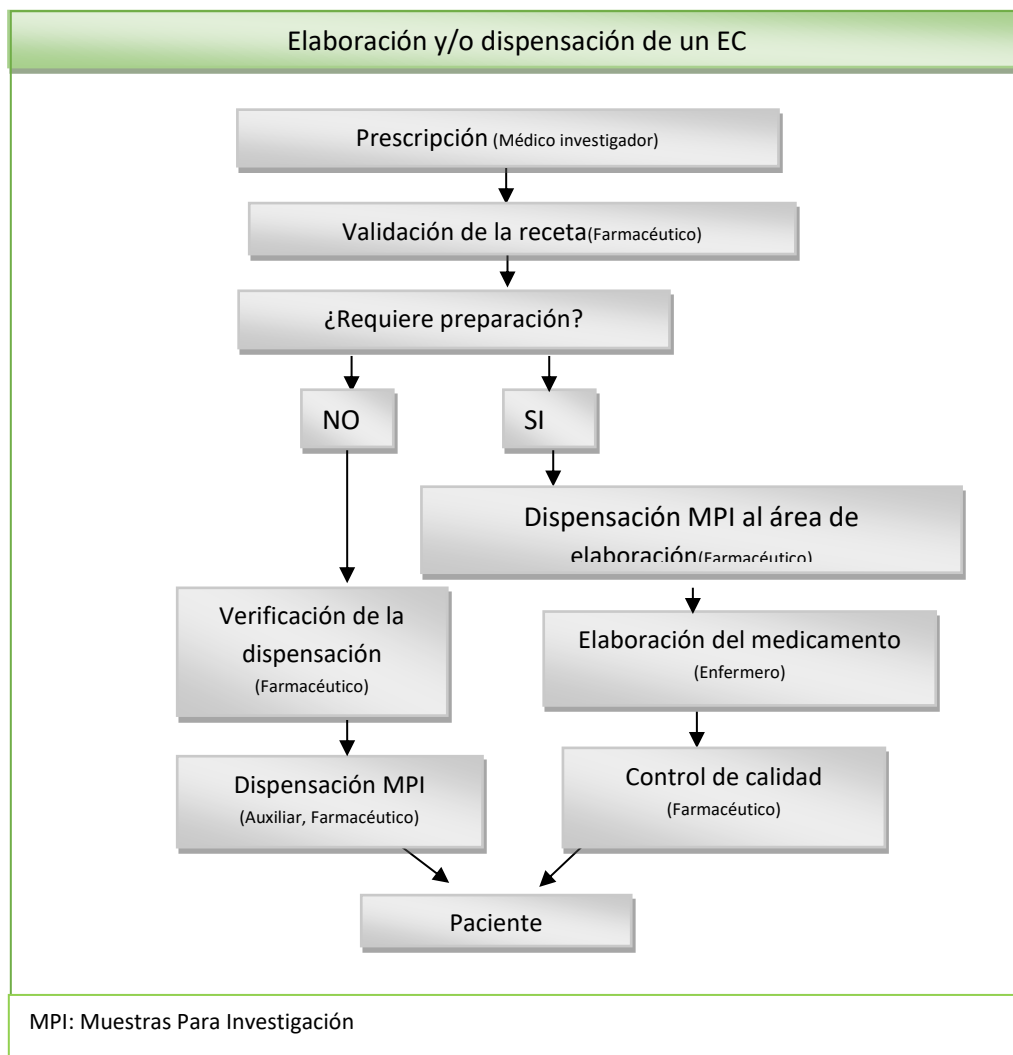


Figura 13: Diagrama de flujo del procedimiento de elaboración y/o dispensación de muestras de los ensayos clínicos en el SFH.

Se elaboró un procedimiento detallando todos los puntos importantes del proceso de dispensación y/o elaboración de MPI de los ensayos en el SFH. (Anexo 10).

2.1.3.1. Visitas de monitorización de EC

Se elaboró un procedimiento detallando todos los puntos importantes del proceso de monitorización de MPI de los ensayos en el SFH. (Anexo 11)

4.2.7.5. Otros procedimientos

Para garantizar la calidad y el correcto funcionamiento de la Unidad, se incluyeron las ubicaciones de las MPI al procedimiento general del SFH de control rutinario de las temperaturas de conservación de medicamentos y presiones de las zonas de elaboración para que de forma

diaria y a las horas establecidas el personal farmacéutico comprobara las temperaturas y verificara que no existiera una alarma visual. Además, se incluyó en el plan de contingencia a seguir en caso de alarma visual, fallo o avería en los sistemas de conservación de temperaturas, el plan a seguir con la medicación en investigación que hubiera sido afectada por los desvíos de temperatura.

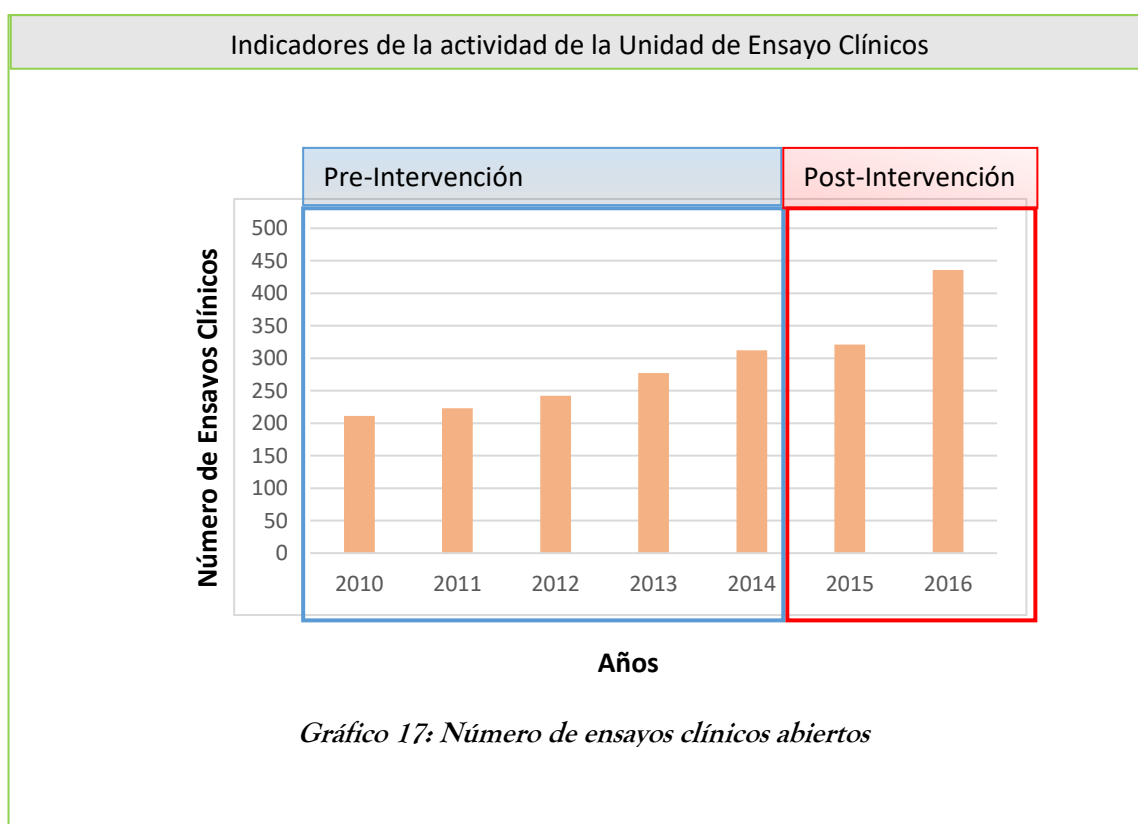
Se diseñó un procedimiento de cuarentena de las muestras de ensayos clínicos (anexo 12).

4.3. FASE POST-INTERVENCIÓN

Análisis posterior a la Reestructuración de la Unidad de Ensayos clínico e implantación del Modelo de Gestión de MPI.

4.3.1. Análisis descriptivo de los resultados de los indicadores clave en la Unidad de Ensayos Clínicos. Fase Post-intervención.

La figura 14 describe los resultados de los indicadores clave relacionados con la Unidad de Ensayos Clínicos pre y post intervención. Se remarcan los resultados de los años 2015 y 2016 en los que el modelo de gestión de MPI ya está consolidado.



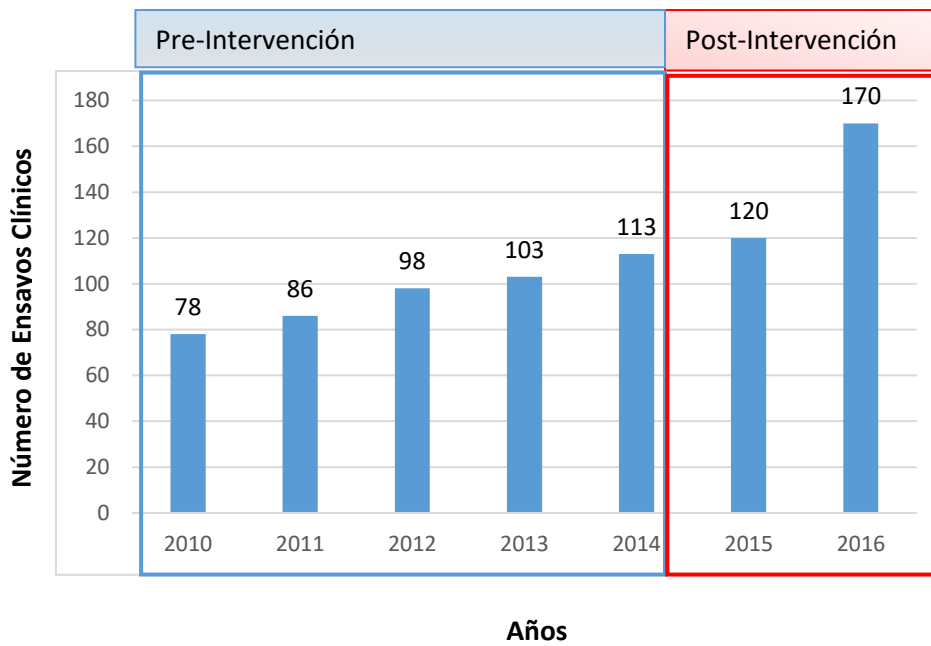


Gráfico 18: Número de ensayos clínicos que requieren preparación en el SFH

En la fase post-intervención se observa un incremento en el número total de ensayos clínicos que iniciaron en el Hospital. Al igual que ocurría en la fase pre-intervención, el número de ensayos clínicos cuyas MPI requieren de una preparación en el SFH también se incrementa con los años.

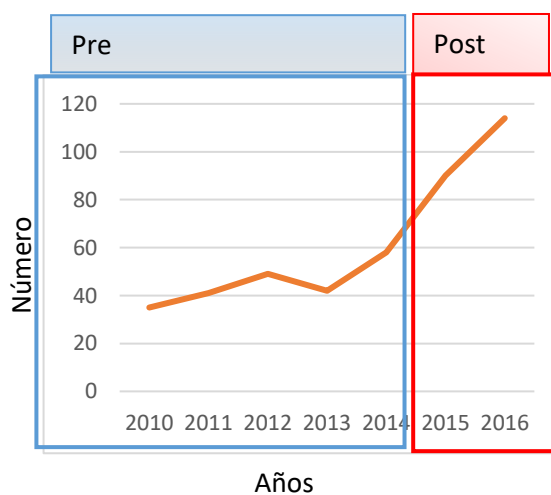


Gráfico 19: Número de visitas de preselección

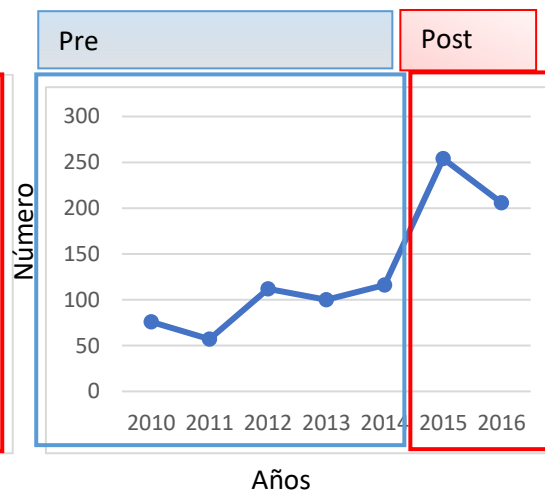


Gráfico 20: Número de visitas de inicio

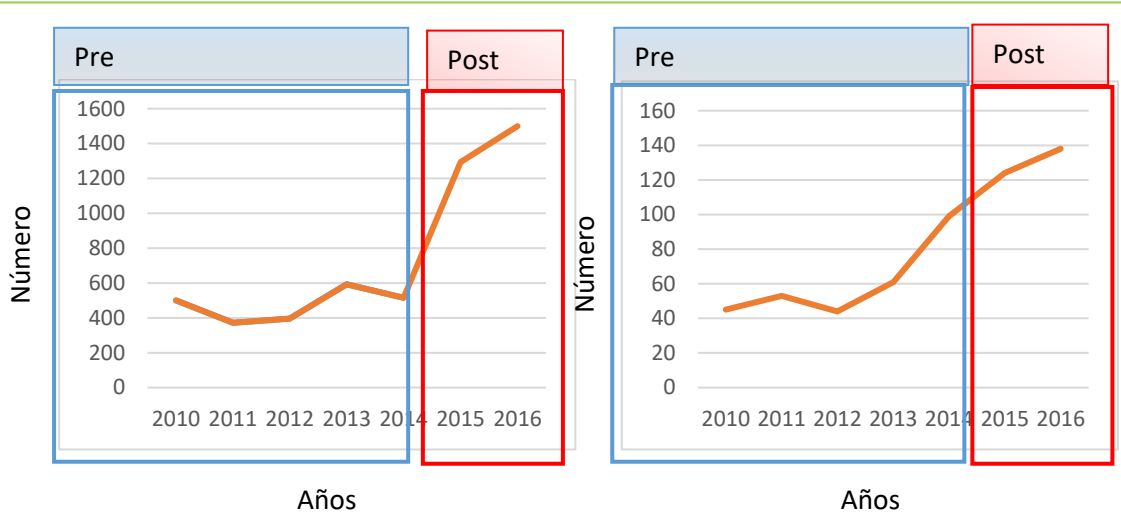


Gráfico 21: Número de visitas de monitorización Gráfico 22: Número de visitas de cierre

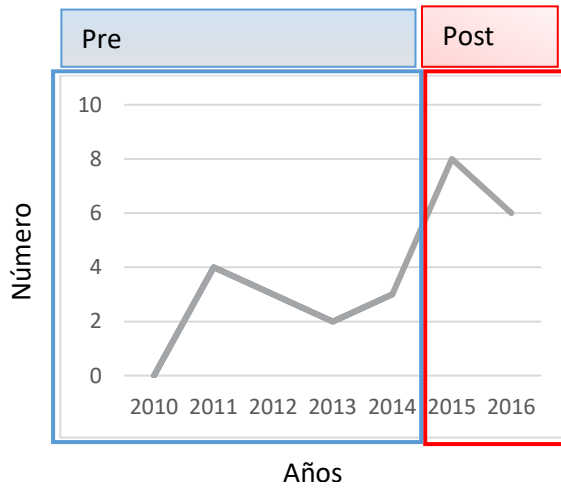
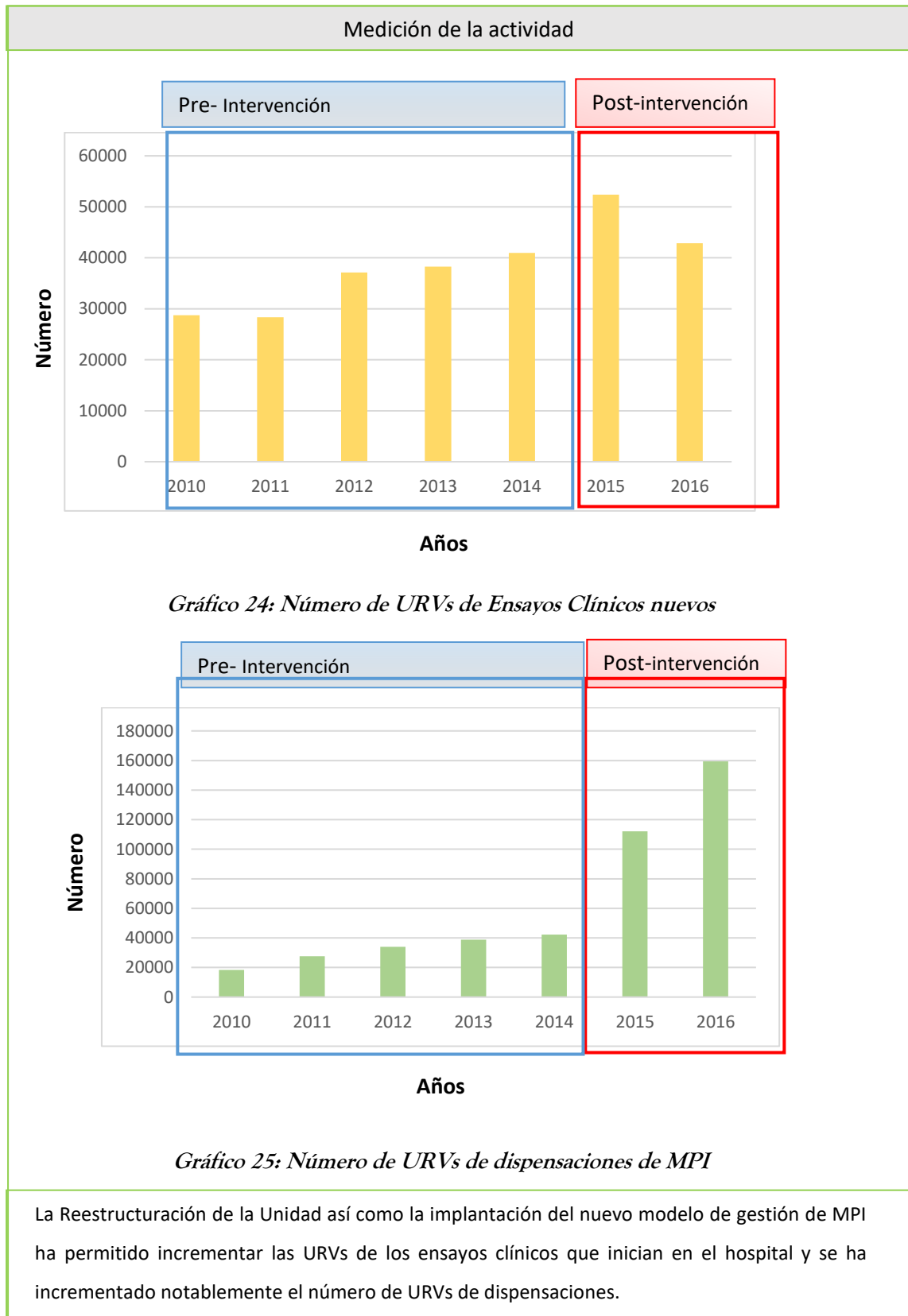


Gráfico 23: Número de auditorías externas

Se observa una tendencia creciente de las visitas de preselección, inicio, monitorización, cierre, auditorías, con respecto a la fase pre-intervención.



Además la implantación del programa electrónico de Gestión de Muestras, hace viable el registro de otros indicadores de la actividad.

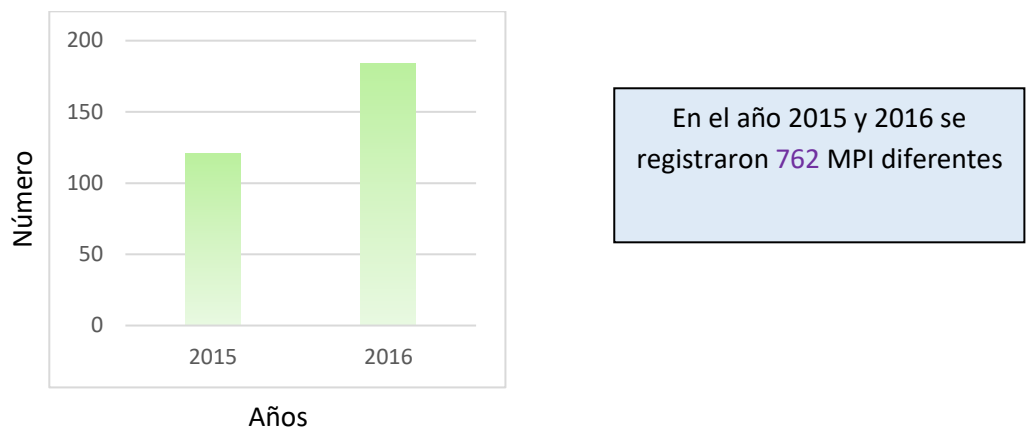


Gráfico 26: Número de movimientos de recepción

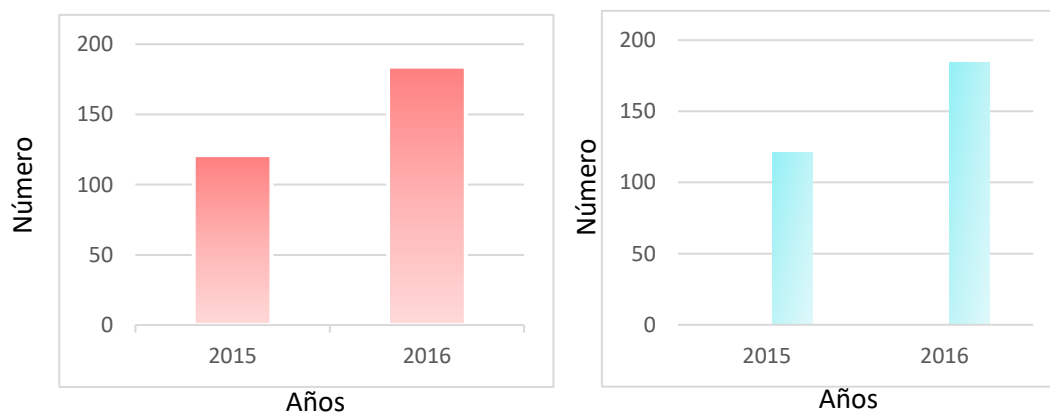


Gráfico 27: Número de movimientos de devoluciones de MPI

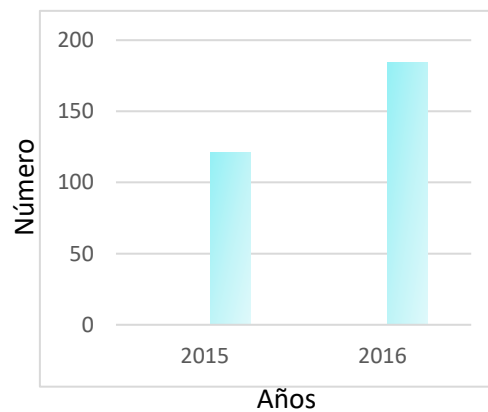


Gráfico 28: Movimientos de destrucción de MPI

MPI: Muestras Para investigación Clínica. SFH: Servicio de Farmacia Hospitalaria.

Figura 14: Resultados de los indicadores clave en la Unidad de Ensayos Clínicos: fase post-intervención.

4.3.2. Evaluación de la calidad de la Unidad de Ensayos Clínicos mediante el Checklist de autoevaluación de los estándares de calidad de las principales organizaciones.

Al realizar la autoevaluación mediante el Checklist en la fase post-intervención, la puntuación obtenida fue de 39,13 puntos. Ponderando la puntuación máxima a 100 puntos, la puntuación de la autoevaluación de la Unidad de Ensayos Clínicos tras la Reestructuración fue de un 79,8% del estándar de calidad.

Gráfico 29: Clasificación de los ensayos clínicos por servicio clínico

Al analizar los ensayos clínicos por diagnóstico, según gráfico 29, la patología más estudiada fue el cáncer de mama (12,5%), seguida de Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) (4,9%), diabetes mellitus tipo 2 (4,9%), linfoma (4,3%) y cáncer colorrectal (3,3%).

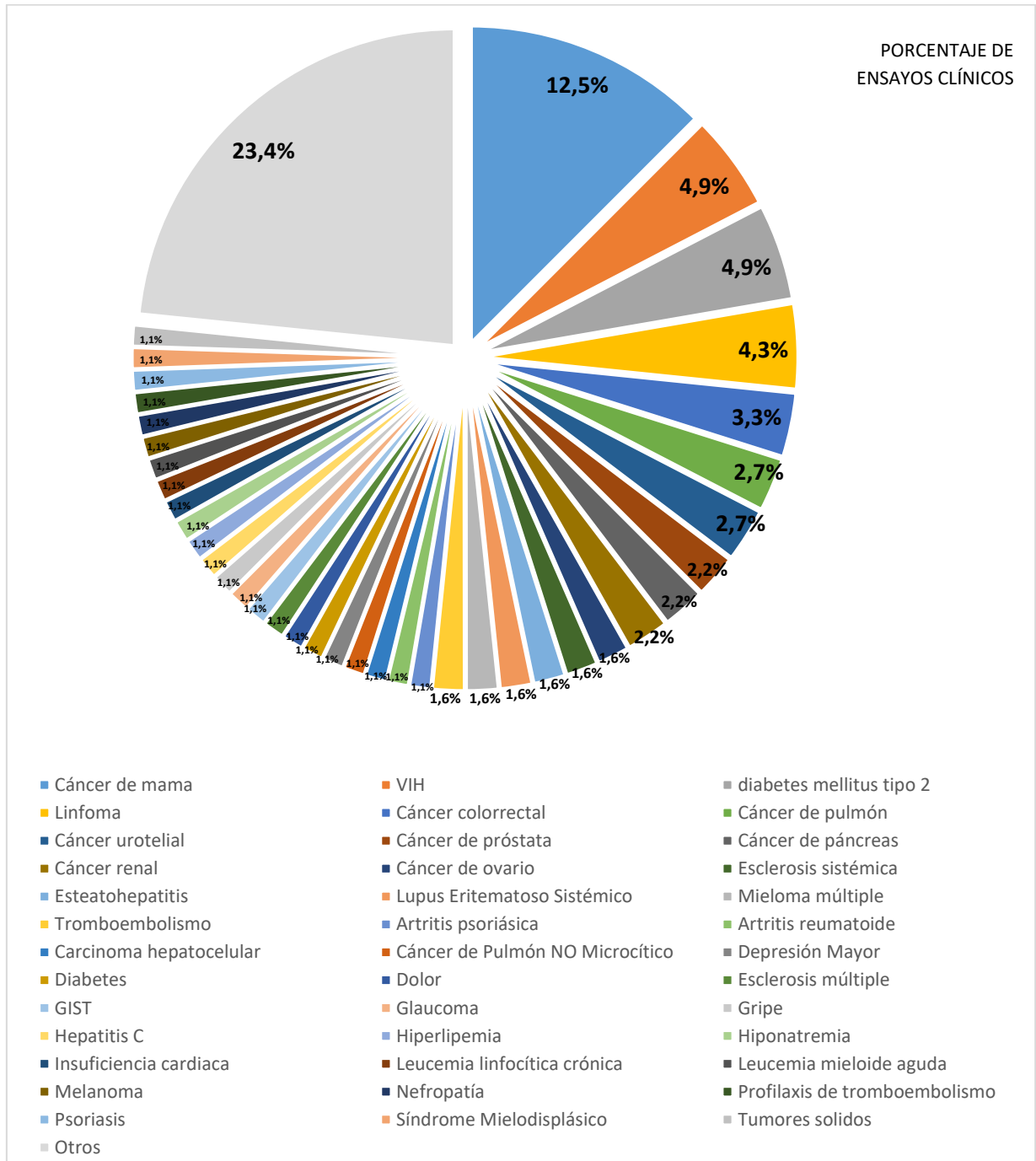


Gráfico 30: Clasificación de los ensayos clínicos activos por patología

Al analizar por fase de investigación, el 59,7 % de nuestros ensayos clínicos eran ensayos clínicos de fase III, seguido de un 26,9 % de ensayos clínicos de fase II, un 7,5% de ensayos clínicos de fase I y un 6% de ensayos clínicos de fase IV. Para una mejor comprensión se agruparon los ensayos de la siguiente manera: fase I (engloba fase I y fase I-II), fase II (II y II-III) y fase III (III y III-IV).

En el 96 % de los ensayos clínicos estudiados, el promotor pertenecía a la industria farmacéutica, mientras que en el 4 % restante, correspondían a ensayos clínicos cuyos promotores pertenecían a grupos de trabajo o de investigación.

4.5. ESTUDIO OBSERVACIONAL RETROSPECTIVO DE LOS COSTES EVITADOS EN MEDICACIÓN DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS ONCOLÓGICOS.

Puesto que los ensayos clínicos del área de Oncología son mayoritarios y habitualmente la medicación que se utiliza en estos tratamientos tiene un alto coste, y un elevado impacto presupuestario se consideró interesante evaluar el coste evitado en medicación en este tipo de ensayos clínicos.

Durante el periodo de estudio se identificaron 96 ensayos clínicos oncológicos diferentes con dispensaciones a 340 pacientes.

Al investigar el número de ensayos clínicos por el tipo de tumor oncológico se obtuvieron los resultados mostrados en el gráfico 31:

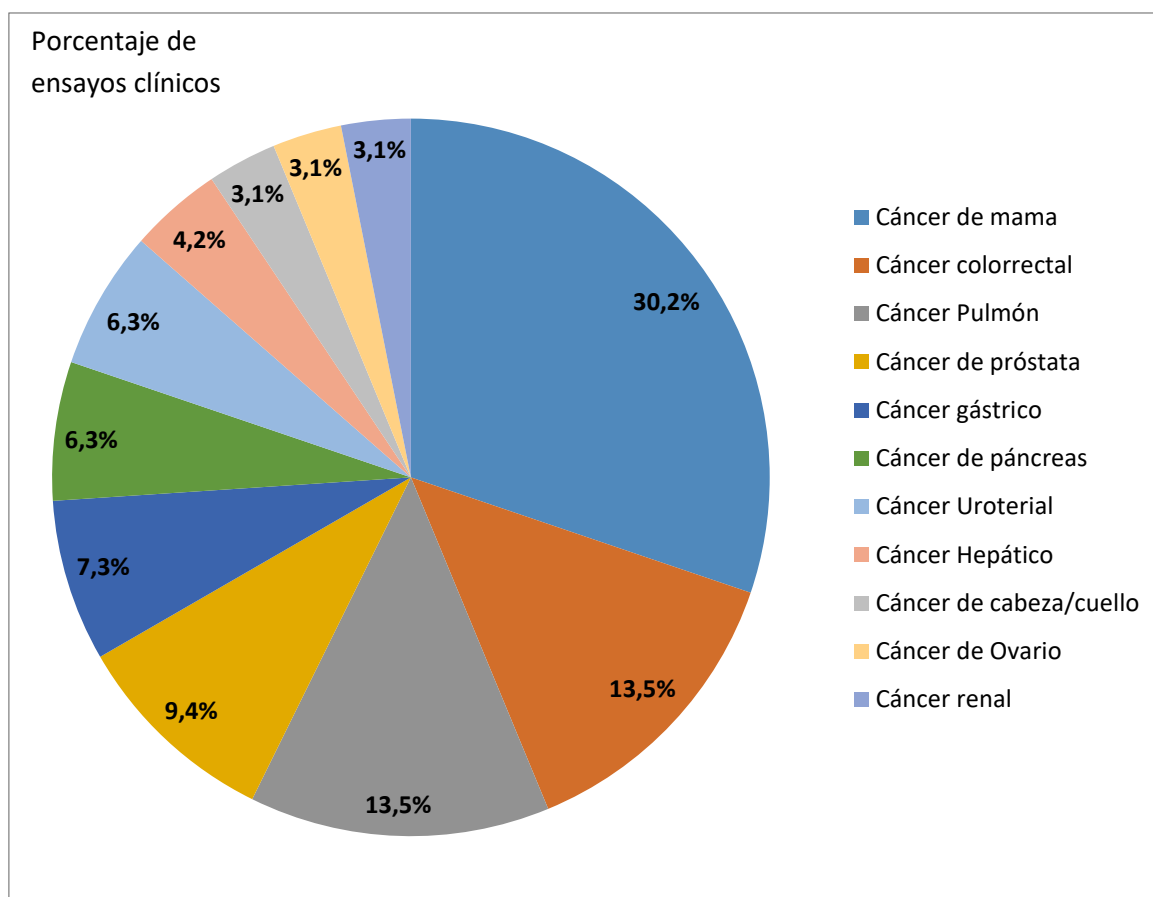


Gráfico 31: Clasificación de los ensayos clínicos activos por patología oncológica

Al indagar los ensayos clínicos que reclutaron a mayor número de pacientes, fueron los que estudiaban el cáncer de mama los que mayor número de pacientes incluyeron (26,2 % de los pacientes con respecto al total de pacientes), seguido del cáncer colorrectal (16,5% de los pacientes), el cáncer de páncreas (12,4% de los pacientes) y el cáncer de pulmón (12,1 % de los pacientes). Los ensayos clínicos con menos pacientes participantes fueron los que estudiaban el cáncer de próstata (8,5% de los pacientes), el cáncer gástrico (6,5% de los pacientes), el cáncer hepático (6,2% de los pacientes), el cáncer urotelial (5% de los pacientes), el cáncer de ovario (3,8% de los pacientes), el cáncer renal (1,8% de los pacientes), y por último el cáncer de cabeza y cuello (1,2% de los pacientes).

Al analizar los promotores de los ensayos clínicos seleccionados, el 85 % de los ensayos clínicos pertenecían a la industria farmacéutica, mientras que el 15 % pertenecían a grupos corporativos científicos o investigadores.

Al clasificar los ensayos por el algoritmo de decisión para determinar si un ensayo clínico genera ahorro de costes (figura 8) se obtuvieron los resultados mostrados en la tabla 8.

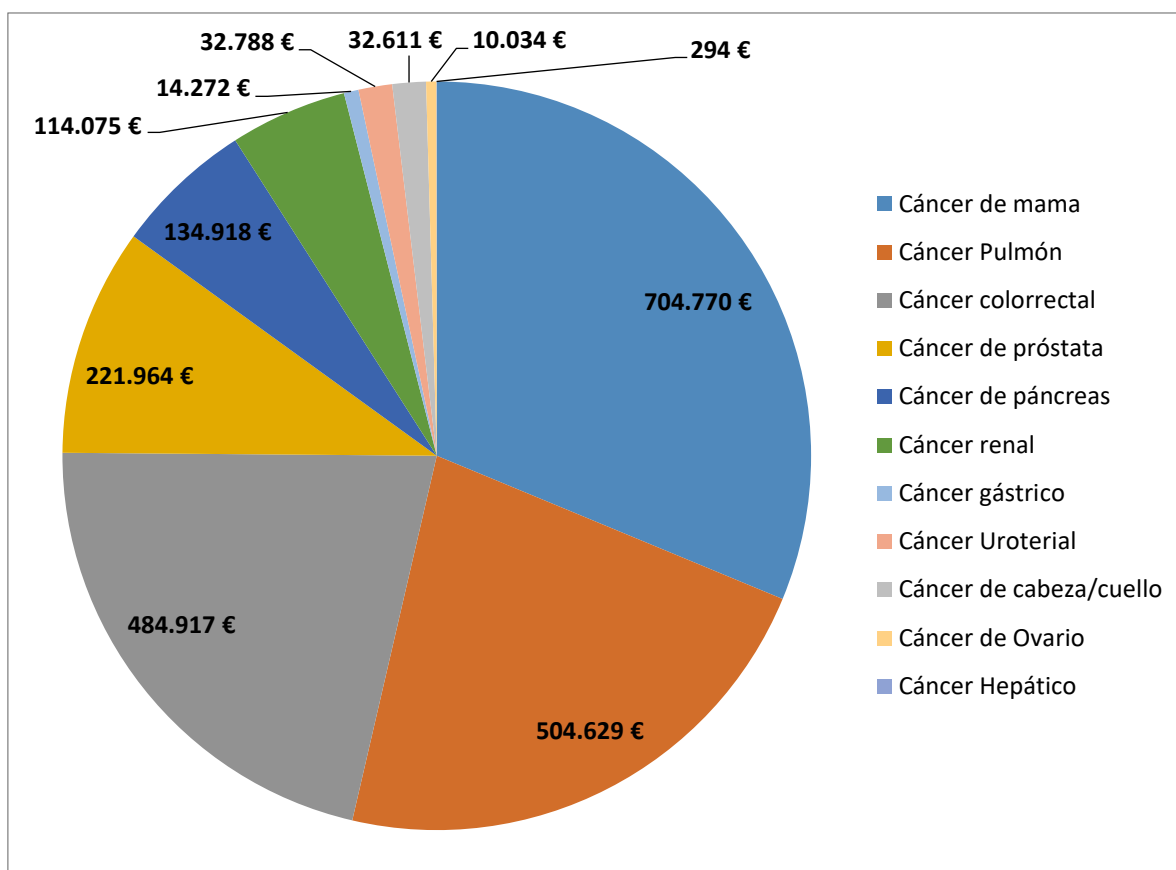
Tabla 8: Porcentaje de ensayos clínicos en base a la clasificación por criterios de ahorro de costes

CRITERIO	Porcentaje de ensayos clínicos
1	4 %
2	1 %
3	12 %
4	83 %

Los ensayos clínicos cuyos participantes no tenían una terapia estándar o su terapia estándar estaba constituida por placebo (criterio 1) o los ensayos clínicos en los que el promotor no aportaba ninguna medicación del ensayo (criterio 2) no suponían un ahorro en medicación para el SFH y no se tuvieron en cuenta para el análisis del ahorro.

Los ensayos clínicos, en los que los pacientes presentaban una terapia estándar, y el promotor aportaba parte o toda la medicación del ensayo clínico (criterios 3 y 4) suponían un ahorro en medicación para el SFH y son los que fueron seleccionados para el cálculo del coste evitado en medicación, mediante la metodología descrita anteriormente. La diferencia entre el coste total del tratamiento estándar y el coste total del tratamiento aportado por el SFH fue el ahorro económico derivado de la realización de los ensayos clínicos gracias al coste evitado en medicación.

El ahorro total obtenido de los ensayos clínicos oncológicos, durante los dos años del estudio, fue de **2.255.272 €**. Si analizamos la media por cada ensayo clínico se obtuvo un coste evitado de $18.853,4 \pm 4.574€$ (rango 73,1 -38.817,61€). Si analizamos el coste evitado por paciente, se obtuvo una media de $6.389,2 \pm 1.762 €$ (rango 14 -19012,5 €). En la gráfica 32 se representa el coste evitado en medicación clasificado por patología.



Gráfica 32: Coste total evitado en medicación (€) por tipo de tumor oncológico

Los ensayos clínicos con mayor ahorro económico fueron los de cáncer de mama (31,25 % con respecto al coste evitado total), los ensayos clínicos de cáncer de pulmón (22,38 %) y cáncer colorrectal (21,50 %). A continuación, los ensayos clínicos de cáncer de próstata (9,84 %), cáncer de páncreas (5,98 %), cáncer renal (5,06 %). Los ensayos clínicos con menor ahorro económico fueron los que estudiaron el cáncer uroterial (1,45 %), el cáncer gástrico (0,63 %), el cáncer de cabeza y cuello (1,45 %), el cáncer de ovario (0,44%) y por último el cáncer hepático (0,01%).

Si seleccionamos las tres patologías con mayor coste evitado en medicación y analizamos el ahorro económico por el consumo anual de cada patología en el SFH, el ahorro económico que se obtuvo de la realización de los ensayos clínicos de cáncer de mama, supuso un 17 % de su consumo anual. En el cáncer de pulmón, el ahorro económico supuso un 19% de su consumo anual, y en el cáncer colorrectal el ahorro económico supuso un 10% de su consumo.

Al analizar el coste evitado por paciente, los ensayos clínicos que mayor ahorro obtuvieron de media por paciente fueron los de cáncer renal (19.012,5 €), seguidos de cáncer de pulmón

(12.308 €), cáncer colorrectal (8.659,2 €), cáncer de cabeza y cuello (8.152,7 €), cáncer de mama (7.918,8 €), cáncer de próstata (7.653,9 €).

5. DISCUSIÓN

5.1. ACTIVIDAD DE LA UNIDAD

Existe una clara tendencia creciente de la actividad de la Unidad de Ensayos Clínicos del Servicio de Farmacia del HGUGM. El número de ensayos clínicos abiertos en el centro ha pasado de 211 en el año 2010 a 436 en el año 2016. Esto es debido a que se ha aumentado el número de ensayos clínicos que inician anualmente en el centro.

Según datos de la AEMPS, la autorización de ensayos clínicos en España ha mantenido una tendencia estable en los últimos años^{116,117}. Si comparamos la evolución anual de los ensayos clínicos autorizados por la AEMPS a nivel nacional, con los ensayos clínicos iniciados en nuestro centro (tabla 9) podemos observar que la tasa de crecimiento en el HGUGM es mayor a la observada a nivel nacional.

Tabla 9: Evolución temporal del número de ensayos clínicos: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y Servicio de Farmacia del Hospital General Universitario Gregorio Marañón.

AÑOS	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Ensayos Clínicos autorizados por la AEMPS	643	748	745	759	714	818	791
Ensayos Clínicos con medicamentos iniciados en el SFH del HGUGM	75	74	97	100	107	140	112

AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

SFH: Servicio de Farmacia Hospitalaria

HGUGM: Hospital General Universitario Gregorio Marañón

El análisis sugiere que el SFH del HGUGM presenta un alto grado de interés por la realización de los ensayos clínicos y por la contribución en el desarrollo de la investigación clínica. Este incremento del número de ensayos clínicos en el SFH conlleva un aumento de la carga de trabajado en la Unidad, que viene reflejado en el incremento de las URVs. En relación a los ensayos clínicos se identifican dos productos finales: la dispensación de MPI y ensayo clínico nuevo, que suponen 5,99 y 382,87 unidades relativas de valor respectivamente. Esto se traduce en que una dispensación de un medicamento en investigación consume aproximadamente 6

veces más recursos que la dispensación de un medicamento en dosis unitarias (medida de referencia). Así mismo, el inicio de un ensayo clínico consume aproximadamente 383 veces más recursos que una dispensación de un medicamento en dosis unitaria. A su vez, a mayor número de ensayos clínicos abiertos en el SFH, mayor actividad relacionada con los mismos, mayor número de recepciones de MPI con las indicaciones propias de activación de muestras asociadas a cada ensayo, y un aumento de las visitas de monitores ya sea para iniciar nuevos ensayos o para monitorizar los ensayos clínicos abiertos en el SFH.

Por otro lado, el número de ensayos clínicos que requieren prepararse en el área de elaboración del SFH también se ha incrementado de 78 ensayos clínicos en el año 2010 a 170 en el año 2016. Este hecho, aumenta la complejidad del desarrollo de los ensayos clínicos ya que, para su preparación, se requiere implicar a un mayor número de profesionales desde personal técnico y/o auxiliar a personal de enfermería del SFH. Cuantos más profesionales intervienen en el proceso, mayor coordinación debe existir entre todos ellos. Además, todos los profesionales implicados deben conocer los procedimientos de trabajo de la Unidad y estar formados en los PNTs de los ensayos clínicos.

El incremento de la carga de trabajo en la Unidad Ensayos Clínicos, asociado al aumento de la complejidad del mismo hace del área un lugar vulnerable a los errores de mediación. Por ello, el SFH debe ser consciente de la situación y debe tomar medidas que garanticen la calidad y la seguridad en todos los procesos del desarrollo de los ensayos clínicos dentro del Servicio.

Nuestro estudio permite detectar, en base a la autoevaluación, los análisis AMFE y DAFO previos, cuáles son las limitaciones de la Unidad de Ensayos Clínicos y cuáles son las medidas necesarias para llevar a cabo una Reestructuración de la Unidad de Ensayos Clínicos de calidad. Estas medidas incluyen:

- ✓ Reorganización del personal farmacéutico.
- ✓ Una Reestructuración logística.
- ✓ Una adaptación de las instalaciones físicas con automatización del control de temperatura.
- ✓ Una mejora de la gestión logística mediante la implantación de un programa electrónico de Gestión de MPI.
- ✓ Una mejora en la seguridad de los procesos con la implantación de la prescripción en los ensayos clínicos.

- ✓ Una mejora en la seguridad de los procesos con la elaboración de los procedimientos generales de trabajo de la Unidad de Ensayos Clínicos y PNTs individualizados por ensayo clínico que faciliten su gestión operativa.

Para validar la calidad de la Unidad de Ensayos Clínicos tras la implantación de las medidas, se realizó una autoevaluación post-intervención que se comparó con la autoevaluación pre-intervención.

5.2. ANÁLISIS DE LA SITUACIÓN PRE-INTERVENCIÓN

La autoevaluación de la Unidad de Ensayos Clínicos, mediante el Checklist, sirvió por un lado para detectar las limitaciones y las posibles áreas de mejora de cada uno de los procesos del desarrollo de los ensayos clínicos y por el otro lado, para validar el nuevo diseño mediante la comparación Pre-Post-intervención.

El análisis AMFE realizado en la fase pre-intervención sirvió para evaluar de una forma sistemática todas las debilidades de los procesos del desarrollo de los ensayos clínicos en el SFH. El análisis AMFE tiene la ventaja de que permite cuantificar el riesgo de fallo de los procesos, aunque la incidencia de éstos sea tan baja como para no ser detectada en un estudio de observación¹¹⁸. En el ámbito hospitalario, el AMFE se debe aplicar en las situaciones previas a la implantación de un nuevo proceso y en el rediseño de procesos, en que las condiciones de funcionamiento de un área van a sufrir un cambio¹¹⁹. Se trata de un método de elección en la gestión de los riesgos¹²⁰ y en la identificación de los fallos dentro de un proceso¹²¹¹²².

En nuestro análisis AMFE se describieron 6 subprocesos diferentes. De todos ellos, el de dispensación resultó el más susceptible de generar errores, seguido de la prescripción/validación, preparación/aleatorización, recepción, custodia y visita de inicio.

Los fallos más críticos se obtuvieron en la dispensación (NPR=599), donde destacó: la dispensación incorrecta de la MPI por interpretación incorrecta de la información en la prescripción manual (NPR=84); asignación de un tratamiento a un paciente erróneo (NPR=72); selección de una MPI que no corresponde con la medicación del protocolo en el que está incluido el paciente (NPR=70). A su vez, se registraron en la prescripción/validación (NPR=457) donde destacó: transcripción incorrecta de la orden médica a la hoja de prescripción (NPR=84); fallo / retraso de recepción de la orden médica en Farmacia (NPR=60). El subproceso de preparación también obtuvo fallos críticos (NPR=244), destacándose: preparación de una MPI para un paciente erróneo (NPR=60).

El índice de criticidad o NPR, nos permite priorizar los fallos potenciales sobre los que debemos actuar. Esta herramienta tiene sus limitaciones, especialmente en el contexto sanitario. El AMFE se aplica en la industria antes de que salga al mercado el producto, es decir, está concebido para detectar o prevenir errores que nunca hayan ocurrido¹²³. Sin embargo, una Unidad de Ensayos Clínicos es un proceso ya existente, en marcha, y en este caso utilizar los resultados del NPR para tomar decisiones, como propone el AMFE, puede ser cuestionable. Un análisis AMFE en este ámbito nos viene a reflejar, cómo estamos trabajando en un momento dado y en una Unidad en concreto. Lo importante de esta herramienta es que nos permite identificar dónde estamos cometiendo errores y analizar las causas que los originan, para priorizar y adoptar soluciones definitivas a la reducción de riesgos.

En nuestro análisis, los subprocesos de dispensación y prescripción/validación de las MPI son los que presentaron un mayor número de puntos débiles y de mayor criticidad. La ausencia de un programa electrónico de gestión de MPI y de la prescripción electrónica fueron los principales responsables. La implantación de ambas medidas correctoras, junto con otras medidas como: la implantación de protocolos preestablecidos en la prescripción, la elaboración de los Procedimientos Normalizados de Trabajo (PNTs) para cada ensayo clínico, la elaboración de los procedimientos de la Unidad, entre los que se instauraron medidas de seguridad de doble chequeo en la dispensación, permitieron incrementar la seguridad de forma considerable en ambos subprocesos.

En el subproceso de preparación, dado que la mayoría de medicamentos que requerían preparación eran de carácter citostático y administración intravenosa, un posible fallo podía originar un efecto de alta gravedad. La implantación de la prescripción electrónica y de los procedimientos evitó los posibles modos de fallo, sin embargo, se realizó la observación de que a pesar de los cambios propuestos podría no evitarse el modo de fallo de algunos procesos del AMFE. Por ello, se consideró la necesidad de disponer de personal exclusivo de la Unidad de Ensayos Clínicos y fomentar su formación mediante los procedimientos de la Unidad (que incluían la preparación de las bandejas individualizadas por paciente, por el personal farmacéutico, así como actividades de doble chequeo de las preparaciones) y los PNTs con información práctica sobre cada uno de los ensayos clínicos. Se crearon además hojas de preparación específicas para servir de guía en la preparación de los ensayos clínicos. Por último, fue necesario establecer revisiones periódicas de cumplimiento de los procedimientos establecidos.

En el subproceso de custodia y recepción de las MPI, la adaptación de las instalaciones físicas con un almacenamiento separado del resto de la medicación del Servicio, la identificación de las MPI por número de protocolo de ensayos clínicos, la automatización de la temperatura en la sala, y la implantación del programa electrónico de gestión de MPI, fueron medidas instauradas que permitieron reducir los posibles modos de fallo.

En último lugar, la revisión de los protocolos creados en la prescripción electrónica se posicionó como medida necesaria para evitar el modo de fallo del subproceso de visitas de inicio de los ensayos clínicos.

Cabe destacar, que la participación y difusión de este tipo de trabajo, sirvió para fomentar el compromiso y la responsabilidad de todos los profesionales participantes en el desarrollo de los ensayos clínicos.

Como limitaciones, hay que destacar que el análisis AMFE es únicamente un instrumento de análisis, realizado por los profesionales con experiencia en el ámbito. Son las acciones de mejora propuestas las que van a determinar la eficacia del análisis y el incremento de la seguridad de los procesos.

5.3. REESTRUCTURACIÓN DE LA UNIDAD DE ENSAYOS CLÍNICOS E IMPLANTACIÓN DE UN MODELO DE GESTIÓN DE MPI.

La apuesta por la innovación, el incremento de la carga de trabajo, y el aumento de la complejidad asociada a la realización de los ensayos clínicos, demandaba un cambio en el Modelo tradicional de los ensayos clínicos en el SFH. Era necesario diseñar un nuevo Modelo que garantizara la seguridad de todos los procesos con el fin de obtener una Unidad de Investigación Clínica de calidad.

Se establecieron, para ello las siguientes medidas:

5.3.1. Reorganización del personal farmacéutico:

Los farmacéuticos especialistas del Servicio de Farmacia están organizados por áreas de conocimiento de tal manera que cada uno es responsable de definir las actuaciones enfocadas a la prevención y mejora de la promoción de la Salud relacionadas con su área de conocimiento, y a resolver cualquier incidencia o problema de salud detectado. A su vez, el farmacéutico de

cada área de conocimiento es el responsable de realizar el seguimiento de los pacientes que le corresponden adaptándose en todo momento a sus necesidades.

El paciente de ensayos clínicos puede tratarse de un paciente ambulante que recibe la medicación parenteral en los Hospitales de día el HGUGM, puede tratarse de un paciente externo que recoge la medicación en la Unidad de Pacientes Externos del SFH o en algunos casos puede tratarse de un paciente ingresado en el hospital. En cualquier caso, es un paciente que requiere una atención personalizada y un farmacéutico de referencia.

La incorporación de los ensayos clínicos a las áreas de conocimiento implica la asignación de dos farmacéuticos responsables de la Unidad. Además, el alto grado de complejidad en el desarrollo de los ensayos clínicos demanda personal farmacéutico exclusivo para la Unidad, por ello se incorporan dos farmacéuticos especialistas becarios para trabajar de forma exclusiva en dicha Unidad.

No obstante, a pesar de que el farmacéutico de ensayos clínicos ejerce una Atención Farmacéutica de calidad en la Unidad del HGUGM, aún quedan aspectos por mejorar tales como la participación en la revisión del diseño de los ensayos clínicos o la revisión de la información relacionada con medicamentos que se utiliza en los consentimientos informados a pacientes.

Aunque es cierto que en la mayoría de los Hospitales hay un mínimo de un farmacéutico miembro de un CEIC, en muy pocos servicios, el farmacéutico se dedica en exclusiva a los ensayos clínicos y combina esta actividad con otra de las áreas del SFH⁷².

5.3.2. Reestructuración logística:

La diferenciación de los ensayos clínicos en dos Unidades dentro del SFH permite, por un lado, hacer una separación física de las MPI con carácter citostático o peligroso, de las MPI que no requieren precauciones especiales en su manejo. Por el otro lado, facilitar la logística de los ensayos clínicos. Las MPI de los ensayos que requieren preparación, se localizan en la denominada Unidad de ensayos clínicos citostáticos, dentro del área de elaboración (en la primera planta del SFH). Mientras, los ensayos clínicos cuyas MPI son dispensadas sin preparación, se encuentran ubicadas en la Unidad de ensayos clínicos de pacientes externos, en la planta baja del SFH, para facilitar su dispensación a los pacientes.

5.3.3. Adaptación de las instalaciones físicas:

La ausencia de una sala específica de ensayos clínicos, compuesta por un almacén para custodiar la medicación en investigación separada del resto de la medicación del Servicio, destacaba como una de las limitaciones observada en los análisis previos.

Se crearon de dos salas específicas de ensayos clínicos, ubicadas estratégicamente para facilitar la logística de la dispensación de las MPI al área de elaboración del SFH o a la Unidad de Pacientes Externos del SFH. Se restringió el acceso a las salas mediante un sistema de seguridad con acceso por tarjeta identificativa. Las salas se equiparon de las instalaciones necesarias para el desarrollo de la actividad: dos puestos de trabajo con ordenadores e impresora para los farmacéuticos, un puesto de trabajo para los monitores, armarios para almacenar los archivos de los ensayos clínicos; instalaciones para el almacenamiento de las MPI: estanterías y cajoneras para las MPI con conservación a temperatura ambiente, neveras y congeladores para las MPI refrigeradas, gavetas y separadores para clasificar las MPI por ensayo clínico.

La separación de la medicación de investigación del resto de la medicación comercial fue necesaria para evitar errores de medicación potenciales. Además, la clasificación de las MPI por protocolo del ensayo, se implanto como medida de seguridad para impedir la confusión de MPI con aspecto similar. De este modo, todas la MPI de un protocolo del ensayo se encuentran almacenadas por el código de protocolo en una ubicación seleccionada y controlada en todo momento. El acceso restringido a la sala es necesario para garantizar la seguridad de los documentos del archivo del investigador y la información de los pacientes³⁵.

5.3.4. Automatización del control de temperatura:

Los promotores de los ensayos clínicos exigen que las MPI deban estar almacenadas a una temperatura controlada en todo momento. El sistema de control de temperaturas por radiofrecuencia permite controlar la temperatura de manera centralizada y constante en todas las ubicaciones de las MPI. El procedimiento de control de temperaturas especifica que el farmacéutico debe acceder al software de control de temperaturas con cierta frecuencia para comprobar que los rangos de temperatura son óptimos. En caso de existir una alarma visual, el farmacéutico debe activar el procedimiento de muestras en investigación en cuarentena y proceder de la forma más rápida posible para que los daños sean mínimos.

Por otro lado, el acceso a los registros de temperatura de forma electrónica facilita el trabajo del farmacéutico en lo referente a las monitorizaciones ya que permite imprimir informes de registro de temperatura en el tiempo seleccionado. A su vez, permite descargar y guardar los registros en la Unidad para posibles auditorías internas o externas.

A pesar de que, en la mayoría de los SFH, existe un control de temperatura de la sala donde se ubican las MPI, en muy pocos Servicios este sistema está centralizado y es de tipo electrónico⁷².

5.3.5. Automatización de la gestión de MPI:

La ausencia de un programa electrónico de gestión de MPI se posiciona como una de las principales limitaciones detectadas en la autoevaluación pre-intervención y la más solicitada por los SFH de los hospitales españoles⁷².

En nuestro análisis AMFE, el 26,9% de los fallos detectados, tenían como acción correctiva la implantación de un programa electrónico de gestión de Muestras. Los efectos derivados de no disponer de esta herramienta consistían en errores leves, como retrasos en la disponibilidad de las MPI, desechar medicación del ensayo, o registros incorrectos de los datos, y en errores de mayor gravedad con implicación del paciente como errores en la dispensación, dispensación de MPI incorrecta, dispensación de una MPI en mal estado, caducada, en cuarentena con la consiguiente violación del protocolo del estudio.

Si comparamos la prevalencia de errores de dispensación de medicamentos con la tasa de errores de otras etapas del proceso de utilización del medicamento, como la prescripción o administración, ésta es generalmente menor. Sin embargo, hay que tener en cuenta que el SFH del HGUGM dispensa un elevado volumen de medicamentos que hacen de esta tasa hace que esta tasa error, a pesar de ser baja, pueda convertirse en un número importante de errores.

En los ensayos clínicos con medicamentos, un error de dispensación se traduce en un desvío del protocolo del estudio, que puede llegar a ser grave si alcanza al paciente e incluso puede provocar la salida del paciente del estudio.

La implantación de un programa electrónico de Gestión de MPI se posiciona como una medida de seguridad en la dispensación de los medicamentos en investigación. Además, esta herramienta permite mejorar la gestión logística de las MPI, ya que ofrece la posibilidad de registrar el estado de las muestras asociadas a cada ensayo clínico, los procesos de recepción, dispensación, devolución, y destrucción de muestras, conociendo la trazabilidad de todas las

MPI que entran en el SFH. Por otro lado, permite facilitar la actividad de las monitorizaciones, mediante la impresión de informes de dispensación, de contabilidad, de inventario y de movimientos. En último lugar, este software informático ofrece la posibilidad de explotar los datos registrados en su base de datos e indicadores de actividad.

En los Servicios de Farmacia donde hay una gran variedad de muestras, esta herramienta se posiciona como indispensable para facilitar y mejorar la seguridad de los procesos.

5.3.6. Prescripción médica de los ensayos clínicos

La prescripción de ordenes médicas de tratamiento de forma manual, es uno de los puntos débiles del proceso de utilización de medicamentos, por permitir prescripciones incorrectas (selección inadecuada del medicamento, indicación, dosis, pautas, vía de administración, duplicidades); ilegibles (frecuentemente asociadas a nombres similares de medicamentos, uso de abreviaturas); incompletas (omisión de dosis, frecuencia, vía de administración, duración tratamiento) o ambiguas; que generan errores de interpretación y transcripción, y tiempos de espera prolongado entre la prescripción y la disponibilidad de medicamentos¹²⁴¹²⁵¹²⁶.

En nuestro estudio, con la ayuda del Checklist de autoevaluación hemos podido detectar que existía una ausencia de información importante en las prescripciones manuales. En nuestro análisis AMFE, el 34,3% de los fallos detectados, tenían como acción correctiva la implantación de la prescripción electrónica en los ensayos clínicos. Los efectos derivados de estos fallos eran en su mayoría graves y afectaban principalmente al paciente: retrasos en el tratamiento, medicamento incorrecto, tratamiento y dosis incorrectas, falta de cumplimiento de las normas del ensayo y violación del protocolo del estudio.

Si en el año 2007, según la encuesta de la implantación de las nuevas tecnologías en los Servicios de Farmacia, sólo un 22,7% de los Servicios disponía de prescripción electrónica¹²⁷ hoy en día esta cifra es seguramente muy superior ya que la prescripción electrónica ha demostrado reducir los errores de prescripción, mejorando la seguridad y gestión del medicamento¹²⁸.

El SFH del HGUGM lleva años trabajando en la implantación de prácticas de seguridad que permitan controlar los errores de medicación evitables en la práctica clínica. El diseño de un modelo de solicitud para la dispensación de las MPI permite incluir todos los campos de obligado cumplimiento para que el médico prescriptor o investigador los introduzca.

A su vez, la implantación de la prescripción electrónica en los ensayos clínicos con preparación en el SFH, facilita al médico prescriptor la información sobre los medicamentos a tiempo real, le orienta en la selección de protocolos de tratamiento preestablecidos con anterioridad, genera alertas en caso de alergias, dosis máximas, interacciones y duplicidades terapéuticas, además de que permite introducir observaciones para la validación y/o preparación y/o la administración del medicamento e incorporar campos de obligado cumplimiento. Por último, esta herramienta admite registrarla firma electrónica del médico prescriptor, con la fecha y la hora exacta definida por el sistema.

En un estudio realizado en el HGUGM la implantación de la prescripción electrónica logró una reducción de la prevalencia de errores de medicación de un 8,4% a un 5,3%. Sin embargo, a pesar de que esta herramienta es capaz de evitar un elevado porcentaje de los errores, hay otros que escapan a su control, y que deben ser posteriormente interceptados durante la validación farmacéutica¹²⁹. De hecho, el estudio mencionado identificó que el personal farmacéutico evitó un número considerable de Resultados Negativos Asociados a la Medicación (RNM) durante la validación del tratamiento de los pacientes. La disponibilidad de un farmacéutico especialista por área de conocimiento para atender a estos pacientes permitió incrementar la vigilancia y mejorar la calidad de la atención¹³⁰.

5.3.7. Desarrollo de los procedimientos de la Unidad de ensayos Clínicos

La elaboración de los diagramas de flujo permite mostrar las actividades de un proceso de forma esquemática y en un único plano, facilitando su comprensión con sólo una mirada. Estos instrumentos se caracterizan por esquematizar de forma clara y sencilla las actividades de un proceso, sin necesidad de disponer de grandes recursos, y siendo de gran utilidad en distintas áreas donde es necesario dejar asentado de forma comprensible una determinada secuencia de pasos.

Por otro lado, el desarrollo de los procedimientos de trabajo permite llevar a cabo procesos totalmente planificados en los que sepamos en cada momento el modo de actuar durante situaciones normales de funcionamiento o, por el contrario, cómo actuar ante desviaciones de los requisitos establecidos evitando la improvisación en los procesos. Los procedimientos que se elaboraron fueron de:

- Inicio y cierre de los ensayos clínicos
- Recepción de las MPI de ensayos clínicos

- Custodia de las MPI
- Elaboración y/o dispensación de MPI
- Visitas de monitorizaciones
- Otros procedimientos de la Unidad como el procedimiento de control de temperaturas, o el procedimiento de cuarentena de muestras de ensayos clínicos.

Se consideró la revisión periódica de los mismos para obtener resultados cada vez más válidos y fiables.

También se implantó la creación de PNTs propios de cada ensayo clínico con las especificaciones resumidas del ensayo, tras la visita de inicio. Estos PNTS son de gran utilidad en la consulta rápida de dudas del protocolo: en la recepción de sus muestras, validación farmacéutica, preparación, dispensación, etc.

A su vez, muchas de las acciones de mejora identificadas durante los análisis pre-intervención estuvieron relacionadas con la mejora de la formación del personal. La selección de un personal exclusivo y/o delegado internamente y la promoción de la formación en los procedimientos de los ensayos garantiza que haya una equidad del trabajo realizado en el SFH.

5.4. VALIDACIÓN DEL MODELO

Para validar el impacto de este nuevo Modelo, se empleó el Checklist de autoevaluación. Las medidas implantadas en la fase de intervención permitieron mejorar los estándares de calidad como se observa en la tabla 11.

Tabla 11: Comparativa de la puntuación pre-post-intervención con la autoevaluación de la Unidad de Ensayos Clínicos.

CHECKLIST DE LOS ESTANDARES DE CALIDAD EN EL DESARROLLO DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS				
Ítems		PUNTUACIÓN MÁXIMA	PUNTUACIÓN OBTENIDA	
			FASE PRE-I	FASE POST-I
VISITAS DE LOS MONITORES/PROMOTORES				
Establecer cuotas para el uso de MPI		1	SI	SI
Comprobar con el monitor/promotor los documentos necesarios para el inicio y el desarrollo del ensayo clínico		1	SI	SI
Comprobar los requisitos para el desarrollo del ensayo clínico				
	Supervisar datos	0,33	SI	SI
	Revisión del protocolo del estudio	0,33	SI	SI
	características de la MPI	0,33	SI	SI
Participar en las visitas con el monitor/promotor				
	visitas de preselección	0,25	SI	SI
	visitas de inicio	0,25	SI	SI
	visitas de monitorización	0,25	SI	SI
	visitas de cierre	0,25	SI	SI
Establecer un plan de gestión de eliminación de las MPI no usadas: devolución al promotor o destrucción local		1	SI	SI
Puntuación total VISITAS DE LOS MONITORES/PROMOTORES DEL ESTUDIO. (Puntuación Máx.= 5)			5	5
REGISTRO/GESTIÓN DE MPI				
Desarrollar e implementar procedimientos para el control de los fármacos usados en los ensayos clínicos		1	NO	SI
Establecer procedimientos para evaluar las MPI como agentes peligrosos y establecer precauciones especiales para su manejo.		1	NO	SI

Separar las MPI de los fármacos comerciales (acceso restringido)		1	NO	SI
Establecer políticas y procedimientos de la gestión de MPI				
	Almacenamiento	0,33	NO	SI
	Devoluciones	0,33	SI	SI
	Eliminaciones	0,33	SI	SI
Identificar y separar las MPI por protocolo del estudio		1	NO	SI
Inventario/ Mantenimiento/ Contabilidad de los fármacos	Registro de:			
	Albarán de envío	0,2	SI	SI
	Órdenes de prescripción	0,2	SI	SI
	Formularios de destrucción	0,2	NO	SI
	Formularios de devolución	0,2	NO	SI
Establecer un sistema electrónico por código de barras para la gestión del almacén		1	NO	NO
Establecer un sistema de inventario electrónico para disponer de información a tiempo real		1	NO	SI
Sistema electrónico de gestión de stock: asegurar el adecuado suministro		1	NO	SI
Requisitos en el proceso de recepción de MPI				
	Identificación del protocolo	0,33	SI	SI
	Comprobación del contenido del envío y del estado físico de las MPI	0,33	SI	SI
	Comprobación del dispositivo de control de temperatura	0,33	SI	SI
Confirmación de la recepción y archivo		1	SI	SI
Monitorización continua de la temperatura		1	NO	SI
Establecer procedimientos de cuarentena (identificación, separación y contacto con el monitor)		1	NO	SI

Caducidades de las MPI	Almacén organizado para promover la dispensación de las MPI próximas a caducar	0,5	NO	SI
	Separar la medicación caducada	0,5	NO	SI
Realizar auditorías de las MPI periódicas	Propias	0,5	SI	SI
	Externas	0,5	SI	SI
Puntuación total REGISTRO/GESTIÓN DE MPI. (Puntuación Máx.= 15)			4,1	14
PRESCRIPCIÓN/VALIDACIÓN DE MPI				
Desarrollar protocolos actualizados disponibles para el personal prescriptor/validador en el momento de prescribir/validar (acceso en tiempo real/electrónico)		1	NO	SI
Formación del personal de farmacia sobre los protocolos y requisitos de dispensación de MPI		1	SI	SI
Establecer un listado de prescriptores autorizados por cada protocolo de estudio		1	NO	NO
Establecer un listado de farmacéuticos autorizados por cada protocolo de estudio		1	NO	SI
Crear protocolos de órdenes de medicación específicas del protocolo de estudio		1	NO	SI
Verificar el consentimiento informado del paciente en una prescripción electrónica		1	NO	NO
Información mínima incluida para la validación farmacéutica				
	Título del protocolo y número del estudio	0,13	SI	SI
	Nombre del médico prescriptor y firma	0,13	NO	SI
	Número de identificación del paciente	0,13	SI	SI
	Cálculo de dosis	0,13	SI	SI
	Requisitos de redondeo o parámetros de supervisión de modificaciones	0,13	NO	SI
	Medicación de soporte	0,13	NO	NO
	Fecha y hora	0,13	SI	SI
	Nombre del farmacéutico validador y firma	0,13	NO	SI

Sistema de prescripción con soporte de decisión clínica				
	Dosis calculada y límites de dosis	0,25	NO	SI
	Comprobación de alergias	0,25	NO	NO
	Comprobación de parámetros analíticos de laboratorio	0,25	NO	NO
	Interacciones	0,25	NO	NO
Puntuación total PRESCRIPCIÓN/VALIDACIÓN DE MPI. (Puntuación Máx.= 8)			1,5	5
PREPARACIÓN DE LA MPI				
Establecer un listado de personal manipulador autorizado por cada protocolo de estudio.		1	NO	SI
Entrenamiento farmacéutico sobre los requisitos de preparación de MPI		1	SI	SI
Doble comprobación en la preparación y producto final preparado		1	NO	SI
Establecer procedimientos de enmascarar MPI en estudios ciegos		1	SI	SI
Proporcionar información de la preparación a los monitores				
	Hora de preparación	0,25	NO	SI
	Dosis total a administrar	0,25	SI	SI
	Protocolo de infusión	0,25	SI	SI
	Vía de administración	0,25	SI	SI
Puntuación total PREPARACIÓN DE LA MPI. (Puntuación Máx.= 5)			2,8	5
DISPENSACIÓN DE LA MPI				
Establecer un listado de personal dispensador autorizado por cada protocolo de estudio.		1	NO	NO
Identificar la medicación dispensada				
	Nombre de la MPI	0,25	SI	SI
	Número de protocolo de estudio	0,25	SI	SI

	Número de identificación de paciente	0,25	NO	SI
	Estabilidad	0,25	SI	SI
Doble comprobación en la dispensación		1	NO	SI
Doble comprobación en la dispensación de estudios ciegos: verificación de los números de kits asignados y número de paciente		1	SI	SI
Establecer procedimientos de enmascarar MPI en estudios ciegos		1	SI	SI
Acceso a registros de asignación de tratamientos en estudios ciegos. Mecanismos para romper el ciego en situaciones de emergencia		1	NO	NO
Políticas de etiquetado de MPI de acuerdo con la ley garantizando un uso seguro.		1	NO	SI
Puntuación total DISPENSACIÓN DE LA MPI. (Puntuación Máx.= 7)			2,8	5
PAPEL CLÍNICO DE FARMACÉUTICO EN LA UNIDAD DE INVESTIGACIÓN				
Desarrollar/revisar la información del medicamento para el protocolo (cumplir con las políticas de la institución)		1	SI	SI
Recomendaciones para cumplir con las directrices institucionales y proporcionar coherencia en los estudios de investigación		1	SI	SI
Participar en comités de revisión científica: cuestiones específicas del diseño del ensayo		1	NO	NO
Evaluación de riesgos de seguridad de los nuevos fármacos de investigación. Evaluar los protocolos potenciales de error: en el almacenamiento, etiquetado de fármacos...		1	NO	NO
Participar en revisiones de protocolos de la Junta de revisión institucional		1	NO	NO
Revisar toda la información relacionada con medicamentos que se utiliza en los consentimientos informados a pacientes.		1	NO	NO
Atención farmacéutica a los pacientes que reciben medicación de ensayos clínicos		1	SI	SI
Informes de adherencia al tratamiento para monitores		1	NO	SI
Reportar problemas, desviaciones de protocolo y/o efectos adversos al promotor del estudio		1	SI	SI
Puntuación total PAPEL CLÍNICO DEL FARMACÉUTICO. (Puntuación Máx.= 9)			4	5
PUNTUACIÓN TOTAL DE LOS ESTÁNDARES DE CALIDAD (Puntuación Máx.= 49)			20	39

El proceso de la autoevaluación busca generar reflexión, emisión de juicios de valor e información, relevante y oportuna para la reflexión, emisión de juicios de valor y toma de decisiones que contribuyan a la mejora continua de los procesos.

Evaluar supone comparar y por ello es preciso tener unas referencias comunes. Además, la gran variedad de variable que puede ejercer una influencia en los resultados hace que no sea sencillo crear instrumentos que se puedan aplicar en diferentes instituciones. Conseguir un instrumento que facilite la autoevaluación, que sea lo suficientemente general como para poder adaptarse a diferentes situaciones y lo suficiente específico como para aportar información concreta y útil requiere de la participación de los propios profesionales de los servicios implicados.

Nuestro Checklist, ha permitido obtener una evaluación pre-intervención con el fin de utilizar esa información de referencia para poder comparar tras la intervención y remodelación de la Unidad.

Observando los resultados del Checklist pre y post intervención podemos concluir que la remodelación de la Unidad y las medidas instauradas en la fase de investigación han permitido alcanzar una mejora en la calidad de la Unidad de Ensayos Clínicos del SFH del HGUGM. Si en la fase pre-intervención, la puntuación obtenida con el Checklist era de un 45% del estándar de calidad, tras la Reestructuración de la Unidad e implantación del programa de Gestión de MPI ésta alcanza un 79,8%. Podemos observar por tanto un incremento del 34,8 % en la calidad de la Unidad.

5.5. LIMITACIONES DEL PROYECTO

La Reestructuración de la Unidad de Ensayos Clínicos e implantación del Modelo de Gestión de Muestras para investigación clínica ha sido un proceso validado en el SFH del HGUGM, por lo que las acciones de mejora propuestas y los resultados obtenidos pueden no ser aplicables a otros Servicios. Para su extrapolación deberán considerarse las características, tamaño, recursos y actividad de cada SFH.

Existen aún retos de mejora de la Calidad de la Unidad de Ensayos Clínicos que pueden ser considerados para futuros proyectos, la innovación y las nuevas herramientas que están apareciendo en nuestro ámbito pueden ser vitales para alcanzar la máxima calidad en el SFH.

5.6. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS ABIERTOS EN EL SFH EN LOS AÑOS 2015 Y 2016

El número total de ensayos clínicos abiertos en el SFH del HGUGM, se ha incrementado desde la implantación del Modelo de Gestión en el año 2015 (321 ensayos clínicos activos) hasta el año 2016 (436 ensayos clínicos activos).

El Servicio con mayor número de ensayos clínicos fue con gran diferencia el Servicio de Oncología, seguido del Servicio de Hematología. De entre las 10 patologías más estudiadas, 8 correspondieron a tumores de tipo sólido. La patología más estudiada fue el cáncer de mama.

La mayoría de los estudios realizados en el SFH clasificados según su finalidad fueron ensayos clínicos de fase III con el objetivo de búsqueda de efectividad y seguridad del medicamento en investigación. Al comparar los resultados de nuestro estudio con la memoria anual de la AEMPS **Error! Marcador no definido.** (tabla 12), encontramos que al igual que ocurre a nivel nacional, los ensayos clínicos más habituales son los ensayos clínicos de fase III, seguidos de los de fase II, fase I y por último los de fase IV.

Tabla 12: Porcentaje de ensayos clínicos según la fase de investigación.

Fases de investigación	Ensayos clínicos autorizados por la AEMPS	Ensayos clínicos con medicamentos del SFH del HGUGM
Fase I	19 %	7,5 %
Fase II	28 %	26,9 %
Fase III	43 %	59,7 %
Fase IV	10 %	6 %

AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

SFH: Servicio de Farmacia Hospitalaria

HGUGM: Hospital General Universitario Gregorio Marañón

A su vez, a nivel nacional la AEMPS **Error! Marcador no definido.** especifica que los ensayos comerciales representan una media del 72 % frente a los no comerciales con una media de 28%.

En este apartado nuestros datos no son consistentes con los de la AEMPS y en nuestro centro la mayor parte de los estudios fueron de tipo comercial promovidos por la industria farmacéutica.

5.7. RESULTADOS DE LOS COSTES EVITADOS EN MEDICACIÓN DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS ONCOLÓGICOS

Durante el periodo de estudio, el tipo de tumor oncológico que en mayor número de ensayos clínicos se estudió y más pacientes reclutó fue el cáncer de mama, seguido del cáncer colorrectal y el cáncer de pulmón. Por el contrario, el tipo de tumor oncológico que menor número de ensayos clínicos se estudió y menos pacientes reclutó fue el cáncer de cabeza y cuello, el cáncer renal y el cáncer de ovario.

En la mayoría de los ensayos clínicos oncológicos, la finalidad de los mismos era comercial y el promotor del ensayo era la industria farmacéutica. Éste suministró toda o parte de la medicación en investigación, en el 95% de los ensayos clínicos, según se establece en el Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre. No obstante, el Real Decreto especifica también que en aquellos ensayos clínicos en los que el promotor sea un investigador del centro o una entidad no lucrativa de carácter científico se podrán acordar otras formas de suministro, por ello en el 1% de los ensayos clínicos no hubo aportación de la medicación. El 4% de los ensayos clínicos restantes no disponían de una alternativa terapéutica, independientemente que la medicación fuera o no suministrada por el promotor.

Al aportarse el tratamiento en investigación, se abre un campo interesante en los costes evitados en medicación. Si el paciente no hubiera sido reclutado en un ensayo clínico, probablemente se trataría con el tratamiento estándar comercializado para su fase de la enfermedad y ese coste tendría que ser abonado por el Sistema Sanitario. Por ello para el análisis del ahorro económico sólo se seleccionaron los ensayos clínicos que tuvieran una alternativa terapéutica y la medicación fuera aportada por el promotor. Por el contrario, se excluyeron para el cálculo del ahorro, los ensayos clínicos en los que el promotor no aportaba la medicación del estudio, o aquellos ensayos clínicos en los que los pacientes no tuvieran una alternativa terapéutica, es decir que no hubieran recibido ningún tratamiento estándar comercializado para su fase de la enfermedad en caso de no permanecer en el estudio.

En nuestro estudio, los ensayos clínicos que mayor ahorro económico absoluto tuvieron fueron los que estudiaron el cáncer de mama, el cáncer de pulmón y cáncer colorrectal. Esto es debido principalmente a que eran los tumores en los que más ensayos clínicos se estudiaron y mayor

número de pacientes habían reclutado. Sin embargo, si analizamos el coste evitado en medicación por paciente, fueron los ensayos clínicos que estudiaban el cáncer renal los que obtuvieron mayor ahorro económico (ahorro de media de 19.012 euros por paciente), seguidos del cáncer de pulmón (ahorro de media de 12.308 euros por paciente).

En los últimos años, se ha publicado mucho acerca del beneficio económico que se puede obtener de la realización de los ensayos clínicos, si bien es cierto algunos de estos estudios¹³¹ tienen una perspectiva mayor y tienden a cuantificar todos los costes implicados en el desarrollo de un ensayo clínico en comparación con los cuidados estándar, muchas veces llevar un análisis completo de todos los costes de personal sanitario, de pruebas diagnósticas, de instalaciones físicas, medicamentos, etc. entraña una gran complejidad y no siempre es posible¹³². Los costes evitados en medicación si pueden contabilizarse y han demostrado generar un ahorro considerable cuando los medicamentos en investigación son aportados por los promotores del estudio. Este beneficio económico ha sido expuesto en las Unidades de investigación de los Servicios de Farmacia^{133,134}.

Algunos de los estudios publicados han querido cuantificar estos costes evitados en medicación en los ensayos clínicos realizados en los hospitales. Así pues, Uecke O et al analizó el coste evitado en medicación en 88 ensayos clínicos de 11 hospitales de Alemania durante el periodo comprendido entre el año 2002 y el año 2005¹³⁵. El coste evitado real fue de 1,5 millones de euros. En este estudio además se calculó el coste evitado potencial, que corresponde a lo que se evitaría si cada paciente permaneciese en el estudio durante la duración especificada en el protocolo. Éste fue de 5,1 millones de euros.

McDonagh et al estudiaron el ahorro resultante en costes evitados en medicación con los ensayos clínicos realizados en dos Unidades de investigación farmacéutica en el año 1996 y 1997¹³⁶. De los 72 ensayos clínicos seleccionados, calcularon un coste evitado total de 2,9 millones de dólares. Un 8% del presupuesto anual farmacéutico para dichas instituciones.

Otros autores han querido cuantificar estos costes evitados en medicación en los ensayos clínicos de patologías oncológicas. Bredin C et al, analizaron los costes evitados en medicación de los ensayos clínicos que estudiaron 5 tumores (pulmón, hematología, neurología, genitourinario y ginecología) revisando los datos de dispensación de medicamentos en investigación desde el año 1992 y el año 2007¹³⁷. Calcularon el coste real evitado considerando el tratamiento estándar, para la fase de la enfermedad que presentaba el paciente, que hubiera recibido el paciente en caso de no entrar en el ensayo clínico y calcularon el coste potencial

evitado teniendo en cuenta la duración total del tratamiento especificada en el protocolo de cada ensayo clínico con el fin de establecer un coste máximo evitado. El 42% de los 101 estudios seleccionados aportaron un beneficio económico, de tal forma que el coste real medio evitado por paciente osciló entre 11.74 y 249.731,70 \$ por paciente y el coste potencial medio evitado osciló entre 14,14 y 286.650,70\$.

En la misma línea existen otros estudios publicados que determinan el ahorro en costes evitados en medicación por la realización de los ensayos clínicos^{138,139,140}.

Si hacemos una búsqueda en literatura publicada acerca de estudios más específicos de costes evitados en medicación de patologías oncológicas, con los que podamos comparar los resultados de nuestro estudio, Grossi et al, analizaron los costes evitados en medicamentos en los ensayos clínicos en los que se estudiaba el cáncer de pulmón seleccionando un periodo de estudio de un año¹⁴¹. De los 12 ensayos clínicos donde el promotor aportaba la medicación del estudio, y los 44 pacientes que participaron en el estudio, el coste que supondría haber administrado la terapia estándar fue de 243.154 €. Si comparamos con las cifras obtenidas en nuestro estudio, de los 13 ensayos clínicos de cáncer de pulmón que reclutaron a un total de 41 pacientes en dos años, supusieron un ahorro de 504.629 €, una media de 252.314,5 € al año. Cifra muy similar a la obtenida por Grossi et al.

Calvin-Lamas et al, analizaron de manera retrospectiva el coste evitado en medicación con los ensayos clínicos de cáncer de próstata durante el periodo comprendido entre el año 1996 y el año 2013¹⁴². En dicho estudio, de los 18 ensayos clínicos analizados que incluyeron un total de 136 pacientes, se obtuvo un coste evitado total de 696.002 €. En nuestro estudio, de los 9 ensayos clínicos seleccionados de cáncer de próstata que reclutaron a 29 pacientes, el ahorro obtenido fue de 221.964 euros, de media 110.982 € al año, una cifra algo mayor a la media obtenida por Calvin-Lamas et al (aproximadamente 40.941 € al año).

En resumen, la realización de los ensayos clínicos en nuestro hospital proporciona beneficios económicos importantes cuando la medicación es suministrada de forma gratuita por los promotores. Las tres patologías que se asocian a un ahorro mayor son el cáncer de mama, el cáncer de pulmón y el cáncer colorrectal. El coste evitado de esas tres patologías supone de media un 15% del gasto farmacéutico anual para dichas patologías.

Como limitaciones del estudio, podemos destacar:

- ✓ Únicamente se consideraron los costes evitados en medicación, no se tuvieron en cuenta otros costes implicados en el desarrollo de los ensayos clínicos.
- ✓ La estimación del coste evitado, se realizó teniendo en cuenta las dosis reales recibidas por los pacientes incluidos en el ensayo clínico, es decir se calculó el coste evitado real y no el coste evitado potencial, que se calcula en otros estudios ya mencionados.
- ✓ Los datos fueron explotados de manera retrospectiva, pudiendo existir sesgos de información por no registrar correctamente la información de los ensayos en el programa de gestión de MPI.
- ✓ El cálculo del coste evitado pudo sobre estimarse ya que no se tuvieron en cuenta las reducciones de dosis de la terapia de investigación en la alternativa terapéutica.
- ✓ Debido a la escasez de artículos publicados que calculen el coste evitado en medicación en un ámbito similar al nuestro y al no disponer de una herramienta estandarizada para el cálculo del coste evitado, no podemos conocer la consistencia de nuestros resultados y la validez externa de los mismos para realizar comparaciones directas entre las diferentes instituciones.

6. CONCLUSIONES

1. La Unidad de Ensayos Clínicos del Servicio de Farmacia del Hospital General Universitario Gregorio Marañón, en el periodo de tiempo analizado, muestra una tendencia creciente en su actividad y complejidad.
2. Dado el incremento en el volumen de trabajo, la complejidad del circuito, los estrictos protocolos de investigación y las condiciones de almacenamiento, preparación y dispensación de los medicamentos en ensayo clínico, se trata de un área especialmente vulnerable a los errores de medicación.
3. El AMFE ha permitido detectar de una forma sistemática todos los posibles modos de fallo en los subprocesos de la Unidad de Ensayos Clínicos. Conocer sus causas y los efectos originados ha permitido establecer una prioridad en las acciones correctivas.
4. El Checklist diseñado ha servido como instrumento de análisis en la autoevaluación de la Unidad, permitiendo comparar resultados en las fases pre y post-intervención y observando una mejora de la calidad del 77,3%.
5. El Servicio de Farmacia ha realizado acciones correctivas para controlar los errores de medicación y mejorar la seguridad de los procesos, como la incorporación de las herramientas informáticas, el diseño y creación de una infraestructura logística, la definición de un circuito, mediante los procedimientos necesarios, y la mejora de la formación del personal.
6. El Servicio clínico asociado a un mayor número de ensayos clínicos es el Servicio de Oncología. Los costes evitados en medicación en dicho servicio han sido de **2.255.272 €** en dos años, una media de 6.389 € por paciente.
7. Las tres patologías que se asocian a un ahorro mayor son el cáncer de mama, el cáncer de pulmón y el cáncer colorrectal.
8. En conclusión, este trabajo identifica y valida un nuevo Modelo que ofrece una mejora en la calidad de la Unidad de Ensayos Clínicos del Servicio de Farmacia. La metodología de análisis empleada puede ser utilizada por otros Servicios como herramienta para analizar la calidad de sus Unidades y definir acciones de mejora. Los ensayos clínicos con medicamentos suponen un ahorro económico importante, derivado de los costes evitados en medicación, participando en la eficiencia de los recursos.

7. BLOGRAFIA

1. Farmaindustria. Proceso i+d de un medicamento [monografía en Internet]. Madrid; 2014 [acceso 10 de abril de 2017]. Disponible en <http://www.farmaindustria.es/web/infografias/>.
2. Climent Grana E. Ensayos Clínicos y Farmacia del Hospital. Curso de formación continuada para farmacéuticos de hospital [monografía en Internet]. Barcelona; 2005 [acceso 20 de abril de 2017]. Disponible en <http://www.ub.edu/legmh/curs.htm>.
3. A. Idoate. Investigación y ensayos clínicos. Farmacia Hospitalaria. 2002; 2.4: 326-360.
4. ClinicalTrials.gov [sede Web]. U.S: National Institutes of Health; 2017 [acceso 01 de agosto de 2017]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/help/glossary/phase>.
5. National Comprehensive Cancer Network. Fases de los ensayos clínicos [monografía en Internet]. Washington, 2017 [acceso 01 de agosto de 2017]. Disponible en: https://www.nccn.org/patients/resources/clinical_trials/phases.aspx
6. Abad Santos F, Aguado Menéndez C, Aguilar Ros A, et al. Ensayos clínicos en España: actualización en ética, normativa, metodología y nuevas tecnologías. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). 2017
7. Karlberg J, Speers M. Revisión de ensayos clínicos: una guía para el Comité de ética. Hong Kong, 2010.
8. Fundanet. La trazabilidad de los medicamentos de Ensayos Clínicos en el Servicio de Farmacia ante las inspecciones de las Agencias Reguladoras [monografía en Internet]. Santander; 2017 [acceso 15 de agosto de 2017]. Disponible en: <https://www.fundanet.es/blog/la-trazabilidad-de-los-medicamentos-de-ensayos-clinicos-en-el-servicio-de-farmacia-ante-las-inspecciones-de-las-agencias-reguladoras/>
9. Santos PM, Oliveira MGG, Costa LA, Noblat L. La investigación clínica con medicamentos: una oportunidad práctica para el farmacéutico hospitalario. Farmacia Hospitalaria. 2006; 30(2): 124-129.
10. Ley 25/1990, de 20 de noviembre, del Medicamento. Boletín Oficial del Estado, nº 306, de 22 de diciembre de 1990.
11. Real Decreto 561/1993, de 16 de abril, por el que se establecen los requisitos para la realización de ensayos clínicos con medicamentos. Boletín Oficial del Estado, nº 114, de 13 de mayo de 1993.
12. Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos. Boletín Oficial del Estado, nº 33, de 7 de febrero de 2004.

-
13. Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos. Boletín Oficial del Estado, nº307, de 24 de diciembre de 2015.
 14. Reglamento (UE) nº 536/2014 del parlamento europeo y del consejo de 16 de abril de 2014, sobre los ensayos clínicos de medicamentos de uso humano. Diario Oficial de la Unión Europea, nº 158, de mayo de 2014.
 15. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. [sede Web]. Madrid: Registro Español de estudios clínicos; 2016 [acceso 08 de agosto de 2017]. Disponible en: <https://reec.aemps.es/reec/public/web.html>
 16. Directiva 2001/20/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 4 de abril de 2001 (LCEur 2001, 1529), 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. Diario Oficial de las Comunidades Europeas, nº 121, de mayo de 2001.
 17. Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. Boletín Oficial del Estado, nº 178, de 27 de julio de 2006.
 18. Real Decreto 824/2010, de 25 de junio, por el que se regulan los laboratorios farmacéuticos, los fabricantes de principios activos de uso farmacéutico y el comercio exterior de medicamentos y medicamentos en investigación. Boletín Oficial del Estado, nº 165, de 8 de julio de 2010.
 19. Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitario. Boletín Oficial del Estado, nº 177, de 25 de julio de 2015.
 20. Orden SCO/362/2008, de 4 de febrero, por la que se modifica la Orden SCO/256/2007, de 5 de febrero, por la que se establecen los principios y las directrices detalladas de buena práctica clínica y los requisitos para autorizar la fabricación o importación de medicamentos en investigación de uso humano. Boletín Oficial del Estado, nº41, de 16 de febrero de 2008.
 21. Orden SCO/256/2007, de 5 de febrero, por la que se establecen los principios y las directrices detalladas de buena práctica clínica y los requisitos para autorizar la fabricación o importación de medicamentos en investigación de uso humano. Boletín Oficial del Estado, nº 38, de 13 de febrero de 2007.

-
22. Resolución de 16 de octubre de 2009, de la Subsecretaría, por la que se autoriza la presentación a través del registro electrónico del departamento de determinados escritos, comunicaciones y solicitudes relativos a ensayos clínicos con medicamentos dirigidos a Comités Éticos de Investigación Clínica o a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Boletín Oficial del Estado, nº258, de 26 de octubre de 2009.
 23. World Medical Association. Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. JAMA. 2013; 310 (20):2191-2194. doi: 10.1001/jama.2013.281053.
 24. Dhai A. There search ethics evolution: from Nuremberg to Helsinki. S AfrMed J. 2014; 104(3):178-80.
 25. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Normas de Buena Práctica Clínica (CPMP/ICH/135/95). Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid, 2008.
 26. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [sede Web]. Madrid: Directrices de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios sobre la nomenclatura de las sustancias activas de los medicamentos en investigación de terapia avanzada que contengan células; 2013 [acceso 03 de agosto de 2017]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/medicamentos/docs/directrices-NSA-invest-terapia-celular.pdf>.
 27. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [sede Web]. Madrid: Guía de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios para la presentación de documentación no clínica para la realización de ensayos clínicos; 2013 [acceso 01 de agosto de 2017]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/medicamentos/docs/guia-presentar-documentacion-no-clinica-EC.pdf>.
 28. American Society of Health-System Pharmacists. ASHP Guidelines for the use of drugs in clinical research. Am J Health-Syst Pharm 1999; 56(4):344-346.
 29. Zon R, Meropol NJ, Catalano RB, Schilsky RL. American Society of Clinical Oncology Statement on Minimum Standards and Exemplary Attributes of Clinical Trial Sites. Journal of Clinical Oncology. 2008; 26 (15):2562-2567. doi: 10.1200/JCO.2007.15.6398.
 30. Moreira Lima Gamboa M, Tesainer Brunetto A, Ferreira Dos Santos ME, Gregianin L. El papel del farmacéutico en los ensayos clínicos. Farm Hosp. 2011; 35(6):341-2. doi: 10.1016/j.farma.2010.10.006.
 31. Gómez BB, Placeres MM, López Y, Domínguez P. Certificación de los procesos de

-
- gestión de muestras en investigación clínica en un servicio de farmacia hospitalario según normativa UNE-ISO-9001:2000. *Med Clin* 2009; 133:479-85. doi:10.1016/j.medcli.2009.09.001.
32. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [sede Web]. Madrid: Guía de normas de correcta fabricación de la Unión Europea. Medicamentos de uso humano y uso veterinario; 2016 [acceso 05 de julio de 2017]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/industria/inspeccionNCF/guiaNCF/home.htm>.
 33. Hematology Oncology Pharmacy Association (HOPA) [sede Web]. Chicago: Investigational Drug Service Best Practice Standards; 2014 [acceso 15 de julio de 2016]. Disponible en <http://www.hoparx.org>.
 34. Arias Fernández L, Bovaira García MJ, Gómez Pérez B, et al. Ensayos clínicos. Procedimientos de Calidad en Farmacia Hospitalaria. Grupo de Ensayos Clínicos de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Astellas Pharma, S.A. 2012.
 35. American Society of Health-System Pharmacists. ASHP Guidelines: Minimum Standard for pharmacies in Hospitals. *Am J Health Syst Pharm*. 2013; 70(18):1619-30. doi: 10.2146/sp130001.
 36. British Oncology Pharmacy Association (BOPA) [sede Web]. UK: Standards for Pharmacy Verification of Prescriptions for Cancer Medicines; 2013 [acceso 25 de junio de 2017]. Disponible en: <http://www.bopawebsite.org/publications/guidelines-standards>.
 37. Pérez Peiró C, Porta Oltra B, Cholvi Llovell M, Jiménez Torres NV. Procedimientos normalizados del Servicio de Farmacia para el desarrollo de los ensayos clínicos. *Farm Hosp*. 2004; 28 (1):36-47.
 38. Pharmacist-prepared dispensing guidelines for drugs used in clinical research. *Am J Health-Syst Pharm*. 2012; 69 (12) 1021-1026. doi: <https://doi.org/10.2146/ajhp110082>.
 39. Using preprinted medication order forms to improve the safety of investigational drug use. *Am J Health-Syst Pharm*. 2006; 63 (11):1022-1028. doi: <https://doi.org/10.2146/ajhp060037>
 40. Dirección General de Cartera Básica de Servicios del Sistema Nacional de Salud y Farmacia, Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos en servicios de farmacia hospitalaria. Madrid; 2014. Disponible en https://www.sefh.es/sefhpdfs/GuiaBPP_JUNIO_2014_VF.pdf.
 41. Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme [sede Web]. Switzerland: Pic/s guide to good practices for the preparation of medicinal products in healthcare

-
- establishments; 2008 [acceso 28 de junio de 2017]. Disponible en: <http://www.picscheme.org>
42. American Society of Health-System Pharmacists [sede Web]. The ASHP Discussion Guide on USP Chapter 797 for compounding sterile preparations. Summary of revisions to USP chapter 797; 2008 [acceso 15 de Julio de 2017]. Disponible en <https://www.ashp.org/Pharmacy-Practice/Policy-Positions-and-Guidelines/Browse-by-Document-Type/Guidelines>.
43. Duke University Medical Center Clinical Trials Unit [sede Web]. Nort Carolina: Clinical Research Site Pharmacy. Policies and Procedures; 2016 [acceso 10 de junio de 2016]. Disponible en: <http://globalhealth.duke.edu/standard-operating-procedures-clinical-trials-sops>.
44. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo (INSHT). Medicamentos peligrosos. Medidas de prevención para su preparación y administración. 2016.
45. Wermeling DP. Clinical research: regulatory issues. *Am J Health Syst Pharm*. 1999 Feb 1;56(3):252-6. PMID: 10030513.
46. National Cancer Institute. NCI guidelines for auditing clinical trials for the NCI National Clinical Trials Network (NCTN). Program, Community Clinical Oncology Program (CCOP)/NCI Community Oncology Research Program (NCROP) and research bases. Washington;2014. Disponible en: https://ctep.cancer.gov/branches/ctmb/clinicaltrials/docs/ctmb_audit_guidelines.pdf
47. U.S. Food and Drug Administration [sede Web]. Inspections, compliance, enforcement, and criminal investigations. Part III—Inspectional; 2014 [acceso 30 de mayo de 2014]. Disponible en: www.fda.gov/ICECI/EnforcementActions/Bioresearchmonitoring/ucm133569.
48. Picaza E, Agustín MJ, Varela I, Serrano N, Navarro H, Idoipe A. Evolución de la actividad del área de ensayos clínicos de un servicio de farmacia durante los años 2002-2006. *Rev OFIL* 2007;17:15-20.
49. Kohn L, Corrigan J, Donaldson M. *To err is human: building a safer health system*. Washington: National Academy Press 2000.
50. Villareal Pérez JZ, Gómez Almaguer D, Bosques Padilla J. Errar es humano. *Medicina Universitaria*; 2011; 13:69-71.
51. ⁵¹ Andueza Granados K, Pascual González P, Valbuena Pascual O, et al. Ensayos Clínicos y errores de medicación. Servicio de Farmacia Universitario Donostia. Presentado en el 57 Congreso de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2012.

-
52. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Iniciativa 2020: líneas estratégicas y objetivos. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2008.
 53. R. Molero, M. Acosta. Planificación y organización de un Servicio de Farmacia. *Farmacia Hospitalaria*; 2012 (1):11. Disponible en: <https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/fhtomo1/cap11.pdf>.
 54. Institute for Safe Medication Practices [sede Web]. Product-related issues make error potential enormous with investigational drugs; 2007 [acceso 10 de diciembre de 2016]. Disponible en: www.ismp.org.
 55. European association of hospital pharmacist. [sede Web]. EAHP statement on clinical trials; 2012 [acceso 15 de octubre de 2016]. Disponible en: <http://statements.eahp.eu>
 56. Elena Villamañán, Alicia Herreroa, Rodolfo Álvarez-Sala. Prescripción electrónica asistida como nueva tecnología para la seguridad del paciente hospitalizado. *Med Clin*. 2011; 136:398-402. doi: 10.1016/j.medcli.2010.02.012.
 57. Grupo de evaluación nuevas tecnologías de la SEFH. Prescripción electrónica asistida (PEA). Madrid; 2006. Disponible en: <https://www.sefh.es/sefhdescargas/archivos/pea.pdf>
 58. British Oncology Pharmacy Association (BOPA) [sede Web]. Standards for Reducing Risks Associated with e-Prescribing Systems for Chemotherapy. 2015 [acceso 20 de junio de 2017]. Disponible en: www.bopawebsite.org.
 59. Instituto para el Uso Seguro de los Medicamentos (ISMP-España). Recomendaciones para el Uso Seguro de los Sistemas Automatizados de Dispensación de Medicamentos. 2011. ISBN: 978-84-938607-2-1
 60. Masini C, Nanni O, Antardi S, et al. Automated preparation of chemotherapy: quality improvement and economic sustainability. *Am J Health Syst Pharm*. 2014; 71(7):579-85.
 61. ⁶¹ Asociación Española de Normalización y Certificación. Normas UNE-EN ISO 14644-1:2016. Salas limpias y locales anexos controlados. Parte 1: Clasificación de la limpieza del aire mediante la concentración de partículas. Madrid: AENOR; 2016
 62. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, Sociedad Española de Calidad Asistencial, Sociedad Española de Directivos de la Salud. Estrategias y herramientas en la implementación de sistemas de calidad en un servicio de Farmacia Hospitalaria [monografía en Internet]. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2014 [acceso 07 de enero de 2016]. Disponible en: <https://www.gestioncalidadfh.com/>

-
63. Rodríguez González, CG. Modelo de Excelencia en la Atención Farmacéutica especializada al paciente crónico en el ámbito hospitalario [tesis doctoral]. Madrid: Universidad Complutense de Madrid; 2015.
 64. Asociación Española de Normalización y Certificación. Norma UNE-EN ISO 9000:2005. Sistema de gestión de la calidad. Fundamentos y vocabulario. Madrid: AENOR; 2005.
 65. Joint Commission International. Estándares para la acreditación de hospitales de la Joint Comission International. USA: Joint Comission Resources; 2014.
 66. Asociación Española para la Calidad [sede Web]. Herramientas AMFE. Madrid; 2017 [accesos 25 de agosto de 2017]. Disponible en: www.aec.es/web/guest/centro-conocimiento/amfe.
 67. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo. Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales España. NTP 679: Análisis modal de fallos y efectos. AMFE. Madrid; 2004. Disponible en: http://www.insht.es/InshtWeb/Contenidos/Documentacion/FichasTecnicas/NTP/Ficheros/601a700/ntp_679.pdf.
 68. Dirección general de protección civil. Métodos cualitativos para el análisis de riesgos. Guía Técnica. Madrid; 1994.
 69. Club Excelencia en Gestión. Modelo EFQM de excelencia. Madrid: Ed. EFQM Publications; 2010.
 70. Lallana Sáinz, E. Aplicación del Modelo EFQM para la mejora continua de la calidad en un Servicio de Farmacia Hospitalaria [tesis doctoral]. Madrid: Universidad Complutense de Madrid; 2017.
 71. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Informe 2015 sobre la situación de los Servicios de Farmacia Hospitalaria en España: infraestructuras, recursos y actividad. 2015. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2016.
 72. Grupo de Ensayos Clínicos de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Encuesta sobre la situación de las Unidades de Ensayos Clínicos de los Servicios de Farmacia de los hospitales españoles. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2010.
 73. Instituto Nacional de Estadística [sede Web]. Madrid: Instituto Nacional de Estadística. 2017 [acceso 05 de agosto de 2017]. Esperanza de vida. Disponible en: www.ine.es
 74. Organización Mundial de la Salud. Informe sobre la situación mundial de las enfermedades no transmisibles 2017. Resumen de orientación: Organización Mundial de la Salud; 2017.

-
75. MaX, Yu H. Global Burden of Cancer. *The Yale Journal of Biology and Medicine*. 2006;79(3-4):85-94.
 76. Organización Mundial de la Salud [sede Web]. Copenhague: Oficina Regional de Europa. Datos y estadísticas; 2017 [acceso el 11 mayo de 2017]. Disponible en: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/noncommunicable-diseases/cancer/data-and-statistics>.
 77. Gregory A, et al. Clinical Cancer Advances 2015: Annual Report on Progress Against Cancer from the American Society of Clinical Oncology. *Journal of Clinical Oncology* 2015 33:7, 786-809.
 78. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Estrategia para el abordaje de la cronicidad en el Sistema Nacional de Salud. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2012.
 79. Organización Mundial de la Salud. Plan de acción mundial para la prevención y el control de las enfermedades no transmisibles 2013-2020. Versión 2013.
 80. OECD Health Statistics [sede Web]. Francia: OECD; 2016 [acceso 05 de agosto de 2017]. Disponible en: <http://www.oecd.org/statistics/>
 81. OECD Data Spain [sede Web]. 2016 [acceso 10 de agosto de 2017]. Disponible en: <https://data.oecd.org/spain.htm>.
 82. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, Subdirección General de Cartera Básica de Servicios del SNS y Fondo de Cohesión. Estadística de Gasto Sanitario Público 2015: Principales resultados. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2015
 83. González López-Valcárcel B. La incorporación de nuevas tecnologías en el Sistema Nacional de Salud. Coste-efectividad y presiones sobre el gasto sanitario. *Presupuesto y gasto público*. 2007;49:87-105.
 84. EAE Business School. 2016. El Gasto farmacéutico en España en 2016[monografía en Internet]. Madrid: correo farmacéutico; 2016 [acceso 07 de enero de 2016]. Disponible en: <http://static.correofarmaceutico.com/docs/2016/09/05/gasto-farmaceutico-2016.pdf>.
 85. López-Bastida J, Oliva J, Antoñanzas F, et al. Propuesta guía para la evaluación económica aplicada a las tecnologías sanitarias. *Gac Sanit*. 2010;24(2):154–70.
 86. Sorenson C, Drummond M, BhuiyanKhan B. Medical technology as a key driver of rising health expenditure: disentangling the relationship *Clinico econ Outcomes Res*. 2013; 5: 223–234. doi: 10.2147/CEOR.S39634.

-
87. García-Altés A. La introducción de tecnologías en los sistemas sanitarios: del dicho al hecho *Gaceta Sanitaria*. 2004. 18,(5), 398-405. doi: 10.1016/S0213-9111(04)71851-8.
 88. M. Brosa, R. Gisbert, J. M. Rodríguez, J. Soto. Principios, métodos y aplicaciones del análisis del impacto presupuestario en el sector sanitario. *Pharmacoeconomics Spanish Research Articles*. 2005;2(2):65-75.
 89. Rico R, Asúa J. Priorización de los temas a evaluar. Vitoria: OSTEBA, Dirección de Ordenación y Evaluación Sanitaria. Departamento de Sanidad del Gobierno Vasco; 1996.
 90. M. Buxton. Implications of the appraisal function of the National Institute for Clinical Excellence (NICE). *Value in Health*. 2001; 4 (3):8-11.
 91. Del Llano-Señarís J. ETTSS y decisiones: ¿Dónde estamos y que camino es previsible?. Fundación Gaspar Gasal. 2014.
 92. Davies E, Littlejohns P. Views of Directors of Public Health about NICE Appraisal Guidance: results of a postal survey. National Institute for Clinical Excellence. *J Public Health Med* 2002;24:319-25.
 93. Siebert M, Clauss LC, Carlisle M, et al. Health technology assessment for medical devices in Europe. What must be considered. *Int J Technol Assess Health Care*, 2002; 18:733-740
 94. C. Mitton, C. Donaldson. Priority setting in healthcare: from research to practice. Conference summary Alberta Heritage Foundation for Medical Research. Edmonton; 2002.
 95. P.A. Singer, D.K. Martín, M. Giacomini, L. Pudrí. Priority setting for new technologies in medicine: qualitative case study. *BMJ*. 2000; 321:1316-1318. doi: 10.1136/bmj.321.7272.1316.
 96. Uecke O, Reszka R, Linke J, Steul M, Posselt T. Clinical Trials: Considerations for researchers and hospital administrators. *Health Care Manage Rev* 2008; 33: 103-12. doi: 10.1097/01.HMR.0000304500.82061.a9.
 97. Chopra SS. Industry Funding of Clinical Trials: Benefitor Bias?. *JAMA*. 2003;290 (1):113-114. doi:10.1001/jama.290.1.113.
 98. Grossi F, Genova C, Gaitan ND, Dal Bello MG, Rijavec E, Barletta G et al. Free drugs in clinicaltrials and their potential cost saving impact on the National Health Service: A retrospective cost analysis in Italy. *Lung Cancer*.
 99. Joanne Lafleur, Linda S. Tyler, Rajiv R. Sharma. Economic benefits of investigational drug services at an academic institution. *Am J Health-Syst Pharm*. 2004; 61:1. doi:10.1079-2082/04/0101-0027\$06.00.

-
100. Krzyzanowska MK, Kaplan R, Sullivan R. How may clinical research improve health care out comes?. *Ann Oncol* (2011) 22 (Suppl_7): vii10-vii15. doi:10.1093/annonc/mdr420.
 101. Clarke M, Loudon K. Effects on patients of their health care practitioner's or institution's participation in clinical trials: a systematic review. *Trials*. 2011;12:16. doi:10.1186/1745-6215-12-16.
 102. Uecke O, Reszka R, Linke J, Steul M, Posselt T. Clinical Trials: Considerations for researchers and hospital administrators. *Health Care Manage Rev* 2008; 33: 103-12. doi:10.1097/01.HMR.0000304500.82061.a9.
 103. *To Err Is Human: Building a Safer Health System*. Washington: Institute of Medicine. National Academics Press; 1999.
 104. Ministerio de Sanidad y Consumo. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud. Mejorando la seguridad del paciente en los hospitales: ideas a la acción [monografía en Internet]; Madrid; 2002 [acceso 12 de agosto de 2017]. Disponible en: http://www.msc.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/docs/Mejorando_Seguridad_Paciente_Hospitales.pdf.
 105. Portal de Salud de la Comunidad de Madrid [sede Web]. Madrid: Servicio Madrileño de Salud, Consejería de Sanidad; 2017 [acceso 10 de julio de 2017]. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Memoria 2015. Disponible en: <http://www.madrid.org/>
 106. Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón [sede Web]. Madrid; 2017 [acceso 16 de junio de 2017]. Disponible en <http://www.iisgm.com/>
 107. Portal de Salud de la Comunidad de Madrid [sede Web]. Madrid: Servicio Madrileño de Salud, Consejería de Sanidad; 2017 [acceso 10 de julio de 2017]. Farmacia Hospitalaria Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Disponible en: <http://www.madrid.org/hospitalgregoriomaranon/farmacia.com/>
 108. Poveda Andrés JL, García Gómez C, Valladolid Walsh A, Garrigues Sebastián M, Rubio Fernández M. Análisis de la evolución de un Servicio de Farmacia a través del sistema de unidades relativas de valor. *Farmacia Hospitalaria*. 2004; 28 (5):321-326.
 109. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Actualización del catálogo de productos y facturación. Madrid: SEFH; 2009. Disponible en: http://sefh.es/bibliotecavirtual/urvs/ACSFH2009_2.pdf.
 110. Grupo de trabajo TECNO. Actualización del Catálogo de Productos y Facturación del Servicio de Farmacia, para optimizar la gestión de los Servicios con un catálogo de productos finales y valor en URV. *Boletín de la Sociedad Española de Farmacia*

-
- Hospitalaria;2009. Disponible en:
<https://www.sefh.es/sefhboletin/vernoticiaboletin.php?id=4271>
111. De Rosier J, Stalhandske E, Bagian JP, Nudell T. Using Health care failure mode and effect análisis: the VA National Center for Patient Safety's prospective risk analysis system. *Jt Comm J Qual Improv.* 2002;28:248-67.
112. Alfaro Lara ER, Sánchez Pozo MI, Desongles Corrales T, Santos Rubio MD. Análisis modal de fallos y efectos aplicado al área de ensayos clínicos. *Revista OFIL.* 2015; 25 (3).
113. Dirección general de protección civil e Higiene en el Trabajo. Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales España. NTP 679: Análisis modal de fallos y efectos. AMFE; 2004. Disponible en:
http://www.insht.es/InshtWeb/Contenidos/Documentacion/FichasTecnicas/NTP/Ficheros/601a700/ntp_679.pdf.
114. National Comprehensive Cancer Network [sede Web]. Fort Washington: The NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. 2015 [acceso 15/01/2015]. Disponible en:
https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp
115. Calvert AH, Newell DR, Gumbrell LA, et al. Carboplatin dosage: prospective evaluation of a simple formula based on renal function. *Journal of Clinical Oncology.* *J Clin Oncol.* 1989;7(11):1748-56. Doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.1989.7.11.1748>
116. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Memoria de actividades 2015. [monografía en Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad, servicios sociales e igualdad; 2015 [acceso 13 de agosto de 2016]. Disponible en <https://www.aemps.gob.es/laAEMPS/memoria/docs/memoria-2015.pdf>
117. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Memoria de actividades 2016. [monografía en Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad, servicios sociales e igualdad; 2016 [acceso 14 de agosto de 2016]. Disponible en:
<https://www.aemps.gob.es/laAEMPS/memoria/docs/memoria-2016.pdf>
118. Institute for Healthcare Improvement. Failure Modes and Effects Analysis (FMEA) tool [monografía en Internet]. [acceso 14 de agosto de 2017]. Disponible en:
<http://www.ihl.org/resources/Pages/Tools/FailureModesandEffectsAnalysisTool.asp>
119. Grupo de evaluación de nuevas tecnologías. AMFE del proceso de administración de medicamentos a pacientes hospitalizados. Jornadas de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Madrid, 2013. Disponible en:
https://www.sefh.es/sefhjornadas/12_3.Curso-TECNO-BCN_AMFE-ADMON_def1.pdf.

-
120. Asociación Española de Normalización y Certificación. Norma UNE-EN ISO 9001:2015. Sistema de gestión de la calidad. Requisitos. Madrid: AENOR; 2015.
 121. Failure mode and effects analysis. A hands-on guide for healthcare facilities. *Health Devices*. 2004 Jul;33(7):233-43.
 122. Institute for Healthcare Improvement [sede Web]. Cambridge: Failure Modes and Effects Analysis (FMEA) Tool. 2017 [acceso 20 de agosto de 2017. Disponible en: <http://www.ihf.org/resources/Pages/Tools/FailureModesandEffectsAnalysisTool.aspx>
 123. De Rosier A, Molina Mendoza P, Joaquin Ruiz Arredondo J, et al. Aplicación del análisis modal de fallos y sus efectos a la fase preanalítica de un laboratorio clínico. *Laboratorio Clínico*. 2010; 3(4). doi: 10.1016/j.labcli.2010.06.005.
 124. Davis NM, Harvey A.K, Whitney Lecture. Initiatives for reducing medications errors: the time is now. *Am J Health Syst Pharm*. 2000; 57:1487-92.
 125. Leape LL, Bates DW, Cullen DJ, et al. Systems analysis of adverse drug events. *JAMA*. 1995; 274:35-43.
 126. Nightingale P.G, Adu D, Richards N.T, Peters M. Implementation of rules based computerized bedside prescribing and administration: interventional study. *BMJ*. 2000; 320 (18): 750-3.
 127. Bermejo Vicedo T, Pérez Menéndez Conde C. Aplicación de las nuevas tecnologías a la farmacia hospitalaria en España. *Farm Hosp*. 2007;31:17-22. Doi: 10.1016/S1130-6343(07)75706-9
 128. Kaushal R, Shojania KG, Bates DW. Effects of computerized physician order entry and clinical decision support systems on medication safety. A systemic Review. *Arch Intern Med*. 2003; 163: 1409-1416. doi: 10.1001/archinte.163.12.1409.
 129. Kaushal R, Shojania KG, Bates DW. Effects of computerized physician order entry and clinical decision support systems on medication safety: a systematic review. *Arch Intern Med*. 2003;163(12):1409-16.
 130. Jiménez Muñoz AB, Muiño Míguez A, Rodríguez Pérez MP, Escribano MD, Durán García ME, Sanjurjo Saez M. Medication error prevalence. *Int J Health Care Qual Assur*. 2010;23(3):328-38.
 131. Jones B, Eliasziw M, Eigel BJ and Syme R. A Comparison of Incremental Costs of Breast Cancer Clinical Trials to Standard of Care. *J Clin Trials*. 2015;5: 216. Doi: 10.4172 / 2167-0870.1000216
 132. Calvín Lamas MM, Ensayos clínicos con medicamentos en el Complejo Hospitalario Universitario A Coruña: características generales, complejidad para el servicio de

-
- farmacia hospitalaria y coste evitado en medicamentos. [tesis doctoral]. A Coruña: Universidade da Coruña; 2015.
- 133.Marnocha RM. Clinical research: Business opportunities for pharmacy-based investigational drug services. *Am J Health-Syst Pharm.* 1999; 56:249-52.
- 134.Lafleur J, Tyler LS, Sharma RR. Economic benefits of investigational drug services at an academic institution. *Am J Health-Syst Pharm.* 2004; 61:27-32
- 135.Uecke O, Reszka R, Linke J, Steul M, Posselt T. Clinical Trials: Considerations for researchers and hospital administrators. *Health Care Manage Rev.* 2008; 33: 103-12. doi: 10.1097/01.HMR.0000304500.82061.a9.
- 136.McDonagh MS, Miller SA, Naden E. Costs and savings of investigational drug services. *Am J Health-Syst-Pharm.* 2000; 57(1): 40-3.
- 137.Bredin C, Eliasziw M, Syme R. Drug cost avoidance resulting from cancer clinical trials. *Contemp Clin Trials.* 2010; 31: 524-29.
- 138.Shen LJ, Chou H, Huang CF, Chou GM, Chan WK, Wu FL. Economic benefits of sponsored clinical trials on pharmaceutical expenditures at a medical center in Taiwan. *Contemp Clin Trials.* 2011; 32(4):485-91. doi: 10.1016/j.cct.2011.04.003
- 139.Marion AC, Petitteau F, Ettienne R. Impact économique de la gestion pharmaceutique des essais cliniques. *J Pharmacie Clinique.* 2001; 20(4):247- 51.4
- 140.Corvaisier S, Ferry S, Rochefort F. Évaluation du coût médicamenteux évité à la gratuité du médicament pour essai clinique. *Therapie.* 2003; 58(4): 353-60.
- 141.Grossi F, Genova C, Gaitan ND, et al. Free drugs in clinical trials and their potential cost saving impact on the National Health Service: A retrospective cost analysis in Italy. *Lung Cancer.* 2013; 81: 236-40. doi: 10.1016/j.lungcan.2013.03.021
- 142.Calvin-Lamas M, et al. Drug Cost Avoidance in Prostate Cancer Clinical Trials. *ActasUrol Esp.* 2015; 39 (9): 553-557. doi: 10.1016/j.acuro.2015.05.002