

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**FACULTAD DE FARMACIA**  
**Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica I**



**Aportación del farmacéutico a la investigación clínica**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR  
PRESENTADA POR**

**Alicia Quevedo de Torres**

**Directora**

**María Esther Alegre Pérez**

**Madrid 2005**

**ISBN: 978-84-8466-914-2**

**© Alicia Quevedo de Torres, 1996**

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE FARMACIA  
DEPARTAMENTO DE FARMACIA Y TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA

**APORTACIÓN DEL FARMACÉUTICO A LA  
INVESTIGACIÓN CLÍNICA**

Memoria presentada por Alicia  
Quevedo para optar al grado de  
Doctora en Farmacia.

Alicia Quevedo  
Madrid, 1995

## AGRADECIMIENTOS

A los que inicialmente contribuyeron al diseño del cuestionario, a Elvira

A los farmacéuticos de los SF y a los profesionales de las compañías farmacéuticas que han participado anónimamente en la cumplimentación de los cuestionarios

A mis compañeros del departamento, por su gran disponibilidad y especialmente a Carlos por su dedicación en la realización del análisis estadístico

A Zeneca por los medios facilitados

A la Doctora M<sup>a</sup> Ester Alegre, directora de esta tesis, por su constante ayuda y estímulo a lo largo de estos años

Al Profesor D. Jose Luis Lastres, Director del Departamento, por acogerme en su seno

A Alberto por la inestimable colaboración prestada, ayudándome con sus conocimientos técnicos y aportando valiosos comentarios

A mi marido por estar siempre cerca, animarme y escucharme

A mis hijos, Guillermo y Celia

# ÍNDICE

	<b>Pág.</b>
<b>I INTRODUCCIÓN</b> -----	1
<i>Bibliografía</i> -----	9
<b>II OBJETIVOS</b> -----	10
<b>III MATERIAL Y MÉTODOS</b> -----	11
<b>IV APROXIMACIÓN LEGISLATIVA</b> -----	20
1. APLICACIÓN PRÁCTICA -----	62
1.1 Áreas de conflicto entre la industria y la farmacia hospitalaria -----	64
1.2 Áreas de colaboración de la industria y la farmacia hospitalaria -----	65
<i>Bibliografía</i> -----	78
<b>V RESULTADOS DEL CUESTIONARIO DE LOS SERVICIOS DE FARMACIA</b> -----	82
<b>VI RESULTADOS DEL CUESTIONARIO DE LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA</b> -----	126
<b>VII DISCUSIÓN</b> -----	140
1. PROCEDIMIENTOS DE TRABAJO -----	142
2. INTERÉS MOSTRADO EN LOS EC -----	146
3. EVOLUCIÓN -----	150
4. EXIGENCIAS LEGALES -----	157
<i>Bibliografía</i> -----	160
<b>CONCLUSIONES</b> -----	161
<b>APÉNDICE I: ABREVIATURAS</b>	
<b>APÉNDICE II: CUESTIONARIO DEL SERVICIO DE FARMACIA</b>	
<b>APÉNDICE III: CUESTIONARIO DE LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA</b>	

## I. INTRODUCCIÓN

Para poder conocer las propiedades de un fármaco es necesaria la investigación que comienza experimentando en animales para proceder posteriormente a la realización de pruebas clínicas en humanos.

Estas últimas son imprescindibles, ya que muchos fármacos presentan un comportamiento distinto en los animales que en las personas. Ello justifica la existencia del ensayo clínico (EC), que establecerá mediante sus resultados qué medicamentos son seguros y eficaces para ser comercializados y puestos a disposición de la Medicina.

Sin embargo no se puede establecer una garantía absoluta para un medicamento comercializado cuando se va a poner a disposición de cualquier individuo que lo requiera, ya que pueden surgir con el uso algunos problemas que no se habían manifestado anteriormente. Esto se confirma con la retirada del mercado de fármacos que habían sido autorizados teniendo en cuenta la documentación que les avalaba (entre la que se incluía los EC de fases I, II y III)<sup>1</sup> (1) o que habían tenido problemas que condujeron a la limitación de su uso<sup>2</sup> (2,3).

Por ello es imprescindible hacer un seguimiento de todos los fármacos comercializados mediante los ensayos clínicos de fase IV que recogen datos de muchos pacientes y aportan información muy valiosa sobre todo a efectos de seguridad del fármaco.

Para evitar que se enmascare la realización de los EC buscando intereses ajenos al individuo que participa en los mismos, se elaboraron una serie de códigos éticos internacionales (declaración de Helsinki, código de Nuremberg) y normas legales, que sirven de guía en la actualidad a los investigadores para conducir los EC de la forma más adecuada.

---

<sup>1</sup> Droxicam (laboratorios Esteve)

<sup>2</sup> Halción (laboratorios Upjohn) a dosis altas

Bi-lipanol (laboratorios Sanofi)

Augmentine iv (laboratorios Beecham) en Grecia

Un estudio publicado en 1987 (4), en el que intervenían 94 profesionales de nueve países distintos con una actividad relacionada con los EC, concluye que en más del 90% de los casos se muestran los EC como imprescindibles para avanzar en el diagnóstico y la terapéutica médica, y que la alternativa basada en la incertidumbre es mucho peor. Asimismo, este elevado porcentaje de respuesta afirma que el público debe conocer que gran parte del progreso de la Medicina se apoya en los EC:

" A la luz de estos datos, queda claramente establecido que todo juicio ético sobre los EC debe ser realizado en el conocimiento de que son algo estrictamente necesario" (5).

Las consideraciones éticas son un equilibrio entre los intereses del individuo y de las comunidades, lo que es importante en los EC (6). Este equilibrio también afecta a la ley, aunque no siempre ética y ley siguen el mismo camino. Algunos principios van en contra de la primera pero no son ilegales, mientras que otros son éticos pero no legales. En general, lo que prevalece es que la ley refuerza los principios éticos.

Los conceptos modernos de ética y legislación empezaron después de la II Guerra Mundial, cuando se dieron a conocer las atrocidades realizadas por los médicos nazis.

Con el fin de que nada semejante pudiese volver a ocurrir, es conveniente que todo profesional que trabaje con los EC conozca el marco ético y legal de su trabajo (7):

"la ética comprende los valores morales de la conducta humana, así como las normas y principios que la rigen. Por tanto la ética proporciona los estándares en los que las normas legales se apoyan".

Un artículo publicado en 1991 (8), en el que se planteaba la ética de los EC, concluía que un EC aleatorizado siempre que estuviese bien realizado, es decir con el consentimiento informado, un equipo clínico, diseño correcto y que respondiese a las preguntas planteadas inicialmente, protegería a los médicos y a sus pacientes de terapias que fueran ineficaces o tóxicas.

Contrariamente a la creencia habitual de que los pacientes son tratados como conejillos de indias cuando intervienen en investigación clínica (es el caso de los EC), los participantes son controlados mucho más exhaustivamente y por ello, aparentemente, no están involucrados en casos de negligencia médica.

Aparte de ello, los códigos éticos y las normas legales, no sólo requieren una justificación de los posibles riesgos para conseguir el beneficio deseado, sino que además precisan que estos riesgos sean los mínimos (9).

En el artículo 2 del título I del Real Decreto (RD) 561/1993, de 16 de abril (10), se hace referencia a la definición de EC como

" toda evaluación experimental de una sustancia o medicamento, a través de su aplicación a seres humanos, orientada hacia alguno de estos fines:

- a) Poner de manifiesto sus efectos farmacodinámicos o recoger datos referentes a su absorción, distribución, metabolismo y excreción en el organismo humano.
- b) Establecer su eficacia para una indicación terapéutica, profiláctica o diagnóstica determinada.
- c) Conocer el perfil de sus reacciones adversas y establecer su seguridad"

El punto 2 de este artículo expone que para que un estudio se considere evaluación experimental, los sujetos deberán ser asignados a los distintos grupos terapéuticos de forma aleatoria, o bien condicionar el proceso de prescripción habitual.

Con respecto a la sustancia objeto de EC, el punto 3 indica que se debe utilizar una sustancia no autorizada como especialidad farmacéutica, o esta última en condiciones de uso distinto de las autorizadas.

El punto 4 completa la definición de EC, al especificar que no se considera como tal la administración de la sustancia o medicamento a un sólo paciente en el ámbito de la práctica médica habitual, con el único propósito de conseguir un beneficio para el mismo.

Sin embargo, el EC no es algo que se define por primera vez en estos tiempos.

La historia del EC se remonta a los *egipcios* (11). Así en Babilonia era costumbre mostrar públicamente la enfermedad, para que los transeúntes que pasaran por ahí aconsejasen sobre la terapia más indicada a través de sus conocimientos individuales.

*Avicena* (980-1037), en su Canon enciclopédico, daba unas reglas que señalaban un moderno acercamiento al decir que "la experimentación se debe hacer con el cuerpo humano, ya que las pruebas realizadas con el medicamento en leones o caballos no prueban su efecto en el hombre". Sin embargo, no se ha encontrado ningún registro documentado de la aplicación de ello.

*Paracelso* (1493-1541) determinaba que la práctica no debería de estar basada en una teoría especulativa; la teoría debía derivarse de la práctica. La experiencia era el juicio. Al igual que en el caso anterior, no se encuentra disponible documentación relativa al método utilizado.

Entretanto *Leonardo da Vinci* (1451-1519) desarrollaba la teoría y práctica del experimento científico:

"antes de proceder, deberé de probar el experimento, ya que mi intención es recurrir a la experiencia primero y entonces, razonar por qué dicha experiencia funciona de esta manera."

*Ambroise Paré* (1510-1590) tuvo un papel importante en los EC porque fue el pionero en documentarlos.

*Maitland* (1668-1748) y *lady Mary Wortley-Montague* introdujeron un EC basado en la inoculación preventiva del virus de la viruela. Sin embargo, el estudio sirvió para probar la seguridad del procedimiento más que para probar su eficacia.

En el siglo XVIII se empezaron a aplicar a la terapéutica los nuevos avances científicos.

*Lind* (1753) planificó un ensayo comparativo entre los tratamientos más prometedores para el escorbuto (12):

"los casos fueron tan parecidos como pude conseguir... estaban juntos en un mismo lugar...y tenían una dieta común".

Únicamente los dos pacientes (de los doce que participaban en el estudio) que recibieron naranjas y limones diariamente, se curaron. Sin embargo, Lind siguió indicando aire puro como terapia de primera línea en el tratamiento y frutas y vegetales como recomendación.

Pasaron casi 50 años hasta que la Marina Británica suministró naranjas y limones a los tripulantes de sus barcos, confirmando el retraso en la aplicación de los resultados en la práctica médica habitual de entonces, y que todavía en la actualidad se sigue produciendo.

Muchos de los experimentos médicos anteriores al siglo XX no apreciaban la existencia de un método científico, tal y como lo demostraba un experimento realizado por *Rush* (1794) en el que se recomendaba la sangría como tratamiento para la fiebre amarilla. En sus conclusiones escribía que de cien pacientes tratados por este método, no había perdido ninguno.

La gran mayoría de los experimentadores de esta época seguían esta misma línea, aunque había algunos que sí se planteaban la necesidad de ensayos objetivos y válidos estadísticamente.

En el siglo XIX se vivió un gran avance en los EC con el desarrollo del análisis estadístico. *Louis* (1834) discutió la necesidad de observar los resultados del paciente, el conocimiento del progreso natural de controles no tratados, la definición exacta de la enfermedad y la observación detallada de las desviaciones del tratamiento.

La influencia de *Louis* fue estimulante, pero estaba más orientada a lo negativo que a lo positivo al exponer las limitaciones de la terapia establecida en vez de demostrar las ventajas de la terapia nueva (13).

*Magendie* (1783-1855) desarrolló una investigación farmacológica basada en pruebas en animales, que aunque puede ser un requisito previo esencial en los EC, no puede sustituir a estos.

*Barlett* (1804-1855) estableció que en las investigaciones hay que tener en cuenta los distintos factores que pueden afectar a la experimentación, de forma que ésta se haga siempre bajo las mismas o similares circunstancias.

*Sutton* (1865) demostró la variación natural en el proceso de la enfermedad y la tendencia a la curación espontánea en algunos casos. Su experimento, en el que veinte pacientes con fiebre reumática recibían agua mentolada, podría considerarse el primero con el uso de placebo.

En este siglo el gran avance lo suponen los anestésicos generales, cuya eficacia fue tan evidente que no necesitaba de grupos control. El riesgo de ello, era que se podían establecer como efectivos procedimientos investigados con unas técnicas muy precarias.

Siguiendo esta pauta, *Lister* (1870) realizó un estudio en el que concluía que la mortalidad era del 43% en los casos de amputaciones frente a un 15% en los casos tratados con un método antiséptico. Lo que sí aclaraba en sus estudios, es que la muestra era pequeña para llegar a una respuesta estadística satisfactoria.

*Bull* (1959) comentó acerca de los beneficios en la realización de EC comparativos; *Fibiger* (1898) estableció la importancia de la asignación alternativa, indicando en sus ensayos para los casos de difteria con suero, que los ensayos no controlados tenían un valor poco preciso.

*Greenwood y Yule* (1915) establecieron en sus estudios contra el tifus y el cólera que la asignación aleatoria era necesaria para generar grupos de tratamiento adecuados.

*Ferguson y col.* (1927) fueron los primeros en introducir el ciego en estudios de vacunas para el resfriado común.

El primer EC que utilizó una forma de asignación aleatoria fue reportado por *Anderson y col.* en 1931. Para ello, se echó a cara o cruz el que cada paciente perteneciese a un grupo u otro (con o sin tratamiento con sanocristina) de los que se habían establecido en este estudio para la tuberculosis.

Después de 1935 se hicieron más EC que todos los realizados anteriormente. En la década de los 30 se hizo un programa de investigación en EC con fármacos para la malaria y con las sulfonamidas, que tuvieron una repercusión muy beneficiosa para comprender la prevención y tratamiento de la enfermedad.

Fueron de importancia los EC realizados por *Colebrook y Purdie* (1937) para el tratamiento de la fiebre puerperal y los de *Evans y Gaisford* (1938) en pacientes con neumonía.

El primer EC en el que se usó grupo control lo realizaron *Diehl y col.* en 1938 con vacunas para la gripe.

El descubrimiento de las penicilinas, que constituyó el gran avance del siglo XX, fue corroborado por estudios clínicos que en principio, debido a la gran eficacia que presentaban en enfermos graves, estaban destinados a un tipo de pacientes muy selectivos, lo que suponía unos resultados ya sesgados por este tipo de diferenciación (*Abraham y col.*, 1941). Sin embargo, este sesgo fue eliminado posteriormente con la realización de EC en los que se aplicaba indistintamente el tratamiento a cualquier enfermo, independientemente de su gravedad (*Harrison y col.*, 1949).

A raíz de ello, se pudo establecer claramente la eficacia de la penicilina para distintas enfermedades.

Combinando los conocimientos hasta este momento recogidos, el EC que introdujo un grupo control con una asignación aleatoria apropiada, fue el que se realizó con la estreptomocina y reposo en cama o sólo reposo en cama (*Research Council*, 1948).

Otro estudio semejante en el que se utilizaba placebo como control en doble ciego, fue el que se llevó a cabo con medicamentos antihistamínicos para el tratamiento del resfriado común. Los resultados obtenidos a través de la opinión de los propios pacientes, mostraron casi el mismo porcentaje de curación en ambos grupos.

*Sir Austin Bradford Hill* (1950) tuvo mucho que ver en el desarrollo de los EC, ya que editó numerosos artículos en los que explicaba cómo conducir un EC.

Entre las causas que hicieron que no se estableciesen las bases de los EC hasta este año, *Bull* (1959) citó una serie de factores entre los que se contaban una gran reverencia hacia la autoridad, relación distante entre el médico y el paciente, falta de documentación recogida y publicada (hasta hace relativamente poco tiempo), falta de material para la investigación, polifarmacia y fundamentalmente falta de terapias activas.

Cada vez adquirió mayor importancia la presencia de controles adecuados en los EC, así como el desarrollo de métodos estadísticos que todavía están en espera de ser totalmente adaptados a los EC.

La presencia de estos controles, está representada por el entorno legislativo de cada país.

La tesis "Aspectos legislativos de los ensayos clínicos en la Comunidad Europea (C.E.)"<sup>3</sup> realizada en el departamento recoge la legislación de los EC, pero lo que se ha querido transmitir a través de este trabajo es la práctica diaria del EC, es decir, las necesidades legisladas o no de cada participante en el mismo.

Por eso al hacer la estructuración, se describe un marco legislativo en el que se recoge el RD de 1993 y se hace un estudio comparativo con las normas legales anteriores (14), incluyéndose tanto la normativa española como la de la CEE y aportando a todo ello comentarios propios.

La elaboración de unos cuestionarios, la recogida de éstos cumplimentados, y la interpretación posterior de los datos por un método estadístico, nos ayudará a conocer el papel en los EC de uno de sus principales protagonistas: el farmacéutico.

Así pues, a través de las respuestas se podrán establecer unas conclusiones que se expondrán en este trabajo.

---

<sup>3</sup> ANTOLÍN S.C.Tesis doctoral inédita, Marzo 1993

## BIBLIOGRAFÍA

- (1) SCRIP nº 1986/87. December 23rd/27th, 1994
- (2) BRAHAMS D. Triazolam suspended. **Lancet 1991 Oct 12;338 (8772): 938**
- (3) SCRIP nº 2005. March 7th 1995
- (4) The journal of International Medical Research, 1987; 15:2-22
- (5) DIRECCION GENERAL DE FARMACIA Y PRODUCTOS SANITARIOS. Ensayos Clínicos en España (1982-1988). Monografías técnicas. **Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid, 1990**
- (6) HARRIS, E.L., FITZGERALD, J.D. The principles and practice of clinical trials. **Editorial E. & S. LIVINGSTONE. Edimburgh and London, 1970**
- (7) LAURENCE, D.R. Ethics and law in clinical pharmacology. **Br.J.Clin.Pharmacol. 27:715-722 (Jun) 1989.**
- (8) PASSAMANI, E. Clinical trials- Are they ethical? **N. Engl.J.Med. 324:1589-1592 (May 30) 1991.**
- (9) LEVINE, R.J., HOLDER A.R. Legal and ethical problems in clinical research. **Clin. Research Practices & Drug Reg. Affairs, 7(6), 315-370 (1989).**
- (10) **Real Decreto 561/1993, de 16 de abril**, por el que se establecen los requisitos para la realización de ensayos clínicos con medicamentos. (BOE del 13 de mayo de 1993, nº114, fascículo primero).
- (11) BULL, J.P. The historical development of clinical therapeutic trials (1959). Birmingham.
- (12) POCOCK, STUART J. Clinical trials. A practical approach (1987). **Ed. John Wiley & Sons. Gran Bretaña.**
- (13) SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACIA HOSPITALARIA. Historia de los ensayos clínicos. Jornadas de actualización sobre los ensayos clínicos (1989). **Ed. Laboratorios Upjohn.**
- (14) FARMAINDUSTRIA. La industria farmacéutica y la C.E. (1986)

## II. OBJETIVOS

La evolución de los EC ha resultado evidente a lo largo de la historia. Es éste uno de los campos que está alcanzando una gran relevancia, contribuyendo a ello la importante labor investigadora desarrollada por la industria farmacéutica.

Inicialmente en los EC sólo intervenían promotor, investigador y Autoridades Sanitarias. La legislación española obligaba a la participación de los SF en todo lo relacionado con la dispensación y devolución del fármaco.

Dada la sobrecarga de trabajo adicional que ello suponía para el farmacéutico de hospital, éste prefería ignorar sus obligaciones legales para dedicarse a otras funciones dentro del SF.

Además los investigadores y los promotores por lo general, no tenían en cuenta al farmacéutico para la puesta en marcha y evolución de los proyectos.

En los últimos años, los SF han intervenido cada vez más en los EC, involucrándose en tareas mencionadas relativas al medicamento así como en otras no tan conocidas.

El objetivo principal de este trabajo es analizar la contribución en España de los SF en materia de EC estudiando sus funciones y profundizando en los procedimientos seguidos. Para ello se elaboró un cuestionario que cumplimentaron los farmacéuticos.

Como objetivos secundarios se estudiarán:

- comparar la opinión dada por el farmacéutico con la de los que cumplimentaron un *segundo cuestionario*, y que son miembros de departamentos de investigación de diferentes laboratorios farmacéuticos, para aproximarnos así más a la realidad
- comprobar si la infraestructura de los SF ha cambiado recientemente, deduciendo a través de los resultados de los cuestionarios si los farmacéuticos de hospital desempeñan un papel como intermediarios obligados por la normativa vigente o tienen un desarrollo de sus funciones por encima de lo que determinan sus responsabilidades.

### **III. MATERIAL Y MÉTODOS**

#### **Diseño**

##### *1. Cuestionario del Servicio de Farmacia*

El cuestionario se elaboró siguiendo las pautas marcadas por el RD 561/1993 por el que se establecen los requisitos para la realización de EC con medicamentos.

En su diseño intervino un psicoanalista que contribuyó en la formulación de las preguntas para evitar el carácter subjetivo del encuestador, que de otra forma hubiera podido interferir en las respuestas.

Cada pregunta iba acompañada de varias opciones para que el encuestado escogiese una respuesta, dando la posibilidad de añadir comentarios cuando se requiriese.

Para asegurar que las preguntas se formularan sin dar lugar a distintas interpretaciones, que fueran fácilmente comprensibles y con un enfoque adecuado, se escogieron cinco hospitales piloto. En ellos el cuestionario fue leído por el encuestador y el encuestado simultáneamente, siendo éste último en cualquiera de los casos el que daba la respuesta.

Una vez comprobado que no había ambigüedades en la interpretación, se procedió a la entrega de los cuestionarios por varias vías que se explican en el apartado "entrega de los cuestionarios".

##### *2. Cuestionario de la Industria Farmacéutica*

El cuestionario consta de dos partes claramente diferenciadas.

Una de ellas, que corresponde a la primera cara, recoge los datos de la industria farmacéutica sobre los EC realizados anualmente, así como información de los SF de los hospitales con los que trabajan.

Algunas de las preguntas eran una repetición de lo que se había preguntado anteriormente en el cuestionario de los SF, con el fin de comparar la opinión del farmacéutico con la de los miembros de los Departamentos de Investigación de Compañías farmacéuticas.

La segunda parte, que corresponde al reverso de la hoja, consiste en una serie de preguntas que recogen la opinión de determinados aspectos del EC y la contribución a ellos por los SF.

El cuestionario se diseñó con preguntas concretas y directas para conseguir reducir el espacio físico a una hoja y así facilitar la cumplimentación a los miembros de los Departamentos de Investigación a los que fue destinado.

Finalmente y para comprobar que el cuestionario era fácilmente legible y claro, fue revisado por tres personas que desempeñaban cargos de relevancia en la industria.

## **Entrega de los cuestionarios**

### *1. Cuestionario del Servicio de Farmacia*

A través de la Subdirección General de Evaluación de Medicamentos, se obtuvo un listado de todos los centros sanitarios españoles, que con fecha de Octubre de 1992, tenían un CEC acreditado para la aprobación/denegación de EC.

El listado recogía 113 centros; a 30 de ellos se envió una carta en la que se solicitaba la cumplimentación del cuestionario, explicando cómo iba a ser utilizado, el objetivo del mismo y agradeciendo su colaboración.

En otros 62 centros se hizo entrega personal al farmacéutico encargado de los EC en el SF, ya que se suponía que era el más capacitado para facilitar la información solicitada. En la mayoría de los casos si las figuras del farmacéutico responsable de los EC y el Jefe del SF no coincidían, éste último corroboraba la información facilitada y su utilización, que comprobaba que iba a ser confidencial.

A los 21 centros restantes no se les envió el cuestionario, ya que al ser muy pequeños se presumía que, o no realizaban EC o que si los hacían contarían con una infraestructura muy

reducida para conducirlos, por lo que sus respuestas no se podrían considerar significativamente valorables frente al resto de los hospitales.

## *2. Cuestionario de la Industria farmacéutica*

El procedimiento de entrega de este cuestionario fue similar al anterior.

Se seleccionaron 15 compañías farmacéuticas tanto nacionales como multinacionales, aunque la proporción de estas últimas fue mayor por ser también mayor el número de EC que realizaban anualmente. Se redactó una carta dirigida al director médico solicitando su colaboración para completar el cuestionario por él y/o algún otro miembro del Departamento relacionado con los EC intentando recoger la opinión de distintos cargos dentro de este campo.

La carta y el cuestionario iban acompañados de un sobre franqueado y con la dirección del remitente para facilitar y asegurar la recepción de la información.

En algunos casos recibieron el cuestionario en mano gracias a la colaboración de personas conocidas.

### **Procedimiento de recogida de las respuestas**

#### *1. Cuestionario del Servicio de Farmacia*

El tiempo empleado en la cumplimentación del cuestionario varió de unos a otros.

De los hospitales en los que se hizo entrega en mano, una minoría lo cumplimentó en ese momento o a lo largo de ese día.

El resto prefirió enviarlo por fax o por correo aunque en general se requirió bastante esfuerzo para conseguirlos, ya que se precisó de una segunda entrega e incluso a veces una tercera, aduciéndose en este caso por parte del personal del centro olvido o pérdida.

Algunos cuestionarios no fueron devueltos a pesar de haberlos entregado en repetidas ocasiones, dando como razón que tenían una sobrecarga de trabajo en el SF en ese momento.

Todos los cuestionarios enviados por correo iban acompañados de un sobre franqueado con los datos del remitente escritos para facilitar la devolución del cuestionario cumplimentado.

A pesar de estas facilidades el porcentaje de respuestas fue bajo, lo que indica una falta de cooperación por parte de los SF en aspectos de directo interés para el farmacéutico.

Un hecho a destacar es la gran colaboración mostrada por los SF de Cataluña, cuyo nivel de respuesta fue muy superior al resto de las regiones españolas.

### **Centros implicados**

A continuación se expone una relación de todos los centros a los que se envió el cuestionario:

Complejo Sanitario Virgen del Lluch (Son Dureta). Palma de Mallorca\*

Policlínica Miramar. Palma de Mallorca.

Hospital Nuestra Señora de la Candelaria. Santa Cruz de Tenerife.

Hospital Nuestra Señora del Pino. Las Palmas de Gran Canaria\*.

Hospital Universitario de Canarias. Tenerife.

Hospital Marqués de Valdecilla. Santander.

Hospital General. Albacete.

Hospital General y Docente de la Seguridad Social. Guadalajara.

Complejo Hospitalario. Toledo\*.

Hospital Nuestra Señora de Sonsoles. Ávila.

Hospital General Yagüe. Burgos\*.

Complejo Hospitalario. Salamanca.

Hospital Clínico Universitario. Valladolid.

Hospital del Río Hortega. Valladolid\*.

Hospital Virgen de la Concha. Zamora\*.

Ciudad Sanitaria Vall d'Hebrón Residencia General. Barcelona\*.

Hospital Malaties Reumatiques. Barcelona\*.  
Hospital Clínico Provincial. Barcelona\*.  
Hospital General Nuestra Señora del Mar. Barcelona.  
Hospital de Santa Cruz y San Pablo. Barcelona.  
Instituto Fundación Puigvert. Barcelona.  
Hospital de la Cruz Roja. Barcelona\*.  
Centro de Investigaciones Clínicas Dr. Esteve. Barcelona.  
Quinta Salud La Alianza. Barcelona.  
Centro Médico Delfos, S.A. Barcelona.  
Instituto Policlínico Platón. Barcelona\*.  
Instituto Dexeus S.A. Barcelona.  
Clínica Tres Torres. Barcelona.  
Centro de Oftalmología Barraquer. Barcelona.  
Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona (Barcelona)\*.  
Hospital de San Juan de Dios. Esplugues de Llobregat (Barcelona).  
Hospital General. Granollers (Barcelona).  
Hospital de Bellvitge. Hospitalet de Llobregat (Barcelona)\*.  
Facultad de Odontología. Universidad de Barcelona.  
Hospital de la Cruz Roja. Hospitalet de Llobregat (Barcelona)\*.  
Hospital General. Manresa (Barcelona)\*  
Centre Hospitalari Unitat Coronaria. Manresa (Barcelona).  
Instituto Psiquiátrico Nuestra Señora de los Dolores. Sant Boi de Llobregat (Barcelona).  
Hospital General de Cataluña. Sant Cugat del Vallés (Barcelona).  
Mutua Penedés. Vilafranca del Penedés (Barcelona).  
Hospital Viladecans (Barcelona)\*.  
Hospital General de Vic. Vic (Barcelona).  
Hospital Santa Caterina. Gerona\*.  
Hospital de la Seguridad Social Joan XXIII. (Tarragona)\*.  
Hospital Sant Joan. Reus (Tarragona)\*.  
Hospital Clínico Universitario (Valencia)\*  
Hospital Virgen de los Lirios. Alcoy (Alicante).  
Hospital General de la Seguridad Social de Elche. Elche (Alicante)\*.  
Hospital General de la Seguridad Social de Elda. Elda (Alicante).  
Ciudad Sanitaria La Fe. Valencia\*.  
Hospital Arnau Villanova. Valencia.

Hospital Dr. Peset. Valencia.  
Instituto Valenciano de Oncología. Valencia.  
Hospital de la Seguridad Social Port de Sagunt. Valencia.  
Hospital Infanta Cristina. Badajoz\*.  
Hospital Juan Canalejo. La Coruña.  
Complejo Hospitalario Arquitecto Narcide-Novos. El Ferrol (La Coruña).  
Hospital General de Galicia. Santiago de Compostela (La Coruña).  
Instituto para enfermedades del Sistema Nervioso. La Coruña.  
Hospital Xeral. Vigo (Pontevedra).  
Policlínico. Vigo (Pontevedra)\*.  
Ciudad Sanitaria La Paz. Madrid\*.  
Hospital Clínico Universitario San Carlos. Madrid\*.  
Hospital 12 de Octubre. Madrid\*.  
Hospital Virgen de la Torre. Madrid.  
Hospital del Niño Jesús. Madrid\*.  
Hospital Provincial Gregorio Marañón. Madrid\*.  
Hospital de la Princesa. Madrid.  
Instituto de Cardiología. Madrid.  
Centro de Investigación Clínica y Medicina Preventiva. Madrid.  
Hospital Santa Cristina. Madrid.  
Clínica de Nuestra Señora de la Concepción. Madrid.  
Hospital Instituto San José. Madrid.  
Hospital Universitario. Getafe (Madrid).  
Centro de Rehabilitación Mapfre. Majadahonda (Madrid).  
Hospital Militar Gómez Ulla. Madrid.  
Hospital del Aire. Madrid\*.  
Hospital de la Seguridad Social Alcalá de Henares (Madrid).  
Hospital Severo Ochoa. Leganés (Madrid)\*.  
Facultad de Odontología. Madrid.  
Hospital Puerta de Hierro. Madrid\*.  
Hospital Carlos III. Madrid  
Hospital Virgen de la Arrixaca. Murcia.  
Hospital General. Murcia.  
Hospital Santa María del Rosell. Cartagena (Murcia).  
Hospital Clínico. Zaragoza\*.

Hospital Miguel Servet. Zaragoza\* .  
Hospital General de Navarra. Pamplona (Navarra).  
Clínica Universitaria de Navarra. Pamplona (Navarra)\* .  
C.I.F.A. Pamplona (Navarra).  
Hospital Txagorritxu. Vitoria.  
Hospital Santiago Apostol. Vitoria (Álava).  
Hospital Nuestra Señora de Aránzazu. San Sebastián (Guipúzcoa).  
Hospital Civil de Basurto. Bilbao (Vizcaya).  
Hospital de Galdakano. Galdácano (Vizcaya)\* .  
Hospital de la Seguridad Social San Millán. Logroño.  
Hospital Carlos Haya. Málaga\* .  
Hospital Virgen de la Macarena. Sevilla\* .  
Hospital Virgen de las Nieves. Granada\* .

Se recogieron un total de 42 respuestas.

Los 40 cuestionarios señalados con un asterisco, fueron identificados por el nombre escrito en el encabezamiento del cuestionario y en algunos casos en los que éste se omitía, a través del matasellos del sobre.

Los 2 cuestionarios restantes no pudieron ser identificados, ya que no llevaban el nombre del hospital en el encabezamiento y el matasellos no aclaraba su procedencia.

## *2. Cuestionario de la industria farmacéutica*

Las respuestas se recibieron por carta o en mano a través de personas conocidas.

### **Compañías Farmacéuticas seleccionadas**

Para el envío de estos cuestionarios, se procedió a la selección de los laboratorios farmacéuticos más relevantes a nivel nacional e internacional. Los laboratorios pequeños no se escogieron porque para la realización de EC se requiere una planta de investigación clínica con unos recursos de los que ellos no disponen.

Además de este requisito se tomó otro criterio para completar la selección, basado en las publicaciones científicas de EC en revistas de interés.

Otra referencia utilizada fue el periódico "Diario Médico" que se circula semanalmente y que transmite información de interés para la industria. En él se expresa la opinión de personas que forman parte de Departamentos Médicos lo que indica, por una parte que existe una infraestructura para la realización de EC y por otra el tipo de actividad desarrollan.

He aquí un listado de los laboratorios a los que se envió el cuestionario:

Laboratorios ABBOT. Madrid\*.  
Laboratorios ASTA MEDICA. Madrid.  
Laboratorios BAYER. Barcelona\*.  
Laboratorios CUSI. Barcelona\*.  
Laboratorios DR ESTEVE. Barcelona\*.  
Laboratorios FUNK. Madrid.  
Laboratorios GLAXO. Tres Cantos (Madrid)  
Laboratorios MARION MERREL DOW. Madrid.  
Laboratorios MERCK SHARP DOHME. Madrid\*.  
Laboratorios PARKE DAVIS. Barcelona.  
Laboratorios RHONE POULENC RHORER. Alcorcón (Madrid)\*  
Laboratorios ROCHE. Madrid\*  
Laboratorios SHERING PLOUGH. Madrid.  
Laboratorios SKB. Madrid\*.  
Laboratorios ZENECA-Farma. Madrid\*.

Al igual que en el caso anterior, se recibió respuesta de los laboratorios marcados con un asterisco (\*).

Las fechas de envío/recogida de los cuestionarios están comprendidas en el período de 1993 a 1994. De ahí que en algunas ocasiones se haga referencia al CEC y en otras al CEIC, puesto que esta época fue la de la transición en los comités de EC.

## **Métodos usados para el análisis estadístico**

Para la introducción de todos los datos recibidos, se han creado dos bases de datos (una para cada cuestionario) en el programa R-SIGMA BABEL, procediendo posteriormente a su análisis estadístico.

En primer lugar se ha hecho un análisis de la muestra que se tiene para ver si cumplen el principio de la normalidad (distribución gaussiana) o no, y en función de ello aplicar pruebas paramétricas o no paramétricas respectivamente. En algunos casos siendo variables de distribución no gaussiana, se han aplicado pruebas paramétricas, asumiendo que la potencia de la prueba era suficiente como para dar un resultado adecuado.

Las pruebas estadísticas empleadas han variado en función del objetivo buscado. Así, para variables numéricas se ha realizado estadística descriptiva, que incluye media, varianza y desviación estándar.

En algunas preguntas se ha buscado una relación entre los resultados obtenidos, aplicándose distintas pruebas según se trate de una comparación entre variables numéricas, cualitativas o combinación de ambas.

Al tratarse de un cuestionario de gran carga subjetiva en su contenido, hay pocas variables numéricas y muchas cualitativas con comentarios tipo texto.

El texto se ha utilizado como complemento a los resultados de las pruebas sirviendo así como aclaración a los mismos.

Dentro del siguiente capítulo de "resultados de los cuestionarios" se hace una explicación detallada de cada pregunta con la respuesta obtenida, incluyéndose en ésta el tipo de prueba estadística aplicada junto con su interpretación estadística.

Se incluye además el valor de "p" que determina el nivel de significación, y el coeficiente de asociación "v" cuando se trata de una relación entre dos variables distintas.

Independientemente de las pruebas estadísticas aplicadas, se ha hecho una distribución de frecuencias para cada variable introducida, especificándose los porcentajes de respuesta y el total de casos evaluados.

#### IV. APROXIMACIÓN LEGISLATIVA

La industria farmacéutica es uno de los sectores que está sometido a un control y normativa más rígida, debido a la gran repercusión que este sector tiene en la salud pública .

Antes de la segunda Guerra Mundial, no se requerían los EC para que un medicamento pudiera ser comercializado (1). A partir de 1938, en Estados Unidos se hizo obligatoria la presentación de una documentación que acreditase la investigación en animales, pero seguía siendo casi anecdótica la presentación de resultados con pruebas realizadas en el hombre.

A partir de la tragedia de la Talidomida en 1960, los controles que se habían realizado hasta ese momento se perfeccionaron mucho más, creándose en países como Gran Bretaña una organización denominada "Committee on Safety of Drugs", 1963, y en Estados Unidos llamada "Food and Drug Administration (FDA)", 1969, que garantizaban que todos los fármacos entrasen en el mercado habiendo certificado su calidad, seguridad y eficacia.

Desde entonces ha ido aumentando el volumen y complejidad de estas instituciones, aunque su presencia sólo ha sido válida si se integraba en las normativas nacionales.

En España la primera regulación que apareció relativa a los EC fue en 1978, pero anteriormente se dejó ver una preocupación por el tema según se manifestaba en el artículo 21 de la *Orden Ministerial (OM) del 12 de Agosto de 1963 (2)*:

" Si antes de registrar una especialidad el interesado creyera necesario o conveniente realizar experiencias clínicas en algún centro adecuado, lo solicitará a la Dirección General de Sanidad, acompañando a la instancia una memoria sobre el preparado, así como el documento que acredite la conformidad del director del establecimiento en el que se vayan a efectuar los *ensayos* y la de los facultativos que se responsabilicen del trabajo ".

De esta forma se creaba un pequeño acercamiento al EC, cuya mención era una pauta indicativa de lo que posteriormente se iba a desarrollar.

La primera **Directiva del Consejo** relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas sobre especialidades farmacéuticas se realizó el **26 de Enero de 1965 (65/65/CEE) (3)**. En el capítulo II artículo 4, se establecían los datos y documentos necesarios para la solicitud de autorización de comercialización. Entre ellos, se incluían los resultados de las pruebas de las experiencias clínicas, que podrían ser sustituidas por la documentación bibliográfica en los siguientes casos:

- 1) especialidades que hubieran sido objeto de una suficiente experimentación en el hombre y por tanto todos sus efectos suficientemente documentados (incluidos los efectos secundarios)
- 2) especialidades nuevas cuyos principios activos fueran idénticos a los de una especialidad ya conocida
- 3) especialidades nuevas que contuviesen componentes conocidos y combinados en una proporción conocida y suficientemente experimentada con anterioridad.

Unos años después en España en la **Regulación del registro farmacéutico del 30 de Junio de 1973 (4)**, el punto 1 del artículo 3, hacía una clara referencia a la obligatoriedad de la realización de los EC. En este punto, se establecía que los datos recogidos en los ensayos deberían de ser consignados en la memoria farmacológica, terapéutica y clínica.

Siguiendo en esta línea, que exigía que las solicitudes de autorización de comercialización de un producto fueran acompañadas de informes y documentos de los resultados de las pruebas efectuadas, se creó la **Directiva del Consejo de 20 de Mayo de 1975 (75/318/CEE) (5)** cuya tercera parte estaba totalmente dedicada al desarrollo de los EC.

Se dividía en tres capítulos:

## Capítulo I : Desarrollo de las pruebas

Unas pruebas farmacológicas en animales cuyo informe se entregaba al clínico, precedían a las pruebas clínicas, que debían efectuarse en forma de EC *controlados* (se empezaba a considerar la importancia de la ética) y lo más objetivamente posible (método de doble ciego). Para completar, en otro de los puntos dentro de la sección del análisis estadístico se hacía referencia a la calidad del ensayo.

## Capítulo II : Presentación de informes y documentos

Estos documentos debían demostrar su validez científica en concordancia con la solicitud de autorización, para lo que se requería la presentación de unas pruebas clínicas con todos los resultados (favorables y desfavorables).

La ley definía tres apartados cuyo contenido debía estar incluido dentro de estas pruebas:

### a) Informes de farmacología clínica (farmacología humana y biodisponibilidad)

Tenían que demostrar el efecto farmacológico, mecanismo farmacodinámico, biotransformación y elementos farmacocinéticos esenciales. Si no se tuviesen estos datos se exigía una justificación.

Por el interés del paciente se explicaba cómo actuar en caso de efectos adversos imprevistos, así como evitarle la realización de pruebas (tales como la de la biodisponibilidad) si éstas no eran para su propio beneficio.

### b) Datos clínicos

Claramente especificados para que permitiesen un juicio objetivo dentro de un centro hospitalario. Definían la razón de las pruebas, así como un juicio favorable o desfavorable de las mismas.

Estos datos se transmitirían a las autoridades teniendo éstas la competencia de renunciar a ellos en caso de que lo creyesen conveniente.

Teniendo como centro el bienestar del paciente, se definía que el investigador debería aportar a las pruebas todas las precisiones que resultasen útiles: inocuidad en condiciones normales de utilización, tolerancia, efecto terapéutico, indicaciones y contraindicaciones, posología y duración media del tratamiento, precauciones particulares de uso y signos clínicos de sobredosis.

c) Consideraciones de orden general

Este último apartado del capítulo, hacía referencia especialmente al clínico.

### Capítulo III: Tramitación de la solicitud de autorización de comercialización de una especialidad farmacéutica

Se analizaban las pruebas clínicas sobre el efecto e inocuidad del producto, en condiciones normales de uso y considerando su aplicación terapéutica en seres humanos. Para que fuera válido, las ventajas terapéuticas debían superar siempre los riesgos potenciales, y además debían ser comprobadas científicamente independientemente de la demostración de los efectos farmacocinéticos. Si hubiesen intervenido varios investigadores trabajando individualmente, se debía demostrar la validez de los datos.

A fin de determinar las reglas relativas al control de las especialidades farmacéuticas, y asegurar al mismo tiempo un respeto a las disposiciones legales, se emitió la *segunda Directiva del Consejo relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias administrativas sobre especialidades farmacéuticas, el 20 de Mayo de 1975 (75/319/CEE)* (6), que se dividía en siete capítulos.

El capítulo I, sobre la solicitud de autorización de comercialización, artículo 1, hacía referencia a que los expertos involucrados en la realización de las pruebas clínicas reuniesen cualificaciones determinadas y firmasen los documentos e informes que se iban a presentar para la solicitud de autorización de importación.

En el capítulo II, que se refería a las instrucciones de la solicitud de autorización de comercialización, artículo 6, incidía en la importancia de las pruebas clínicas para la determinación de indicaciones y contraindicaciones terapéuticas de una especialidad.

El capítulo V, vigilancia y sanciones, artículo 28, establecía que una especialidad farmacéutica debía ser retirada del mercado cuando no manifestase efecto terapéutico, es decir cuando no se pudieran obtener resultados terapéuticos (artículo 11 de la Directiva 65/65/CEE)

La *decisión del Consejo de 20 de Mayo de 1975 (75/320/CEE)* (7) promulgaba la creación de un comité farmacéutico, cuyo objeto era examinar en común las cuestiones que se podían plantear de las legislaciones relativas a las especialidades farmacéuticas.

En España que hasta entonces sólo se habían hecho aproximaciones en materia de EC, aparece el *Real Decreto (RD) del 14 de Abril de 1978 (RD 944/1978)* (8) por el que se regulaban los EC de productos farmacéuticos y preparados medicinales.

Este RD constaba de nueve artículos:

el primero de ellos exponía la definición del EC y qué se consideraba como tal; el artículo 2 señalaba como responsable de vigilar el cumplimiento de todo lo expuesto en el Decreto a la Dirección General de Ordenación Farmacéutica y Asistencia Sanitaria que, a su vez sería la encargada de autorizar o denegar los EC con el apoyo del Centro Nacional de Farmacobiología, cuya función se centraba en el estudio del expediente presentado;

Los siete artículos restantes reflejaban los procedimientos a seguir en los EC; el artículo 3 definía las condiciones de los centros donde se deberían de realizar los ensayos, y el artículo 4 hacía referencia a la existencia de un CEC con sus funciones y composición:

" en tanto se constituyen los Comités de EC en los diversos centros hospitalarios, en un plazo de seis meses a partir de la entrada en vigor del presente RD, asumirán las funciones de supervisión de los mismos las direcciones de dichos centros a través de los órganos delegados correspondientes que funcionen actualmente y de la misma forma que lo vienen haciendo hasta el presente ".

El artículo 5 determinaba que serían los CEC los que darían la denegación o aprobación de un ensayo, y en este último caso se adjuntaría la Solicitud de Autorización junto con la restante documentación al Ministerio de Sanidad y Consumo.

El artículo 6 especificaba qué fármacos eran susceptibles de ser sometidos a un EC.

Los artículos 7, 8 y 9 se referían a los procedimientos administrativos, incluyéndose como tales los requisitos para la realización de un ensayo y el cómo proceder en el caso de tener que suspenderlo. Finalizaba identificando al Ministerio de Sanidad y Consumo como el responsable de dictar las normas complementarias a este RD, y de tipificar las faltas y sanciones por incumplimiento.

Un mes después se creó la **Directiva de 2 de Mayo de 1978 (78/420/CEE)** (9) que modificaba la segunda Directiva 75/319/CEE en el artículo 1, indicando que una vez se hubiese concedido una autorización de comercialización en un estado miembro, se transmitiría al Comité toda la documentación y datos que habían sido necesarios presentar junto con la solicitud tal y como se establecía en la Directiva 65/65/CEE.

Cuatro años más tarde, en España se creaba la **Orden Ministerial (OM) de 3 de Agosto de 1982** (10) sobre EC en seres humanos como desarrollo del RD 944/1978.

A modo de introducción, resaltaba la importancia de salvaguardar la integridad física y mental de los sujetos susceptibles de participar en EC, respetando las declaraciones éticas de Helsinki y las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Añadía además la obligatoriedad de tener los datos preclínicos del fármaco en estudio antes de comenzar los EC en seres humanos. De esta forma se aseguraba la protección al sujeto que participaba en el EC, al tener mayor información y más exacta del medicamento en estudio. La necesidad de proteger al sujeto participante en un EC se manifestó en el año 1975, en el capítulo 1 de la Directiva del Consejo 75/318/CEE.

La OM de 1982 se dividía en cinco capítulos con un total de dieciocho artículos y siete anexos, que de una forma ordenada exponían los aspectos principales para la realización de un EC:

#### Capítulo I: Personas o Entidades que intervienen en un ensayo clínico

A diferencia del RD 944/1978, los artículos 1º, 2º y 3º definían las personas que conducen el EC:

*Promotor:* es toda persona o entidad que con la preceptiva autorización administrativa, otorgada por la Dirección General de Farmacia y Medicamentos, patrocine experiencias clínicas

*Investigador:* es el médico cuya formación académica y profesional le cualifique para llevar a efecto la ejecución del ensayo, ajustado a las especificaciones que se detallen en los protocolos y en la autorización pertinente

*Monitor:* médico responsable del seguimiento del ensayo y de su supervisión.

Acompañando a estas definiciones, se especificaban las funciones y reponsabilidades de cada uno de los participantes en el EC mencionados.

Si se compara con la normativa comunitaria 75/319/CEE, en el capítulo 1 se incidía en que los expertos debían reunir unas calificaciones determinadas, pero no especificaba las responsabilidades de los mismos.

Con respecto al CEC (artículo 4º) al que ya se hacía referencia en el RD, añadía a éste que entre los miembros que lo componen podían incluirse otros especialistas (entendiéndose como tales a miembros no sanitarios). De esta forma se empezaba a introducir el concepto de Comité Ético.

Se explicaba la estructuración y funciones del Comité (punto 3), correspondiendo a la Dirección General de Farmacia y Medicamentos la responsabilidad de controlarlo (puntos 4 y 5).

El artículo 5 de este capítulo, indicaba las características de los sujetos susceptibles de participar en un EC, haciendo hincapié en aquellos con una situación especial como eran los niños, embarazadas y ancianos, con los que se debían de tener unas precauciones especiales.

## Capítulo II: Tipología del ensayo clínico

En el artículo 6º se hacía una triple clasificación de los EC, en función del investigador y centros hospitalarios (punto 1), con respecto a la finalidad del EC (punto 2) y en función de su metodología (punto 3).

### Capítulo III: Condiciones objetivas del ensayo

Este capítulo era una ampliación de lo expuesto en los artículos 3 y 6 del RD 944/1978.

### Capítulo IV: Tramitaciones administrativas e información

El artículo 9 exponía el proceso a seguir, documentación a presentar (exigiéndose protocolo y compromiso del investigador) y los plazos fijados para la autorización de un EC por el Ministerio de Sanidad, tal y como se estableció en el artículo 2 del RD de 1978.

El artículo 10 de esta OM, ampliaba lo contenido en el RD de 1978 sobre el protocolo de EC, ya que definía los veinticuatro puntos que debían de estar contenidos en un protocolo para que la Administración aprobase un EC.

### Capítulo V: Inspección, infracciones y sanciones administrativas.

Definía la infracción y sus tipos con sus correspondientes sanciones, explicando competencias y procedimientos que confirmaban lo establecido en el artículo 9 del RD 944/1978. De esta forma quedaba perfectamente claro lo que se abordaba soslayadamente en el RD.

Tanto el contenido del Capítulo IV como el del Capítulo V, habían sido tratados en las Directivas 75/318/CEE y 75/319/CEE tres años antes, lo que demostraba el retraso en la normativa legal española.

Siete anexos complementaban la OM:

- Consentimiento del sujeto por escrito
- Consentimiento informado del paciente ante testigo
- Solicitud de EC
- Puntos que debe de contener un protocolo de EC
- Compromiso del investigador
- Aceptación del CEC
- Conformidad del director del hospital

que permitían poner en práctica lo dispuesto en la normativa anterior.

La siguiente directiva del Consejo se creó el **26 de Octubre de 1983** (83/570/CEE) (11) que modificaba la 65/65/CEE , 75/318/CEE y 75/319/CEE de la siguiente forma:

- Insertaba el artículo 4 bis a la normativa 65/65/CEE, añadiendo al punto 9 del artículo 4 de ésta, que tanto el boceto del modelo de venta de las especialidades farmacéuticas como el prospecto que acompañaba a la solicitud de autorización, debía incluir información clínica, entendiéndose como tal terapéutica, contraindicaciones, efectos indeseables, interacciones con otros medicamentos, sobredosis, precauciones particulares de su empleo, posología y modo de administración y empleo en el embarazo y lactancia (ya estudiados de forma independiente en el capítulo II del RD 944/78 de España).
- A la Directiva 75/318/CEE en el capítulo II (informes de farmacología clínica), añadía un último punto referido a la evaluación de la biodisponibilidad, a considerar sólo en el caso de que fuera de interés para el paciente.
- La Directiva 75/319/CEE, artículo 13, la modificaba indicando que el Comité, que podía fijar otro plazo para un nuevo examen de los datos, debía elaborar un informe de evaluación comentando los resultados de las pruebas de especialidades con una nueva sustancia activa y que fueran objeto por primera vez de autorización de comercialización.

Posteriormente la **Recomendación del Consejo de 26 de Octubre de 1983** relativa a las pruebas para la comercialización de especialidades farmacéuticas (83/571/CEE) (12) se creó considerando que las pruebas a que se refieren las directivas anteriores precisaban de una descripción más exacta y que se fuera adaptando continuamente a la evolución de los conocimientos científicos y técnicos.

Por ello esta Recomendación determinaba que la realización de las pruebas y presentación de los resultados siguiesen una metodología, que se explicaba en los anexos. Así, el **anexo V** referido a las asociaciones fijas de medicamentos justificaba la existencia de cualquier asociación fija, evaluando las ventajas frente a los inconvenientes y comprobando que seguían las normas de eficacia y seguridad.

Además se definía que dichas asociaciones se debían probar en los animales y después en el hombre, para determinar si cumplían estos dos parámetros. Si la asociación era conocida se aceptaban datos bibliográficos muy estudiados, pero si era una nueva asociación, ésta debía

ser sometida a pruebas clínicas a fin de determinar la función de cada componente. Además debía demostrarse que no había interacción entre los componentes, o que si la había, ésta era bien conocida.

Si por cualquier causa se creía que la asociación fija reportaba más efectos negativos que cada uno de los componentes por separado, se debía demostrar o que esto no ocurría en su aplicación terapéutica, o que las ventajas prevalecían sobre los inconvenientes. En cualquier caso la asociación debía ser segura y eficaz para todas las dosis establecidas.

En España la siguiente normativa sobre EC es la **Ley General de Sanidad 14/1986 de 25 de Abril** (13), por lo que transcurrieron 4 años desde la anterior. Esta Ley constaba de siete títulos.

El título I, del sistema de salud, capítulo II, de las actuaciones sanitarias del sistema de salud, artículo 18, promovía la investigación científica en el campo de los problemas de salud.

El artículo 39 del título II, de las competencias del estado, dejaba entrever la tendencia a unificar la normativa española con la comunitaria en materia sanitaria (aunque no hace referencia específica a los EC), ya que intervenía diciendo que España haría todo lo posible por colaborar con otras naciones para conseguir el máximo beneficio en el tratamiento de los problemas de la salud.

En el título V, de los productos farmacéuticos, artículo 95, puntos 3, 4 y 5 se comentaba que sólo se autorizarían medicamentos seguros y eficaces exigiéndose la realización de EC controlados. Además hacía hincapié en el deber de colaborar en la evaluación y control de medicamentos por parte de las personas cualificadas.

Después de esta ley se elaboraron algunas circulares, destacando la **Circular nº 20/86, de 28 de Julio, de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios (DGFPS), sobre normas de distribución de los productos farmacéuticos objeto de ensayo clínico** (14) que con respecto a lo dispuesto en el punto 4 del artículo 8 de la OM de 1982, explicaba a los promotores de EC cómo conseguir un mejor cumplimiento en la distribución/control de las muestras objeto de EC.

Unos meses después, el **22 de Diciembre de 1986 se redactaba otra Directiva del Consejo (87/21/CEE)** (15) que modificaba la Directiva 65/65/CEE . El objetivo era conseguir una

mayor armonía entre las normas de los estados miembros relativas a la solicitud para productos que eran copias de medicamentos y se presentaban sin documentación clínica suficiente.

Considerando que a la repetición de pruebas en personas y animales sin absoluta necesidad se oponían consideraciones de orden público, se especificaban algunos casos en que el solicitante no tenía obligación de facilitar los resultados de las pruebas clínicas.

Sí era necesaria la presentación de éstas cuando la utilización, dosis, o vía de administración fuera diferente a la de la especialidad original con la que mantenía similitud. Si los componentes eran conocidos pero no lo era la asociación a nivel terapéutico, bastaría con facilitar las pruebas relativas a la combinación.

Esta Directiva fue de aplicación el 1 de Julio de 1987 en los estados miembros y el 1 de Enero de 1992 en la República Helénica, República Portuguesa y Reino de España.

La **Directiva del Consejo de 22 de Diciembre de 1986** (16) *por la que se aproximaban las medidas nacionales relativas a la comercialización de medicamentos de alta tecnología, en particular los obtenidos por biotecnología (87/22/CEE)*, determinaba que como estos productos eran el resultado de una investigación larga y costosa, sólo podrían seguir produciéndose en Europa si se beneficiaban de una normativa favorable y de condiciones idénticas de comercialización en toda la Comunidad. Aparte de ello, con el fin de adoptar nuevas formas técnicas aplicables a los medicamentos de alta tecnología, debía examinarse una concertación previa entre los estados miembros y la Comisión para que no se pusiese en peligro el progreso de la investigación farmacéutica y se contase al mismo tiempo con la máxima protección de la salud pública en la Comunidad.

La **Recomendación del Consejo de 9 de Febrero de 1987** (17) *relativa a las pruebas para la comercialización de las especialidades farmacéuticas (87/176/CEE)*, adoptó una serie de notas explicativas para evitar divergencias de apreciación en la realización y evaluación de las pruebas de especialidades farmacéuticas contempladas en la Directiva 75/318/CEE del Consejo y posteriormente modificada por la Directiva 83/570/CEE.

En esta Directiva, se recomendaba que los estados miembros velasen por una correcta realización de las pruebas y presentación de resultados, así como por los principios y

metodología de las notas explicativas que figuraban en los catorce anexos, instruyendo y evaluando de acuerdo a dichas notas.

En cada uno de los anexos se hacía referencia a un grupo terapéutico detallándose las características individuales de cada uno.

Era de destacar el interés puesto en la seguridad de los pacientes, tanto referido a los acontecimientos adversos, como a la individualización de los resultados en el caso de grupos sensibles, es decir, niños, ancianos y embarazadas.

En la evaluación de resultados, se debía incluir un análisis de todos los pacientes admitidos al tratamiento, describiéndose todos los sucesos aparecidos durante el ensayo (abandonos, interrupciones del tratamiento).

Siguiendo el orden cronológico, se elaboró en España el *Real Decreto 424/1988, de 29 de Abril* (18), de reforma de registro de especialidades farmacéuticas y otras normas sobre medicamentos, que modificaba el método de evaluación de EC en el que anteriormente participaban conjuntamente la DGFPS y el Centro Nacional de Farmacobiología. Por este RD se establecía que era la DGFPS la encargada de la evaluación de los EC en su totalidad.

Para reforzar este aspecto, se creó dos años más tarde la *Circular n° 28/88, de 25 de Mayo, de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios, sobre la documentación de ensayos clínicos* (19) cuyo ámbito de aplicación era la industria farmacéutica.

Un año después, en *Enero de 1989, el Comité de especialidades farmacéuticas* de acuerdo con las Autoridades competentes de los estados miembros, elaboró cinco volúmenes que eran directrices clínicas sin valor legal.

Dichos volúmenes estaban distribuidos de la siguiente manera:

- Volumen I:** Normas sobre medicamentos de uso humano en la Comunidad Europea (20)
- Volumen II:** Nota explicativa para los solicitantes de autorizaciones de comercialización de medicamentos de uso humano en los estados miembros de la Comunidad Europea (21).
- Volumen III:** Directrices sobre calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos de uso humano (22)

**Volumen IV:** Guía de las normas de correcta fabricación de medicamentos (23)

**Volumen V:** Normas sobre medicamentos veterinarios de la Comunidad Europea (24)

En el volumen III se incluían todos los anexos anteriormente descritos además de unas notas explicativas.

En él se definían los objetivos de estas directrices:

- definir un marco científico para la realización de los EC que asegure unos resultados óptimos en la medida que puedan ser reconocidos por las Autoridades de todos los Estados miembros.
- facilitar el trabajo a toda entidad farmacéutica que desee realizar EC en varios estados miembros, describiendo las medidas reglamentarias y administrativas que regulan la realización de los EC.
- conseguir un acuerdo, en la medida de todo lo posible, de las medidas reglamentarias y administrativas que rigen los EC, ya que se adjuntan los resultados de los mismos a la documentación presentada para la autorización de comercialización de un nuevo producto.

Asimismo se incluía un glosario con todos aquellos términos que pudieran tener relación con los EC.

Según lo establecido en las normas nacionales, debía presentarse a la Autoridad competente la autorización para la realización de EC en productos no registrados y en productos radiofarmacéuticos (en este caso con la aprobación de un sólo centro, si el ensayo fuese multicéntrico, sería suficiente).

Para medicamentos que estuviesen registrados, sólo se presentaría dicha autorización si se investigasen nuevas indicaciones o dosis más elevadas que las aprobadas o se pretendiese determinar la frecuencia de las reacciones negativas o que fuese para un grupo muy numeroso durante un período prolongado.

Como notas explicativas a este volumen, se incluía la investigación clínica de medicamentos en ancianos y en niños presentada en la Directiva 75/318/CEE modificada, pero más detallada.

En lo relativo a esta última, establecía:

- porqué es necesario el estudio de medicamentos en niños
- la clasificación de los mismos en función de su edad y madurez
- los principales objetivos de su estudio
- la naturaleza de los EC realizados en estos y
- los datos científicos necesarios antes de empezar las pruebas de medicamentos en niños.

A ello se añadía la presentación de dichos EC a las Autoridades y la experiencia adquirida tras la comercialización.

La investigación clínica en ancianos, seguía un desarrollo parecido:

- justificación científica y ética de la realización de pruebas con personas de la 3ª edad
- datos necesarios antes de la autorización de comercialización
- definición de los individuos que pueden intervenir en los EC
- datos necesarios previos a la realización del EC
- naturaleza de los estudios en este grupo de personas
- forma y presentación del medicamento

Además, como complemento a los anexos anteriormente mencionados que hacían referencia explícita a determinados grupos de especialidades farmacéuticas, se incluían otras notas explicativas que debían igualmente leerse junto con la 3ª parte del anexo de la Directiva 75/318/CEE modificada, en la que se hacía referencia a medicamentos para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, medicamentos antiarrítmicos y medicamentos antidepresivos. Después de una introducción, se examinaban los criterios de eficacia, métodos utilizados para la evaluación, selección de pacientes, estudios preliminares y seguridad.

El volumen I (Enero de 1989), normas sobre medicamentos en la Comunidad Europea, comentaba el estado de la normativa comunitaria en este año acerca de los productos farmacéuticos.

La Comisión en 1985 presentó en su *libro blanco* las medidas necesarias para conseguir una autorización entre los estados miembros, con el fin de eliminar los obstáculos al establecimiento de un mercado interior a fin de 1992.

De entre las medidas adoptadas se sacaban dos consecuencias:

- a) para examinar la solicitud de autorización de un producto, los únicos criterios a considerar eran la calidad, seguridad y eficacia de los productos
- b) si las pruebas analíticas, farmacológicas y las derivadas de los EC se realizaban de acuerdo a la normativa comunitaria, no era necesario efectuar estas pruebas dentro de la Comunidad.

La Comisión era la encargada de actualizar los procedimientos seguidos en el desarrollo de dichas pruebas según el "Procedimiento de Comité de reglamentación".

La siguiente directiva fue la **Directiva 89/341/CEE** (25) sobre la normativa a seguir en caso de daño debido a un producto, sin hacer referencia a los EC, que en este campo podrían suscitar grandes polémicas.

En uno de los anexos relacionados con las Buenas Prácticas de Fabricación, se identificaban los aspectos que el inspector debía considerar para tener la seguridad de que la identidad, actividad, cantidad y composición de las sustancias de ensayo y de referencia se ajustaban a las respectivas especificaciones, efectuándose una recepción y almacenamiento correctos.

Todas estas Normativas y Recomendaciones eran necesarias para la realización de un EC ya que estos son la base para la comercialización de un producto en el mercado.

Para asegurar la calidad y autenticidad de los datos científicos obtenidos en el EC, Estados Unidos se mostró pionero en la creación de unas Recomendaciones de Buena Práctica Clínica (BPC) que comenzaron a perfilarse a finales de los años 70 y fueron perfeccionadas en 1987 por la FDA.

Siguiendo este ejemplo, las firmas farmacéuticas fueron elaborando sus propias recomendaciones de BPC adaptándolas a las necesidades de su país.

En la Comunidad Europea, el Grupo de Trabajo del Comité de Especialidades Farmacéuticas ("Working Party on Efficacy of Drugs") elaboró en **Julio de 1987 las bases para la realización de un EC con productos medicinales en la Comunidad Europea** que tras sucesivas revisiones fueron publicadas en Julio de 1990 (26).

Estas normas, además de tener como objetivo garantizar la credibilidad de los datos, intentaban simultáneamente conseguir una protección de los derechos de los sujetos participantes en el EC de la forma más ética posible.

El documento se iniciaba con un glosario en el que quedaban definidos todos los términos que iban a ser tratados a lo largo de los cinco capítulos.

En el **primer capítulo**, protección de los sujetos del ensayo y la consulta a Comités Éticos, se ratificaba lo comentado en el párrafo anterior acerca de la gran importancia de la defensa de los derechos del individuo.

Por ello los puntos principales estaban basados en la protección de los sujetos objeto de estudio del EC, obligando a respetar la Declaración de Helsinki (27) como base ética primordial y definiendo la responsabilidad del investigador en este aspecto.

Los Comités Éticos representaban la reevaluación de los aspectos éticos.

El consentimiento informado del sujeto a participar en el estudio debía de figurar por escrito y en caso contrario se debían de explicar las razones.

Como ya se ha dicho anteriormente, la base ética a seguir en todo EC se establecía en la Declaración de Helsinki, aunque la garantía absoluta de que se hacía lo determinaba el Comité Ético que a su vez exigía la presentación del consentimiento informado de los pacientes participantes en el EC.

Dicho Comité Ético daba su aprobación en base a unos puntos establecidos por él: idoneidad del investigador, adecuación del protocolo, cantidad y calidad de la información escrita, información y consentimiento del paciente, compensaciones económicas;

De esta manera se introducía el término de compensación económica para los pacientes, lo que daba muestra no sólo un interés moral, sino material que trae como consecuencia una mayor involucración en el tema.

El consentimiento informado del paciente era imprescindible para su inclusión en el EC. La obtención de dicho consentimiento debía seguir las reglas establecidas en la Declaración de Helsinki, además de otras normas que eximían al paciente de cualquier obligación al tiempo

que exigían un conocimiento detallado del proceso en el que iba a tomar parte salvo algunas excepciones (inconsciencia, incapacidad mental grave).

El **capítulo segundo** estaba dedicado a la consecución de un correcto registro de los datos.

Para ello definía cada una de las responsabilidades del personal involucrado en el EC desde el promotor hasta el investigador, pasando por el monitor.

*Promotor.-* tras acuerdo y firma del protocolo (así como sus modificaciones) con el investigador, establecía los procedimientos de trabajo de acuerdo con las normas de BPC y era responsable de las auditorías internas.

Además tenía responsabilidades relativas a:

- investigador y centro, proporcionando la documentación e información necesaria
- envío de la documentación al CEC notificando a las Autoridades competentes cuando fuese necesario
- envío de la medicación a investigar cumpliendo las normas de BPC de acuerdo al protocolo
- estudio de los acontecimientos adversos y medidas necesarias en cada caso, informando cuando se requiera al CEC
- definir la compensación económica con respecto al investigador y al sujeto en caso de lesión o muerte.

*Monitor.-* estaba encargado de realizar visitas de monitorización periódicas, donde comprobaba el cumplimiento del protocolo por parte del investigador y colaboradores, verificando los datos con su fuente original (historia clínica) y encargándose de sus correcciones.

Se debía cerciorar de que el centro cumplía los requisitos obligados, así como de que la medicación cumplía toda la normativa local legal.

El monitor actuaba de nexo de unión entre el investigador y el promotor, por lo que debía cuidar la relación con el primero, ayudando a éste a la elaboración del informe del EC y de sus resultados. Estos se debían enviar posteriormente al promotor.

*Investigador.* - su función variaba así:

a) con respecto al promotor:

- notificar al mismo y al CEC, si fuera necesario, la existencia de acontecimientos adversos

b) con respecto a los participantes del EC:

- informar a los pacientes y obtener su consentimiento informado, dándoles la asistencia necesaria tanto durante como después del EC en caso de requerirse un seguimiento

c) con respecto al fármaco objeto de EC

- conocerlo a fondo
- llevar un registro y control del mismo a lo largo del EC, procediendo a la devolución del que no se haya utilizado al finalizar el ensayo

d) con respecto a la documentación

- manejarla al igual que los códigos meticulosamente, recogiendo los datos de forma correcta
- exponer los datos recogidos a cualquier solicitud para su verificación

Este análisis de funciones se reflejó posteriormente en la nueva Ley del Medicamento desarrollada en España en 1992 (artículo 63).

Siguiendo con la calidad de los datos, el **capítulo tercero**, se centraba en su manejo, terminando los **capítulos cuarto y quinto** con el análisis estadístico a realizar en el estudio y el sistema para garantizar la calidad de los datos respectivamente. En éste último, se hacía mención de las auditorías externas e internas y a los procesos de inspección.

El anexo incluido con posterioridad (1990), contenía gran parte de lo recogido en las Recomendaciones de Medicamentos de la CEE Vol. III (1989) anteriormente mencionado.

A continuación se expone un análisis de las diferencias entre ambos:

1. Definición de EC:

*Recomendaciones de 1989*- no la incluían.

*Anexo de 1990*- incluía los objetivos del ensayo "a fin de determinar la eficacia y seguridad de los productos".

2. Datos previos del EC:

*Recomendaciones de 1989*- se declaraba que se debe dar al investigador toda la información de que se disponga antes de empezar el EC sin concretar nada al respecto.

*Anexo de 1990*- sugería que el promotor entregase al investigador un manual con información específica.

3. Reacciones negativas o adversas:

*Recomendaciones de 1989*- no establecían un plazo de notificación.

Se denominaban reacciones negativas.

*Anexo de 1990*- se definían en el protocolo indicándose que además de notificarlas tiene que hacerse en unos tiempos concretos.

Se denominaban acontecimientos adversos.

A estos apartados se añadían otros nuevos no recogidos con anterioridad:

I) Cuaderno de recogida de datos

Se definía lo mínimo necesario en el diseño del mismo.

Se utilizaba para la recogida de los datos requeridos en la realización del EC.

II) Ensayos clínicos de acción prolongada

Hacia especial referencia a las formas farmacéuticas de liberación retardada que ya se habían expuesto con anterioridad en la Directiva 75/318/CEE y modificado en la 83/570/CEE.

- III) Dentro del apartado "directrices clínicas por grupo terapéutico", había un capítulo dedicado a la evaluación de medicamentos contra el cáncer en seres humanos que se debía de leer con la Directiva 75/318/CEE que fue modificada por la Directiva 83/570/CEE.
- IV) Revisión del Anexo IX de la Recomendación 87/176/CEE para el tratamiento de síndromes epilépticos, que se complementaba con las "Normas para la evaluación clínica de fármacos antiepilépticos", incluyéndose nuevos aspectos como las etapas de la evaluación clínica y añadiéndose criterios de seguridad.

El 20 de Diciembre de 1990 salió a la luz pública la *Ley del Medicamento (Ley 25/1990)* (28), cuyo objetivo principal era el aprovechar al máximo los beneficios de los medicamentos, tratando de reducir todo lo posible los riesgos que éstos eran susceptibles de producir y consiguiéndose de esta manera medicamentos seguros, eficaces y de calidad correctamente identificados y con la información apropiada.

Por primera vez se hacía referencia a las Directivas Comunitarias en materia de EC, comenzándose a unificar criterios entre España y los países de la Comunidad con las adaptaciones pertinentes marcadas por la Administración.

La Ley 25/1990 se componía de diez títulos, dedicándose el tercero totalmente a los EC, lo que indicaba la gran importancia que tenían en el desarrollo del fármaco.

Este título **tercero**, combinaba el procedimiento jurídico de los EC con el respeto a los derechos fundamentales de los sujetos sometidos a los mismos. Así quedaba regulado el proceso de los EC, incluyéndose todos los elementos que de ellos se derivasen. Este mismo postulado se empezó a perfilar por el "Grupo de Trabajo del Comité de Especialidades Farmacéuticas" en 1987, saliendo publicado en Julio 1990.

El título constaba de un **capítulo único** con diez artículos.

El artículo 60, era una ampliación a los postulados éticos a los que se refería la OM del 3 de Agosto de 1982 en su introducción, respetándose la Declaración de Helsinki y declaraciones éticas que hasta este momento fueron apareciendo. Continuaba con el artículo 61, que determinaba las bases para la obtención/revocación del consentimiento informado.

Siguiendo con la línea marcada en el capítulo I de la normativa elaborada por el "Grupo de Trabajo de Eficacia en medicamentos", este apartado incluía la contraprestación que se hubiere pactado con el sujeto (que sería reducida equitativamente según su participación en el ensayo en el caso de que desistiera), la obligatoriedad de un seguro y las condiciones de éste, que eran en cualquier caso favorables siempre para el sujeto participante en el ensayo (artículo 62).

Con respecto al *personal investigador* ya definido en la OM de 1982, el artículo 63 aportaba algunas diferencias:

- del monitor no especificaba que fuera un médico obligatoriamente, sino un profesional capacitado con la experiencia clínica necesaria
- del investigador exigía que fuese un profesional sanitario suficientemente calificado para evaluar la respuesta de la sustancia objeto de EC, pero no lo definía tampoco en este caso como un médico exclusivamente (tal y como lo definía la OM), a no ser que se tratase de EC en humanos.

Esta delimitación de las responsabilidades se podría considerar paralela a la establecida en el capítulo II del "Grupo de Trabajo de Eficacia en medicamentos".

El artículo 64 ya no hablaba de Comités de Ensayos Clínicos, sino de Comités Éticos de Investigación Clínica, como ya se empezaba a percibir en la OM, con la diferencia que lo que antes era una sugerencia en cuanto a la composición de sus miembros, en esta ley se establecía como una obligación.

En lo que se refería a intervenciones administrativas (equivale al capítulo IV de la OM de 1982), aportaba de nuevo lo siguiente:

- 1) era precisa una autorización previa de la DGFPS para los productos en fase de investigación clínica o medicamentos autorizados para nuevas indicaciones terapéuticas.

II) modificaba el plazo máximo de noventa días que había fijado la DGFPS para la revisión de los protocolos y la emisión de una respuesta, y lo cambiaba por un período de 60 días.

Si tras este tiempo no había respuesta por parte de las Autoridades Sanitarias, se entendía que el EC estaba autorizado y se podía proceder a su iniciación.

Estos cambios eran de gran importancia para EC internacionales en los que participaba España junto con otros países de la U.E., puesto que la agilización de los tiempos de aprobación iba a permitir la simultaneidad en el inicio de los EC y España no se vería en inferioridad de condiciones con respecto al resto de los países.

III) especificaba lo que se evaluaba para la autorización de un EC, lo que ayudaba a conseguir un diseño correcto siguiéndose las directrices marcadas y evitándose un enfoque inadecuado.

IV) era la DGFPS la que tenía la potestad de suspender el EC en los casos definidos en este artículo.

V) para mantener la calidad de los datos, concretaba que las Administraciones Sanitarias tenían derecho a auditar los EC, guardando el carácter confidencial de los mismos. Asimismo se encargaban de velar por el cumplimiento de la BPC (clara alusión a lo establecido en la normativa de la U.E.).

VI) especificaba por primera vez un procedimiento de informe de posibles reacciones adversas.

VII) a diferencia del artículo 12 de la OM en el que sólo hacía referencia al informe de los resultados en el caso de finalización del ensayo, la Ley 25/1990 obligaba a la información de los resultados a la DGFPS, tanto si el ensayo llegaba a su fin como si no.

Respecto a la financiación del ensayo, artículo 67, añadía a lo establecido en el artículo 4º del capítulo 1º de la OM, que el Comité no sólo estaría informado de las condiciones económicas

y contractuales que se pactasen en la realización del ensayo, sino que además podría solicitar información sobre las fuentes y distribución de los gastos.

Como novedoso en la Ley de Diciembre de 1990, el artículo 68 completaba los condicionantes anteriores, nombrando los requisitos comunes de los EC en el Sistema Nacional de Salud.

La Ley terminaba con el artículo 69, que ampliaba el artículo 14 de la OM de 1982 relativa a la información que debe de ser recogida en la publicación del EC, añadiendo a ésta el tipo de revistas donde se podía publicar y la fuente de financiación.

El Consejo, un año después, creó la *Directiva 91/507 del 19 de Julio de 1991* (29), que modificaba el anexo de la Directiva 75/318/CEE del Consejo relativa a la aproximación de las legislaciones de los estados miembros sobre normas y protocolos analíticos, toxicofarmacológicos y clínicos en materia de ensayos con medicamentos.

La cuarta parte, documentación clínica, contenía lo siguiente:

- obligatoriedad de notificar **todos** los resultados de un EC, como ya se estableció en la Directiva 75/318/CEE y en la Ley española 25/1990 en el capítulo de las intervenciones administrativas.
- la realización de los EC debía hacerse siguiendo las normas de BPC. Se hacía hincapié en el archivo de los documentos, que debía permanecer guardado hasta cinco años después del período de validez del medicamento.
- presentación de resultados, incluyéndose todo lo que debía de estar contenido en los mismos.
- farmacología clínica.
- biodisponibilidad/bioequivalencia.
- eficacia y seguridad.

- documentación para la solicitud de autorización en circunstancias excepcionales y experiencia posterior a la comercialización.

Por lo tanto, a modo de resumen, se pueden considerar dos tipos de documentos que rigen la realización de EC en la U.E.:

- Directivas de obligado cumplimiento aprobadas por el Consejo de Comunidades Europeas
- Directrices Clínicas que dependen de la legislación vigente de cada país y que son de obligado cumplimiento.  
Están elaboradas por el Comité de Especialidades Farmacéuticas y en armonía con las directivas comunitarias, con el objeto de facilitar el proceso de autorización de comercialización reconocido por los estados miembros.

Por otra parte, en España como complemento a la Ley, se elaboró la **Circular n° 68/92** (30) para la participación de los laboratorios farmacéuticos en el sistema de farmacovigilancia, que era de gran importancia para mejorar la seguridad de los productos ya comercializados y de aquellos que se encontraban en fase de investigación clínica. De esta forma se establecían unas directrices que facilitaban el cumplimiento de la obligación legal para la declaración de las reacciones adversas, ya que uno de los objetivos de esta circular era la " detección de las reacciones adversas de los productos en fase de investigación clínica, mediante la recogida y comunicación de los acontecimientos adversos observados en los EC ".

La **Circular n° 12/92, de 20 de Julio, de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios sobre base de datos de ensayos clínicos** (31), establecía las normas a seguir para la asignación de un código de identificación a los protocolos de investigación clínica para permitir una fácil y cómoda identificación de los mismos a todos los usuarios de la base de datos de EC.

Dicha circular estaba dirigida a la Industria Farmacéutica, Consejo General de Colegios de Médicos, Comités de EC y promotores de EC en general.

Dentro de este mismo ámbito de aplicación, se comunicaba el 28 de Enero de 1993 la **Circular n° 2/93 de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios, sobre trámite de autorización de protocolos de ensayos clínicos y de los centros participantes en estos** (32)

que se aplicaba a los protocolos presentados en la Administración a partir del uno de Enero de este año.

El objetivo de la circular era informar de los cambios introducidos en el proceso de autorización de los EC agilizando así al máximo los trámites legalmente requeridos para realizar EC en España y que " se resumen en los siguientes puntos:

1. Solamente se emitirá una resolución de autorización por cada protocolo de EC presentado en la DGFPs a partir del 1-1-1993.
2. Para que se pueda iniciar el estudio en cada uno de los centros contemplados en el protocolo de EC, se deberá de disponer además de la Resolución de Autorización de dicho protocolo, de un documento (ANEXO I) que acredite la presentación de los permisos correspondientes en la Subdirección General de Evaluación de Medicamentos, y que éstos cumplen los requisitos legalmente establecidos. No será precisa una nueva Resolución de Autorización para cada centro participante, si éste ya estaba contemplado en el protocolo ".

Por tanto, aparte de disminuir notablemente toda la burocracia que era necesario presentar hasta entonces en el Ministerio de Sanidad, se reducía enormemente el tiempo que transcurría desde que un promotor presentaba en Registro General la documentación correspondiente a un nuevo centro, hasta que se emitía la resolución de autorización específica e igualmente en el caso de que el EC se encontrase autorizado en otros centros.

Tras la aparición de la Ley del Medicamento se elaboraron borradores del RD con fecha del 20 de Enero de 1992 y del 28 de Octubre de este mismo año, con el objeto de adelantar la información que iba a contener posteriormente el *Real Decreto 561/1993, de 16 de Abril por el que se establecen los requisitos para la realización de ensayos clínicos con medicamentos* (33).

Mediante este reglamento, se determinaban las funciones y responsabilidades de los implicados en la realización de EC, requisitos necesarios para la autorización de los mismos, actualizando y sustituyendo lo expresado en el RD 944/1978 de 14 de Abril y la OM de 3 de Agosto de 1982.

Pero la finalidad primordial del RD, era conseguir que los EC se ajustasen a las **Normas de BPC**<sup>1</sup> de acuerdo con la *Directiva 91/507/CEE, de 19 de Julio* que modificaba el anexo de la *Directiva 75/318/CEE, de 20 de Mayo*, de modo que se asegurase que los datos fueran fiables y que se protegiesen los derechos de los sujetos. Como consecuencia de ello decía que " se mejorará la calidad de la investigación clínica y permitirá un mutuo reconocimiento entre las Administraciones Sanitarias de los diferentes estados con respecto a los resultados de los EC realizados ".

El RD estaba dividido en cinco títulos, con un total de cincuenta y seis artículos. A continuación, se expone en cada uno de ellos los aspectos más importantes a considerar tras la comparación con la normativa anterior:

### Título Primero: Consideraciones generales y principios básicos

El artículo 1 comenzaba definiendo el ámbito de aplicación, es decir EC que se fueran a realizar en España.

Anteriormente no se hacía referencia específica a este punto, aunque se daba por supuesto.

El artículo 2 se dividía en tres puntos; el primero se centraba exclusivamente en la definición del EC que era exacta a la del Artículo 59 de la Ley 25/1990 del Medicamento, los otros dos puntos eran aclaratorios y definían con ejemplos prácticos lo que se consideraba evaluación experimental y lo que no se consideraba EC.

Los artículos 3-7 exponían los tipos de EC.

El RD de 1978 y la Ley del Medicamento de 1990 no contemplaba dicha estructuración.

Sin embargo la OM de 1982, dedicaba el artículo 6º del capítulo II a ello.

Este artículo 6º de la OM, punto 1, investigador y centros hospitalarios, se correspondía con el artículo 4 del RD de 1993, con las siguientes diferencias:

---

<sup>1</sup> En normativa europea existe con rango de *recomendación*, el documento III/9148/90/ES sobre BPC para ensayos con medicamentos en la CEE, siendo de obligado cumplimiento la Directiva 91/507 que establece que todos los EC de todas las fases deben realizarse siguiendo las normas de BPC. Esto significa que sólo lo que la Directiva recoge explícitamente dentro de las normas de BPC se convierte en texto legislativo de obligado cumplimiento y que en este caso son las referencias a aspectos éticos, establecimiento de procedimientos normalizados de trabajo por parte del promotor y archivo (34).

- al hablar del ensayo unicéntrico, la OM establecía que se debía realizar en un centro hospitalario o dependiente del mismo, mientras que en el RD, el punto 1 indicaba además que podían ser centros hospitalarios o extrahospitalarios.
- en los ensayos multicéntricos, el procesamiento de los datos podía ser independiente o globalizado (punto 2 de la OM), al contrario que en el punto 2 del RD que exigía la presencia de un coordinador que recopilase todos los datos.

El artículo 6º, punto 2 de la OM, finalidad de los EC, tenía su equivalente en el artículo 3 del RD, estableciéndose en ambos cuatro fases:

a/ Fase I.

El punto 1 de la OM indicaba que, eventualmente, se estudiaría la tolerancia, dosis y efectos colaterales, presentándose en el RD como determinante el objetivo de la dosis.

El artículo 3, punto 1 del RD no incluía el metabolismo de los fármacos como finalidad de los estudios clínicos.

La OM definía los sujetos participantes en esta fase del EC como voluntarios sanos, mientras que el RD indicaba que fuesen sujetos sanos, aceptando sin embargo en algunos casos a pacientes.

Las dosis utilizadas en estos estudios debían ser reducidas si se seguían las pautas indicadas en la OM, al contrario que en el RD en el que no se establecía pauta de dosis.

b/ Fase II.

El artículo 3, punto 2 del RD, la definía como aquella en la que su finalidad es entre otras conocer variables de eficacia y ampliar datos de seguridad. Además, debían ser EC controlados y aleatorios.

Estos aspectos no se contemplaban en la OM.

c/ Fase III

En el punto 3 de la OM, se estudiaba la inocuidad del preparado (junto con la seguridad y eficacia del mismo). En el RD, punto 3, no se hablaba de inocuidad.

Con respecto al número de enfermos, la Orden de 1982 no decía nada en concreto, puesto que contemplaba como válido un número "suficiente" de enfermos. El RD indicaba explícitamente que debía ser una muestra de enfermos representativa de la población en general.

El RD establecía que fueran EC controlados y aleatorizados preferentemente, aspecto que no se consideraba en la OM.

d/ Fase IV

En el punto 4 de la OM, sólo se comentaba que debían ser ensayos con productos comercializados. El punto 4 del RD explicaba que eran ensayos con productos en los que tras su comercialización se estudiaba algún aspecto aún no valorado o condiciones de uso distintas de las autorizadas, como podría ser una nueva indicación.

Según el RD, esta fase se conduciría en ensayos preferentemente controlados y aleatorizados.

El artículo 6º, punto 3 de la OM, definía los tipos de EC según su metodología, al igual que el artículo 5 del RD de 1993, aunque la división era distinta;

A continuación se comparan las dos normativas en base a la *clasificación* de la OM de 1982 que los dividía en:

a/ Controlado

La OM indicaba que podían ser de tres tipos: doble ciego, simple ciego y doble ciego *cruzado*.

El RD los dividía en *cruzado*, paralelo y secuencial. En la definición de EC controlado daba información del grupo que se incluía, cómo debía ser, selección de los sujetos y tratamiento.

El cruzado era lo único común en ambas normativas en este tipo de ensayos controlados, a pesar de que el RD de 1993 no lo definía necesariamente como doble ciego; sin embargo sí explicaba que en estos ensayos cada grupo era su propio control (la OM no incluía ninguna definición de este tipo).

La división de simple ciego y doble ciego que la OM incluía dentro de EC controlados, pertenecía a otro tipo de clasificación en el RD definida según el grado de enmascaramiento (artículo 6, puntos 2 y 3). Las diferencias entre ambas normativas eran que en el RD definía lo que era cada concepto y añadía a la clasificación el abierto o no ciego y la evaluación ciega por terceros (artículo 6, puntos 1 y 4).

La OM no los definía, indicando únicamente los objetivos y asumiendo que uno de los tratamientos era siempre placebo.

b/ No controlado

Era la única clasificación que coincidía plenamente en las dos normativas.

c/ Piloto

Llamado así en el artículo 7 del RD, lo definía como EC necesarios para la puesta a punto de un ensayo que se vaya a realizar posteriormente, especificándose sus objetivos (no definidos en la OM)(artículo 6º.3.3)

d/ Ensayo abierto o cerrado

La definición expuesta en el artículo 6º.3.4, no coincidía con la de abierto o no ciego ni con la de evaluación ciega por terceros del RD de 1993 (artículo 6, puntos 1 y 4).

La protocolización del EC correspondía al artículo 8 de este RD 561/1993 y guardaba relación con el artículo 10 de la Orden de 1982.

Ambos artículos constaban de tres apartados, de los que el último era el que difería en ambas normativas.

Así el RD especificaba claramente que los protocolos debían ser presentados en la lengua española oficial. La distribución del contenido en los protocolos cambiaba de 24 puntos (que reflejaba la OM) a 12 puntos. Dichos puntos estaban explicados al detalle en los anexos 4 y respectivamente. Las equivalencias entre una y otra normativa en este aspecto son:

El punto 1 del RD era el RESUMEN, cuyo contenido expuesto en el Anexo I lo presentaba subdividido en 17 apartados que en cierta medida estaban relacionados con algunos de los 24 puntos generales de la OM:

0. Tipo de solicitud, que no se requería en la OM de 1982.
1. Identificación del promotor, al igual que en el punto 3 de la OM.
2. Título del protocolo, a semejanza del punto 2 de la normativa de 1982.
3. Código de protocolo, que no se pedía con anterioridad.

Los puntos 4, 5, 6 (investigador principal, centros donde se va a realizar el ensayo y Comités Éticos de Investigación Clínica que hayan aprobado el ensayo) equivalían a los puntos 9, 8 y 10 respectivamente de la OM.

7. Nombre y calificación del responsable de la monitorización;  
La diferencia con respecto a lo establecido en 1982, estaba en que en el punto 5 daba por supuesto que era un médico, por lo que sólo quedaba por definir el nombre del mismo.
8. Fármaco experimental y control, era parte del punto 17 de la OM que incluía además la medicación concomitante.
9. Fase del EC, quedaba englobado en el punto 11 de la otra normativa como tipo de EC.

10. Objetivo principal, en el punto 7 de la OM se refería a objetivos en general.
11. Diseño, estaba incluido en el punto 11 del que ya se ha hecho referencia anteriormente.
12. Enfermedad o trastorno en estudio, era el punto 14 de la OM.
13. Variable principal de valoración, quedaba comprendida en el punto 13 del artículo 10 correspondiente a la OM y que venía definido como criterios de valoración clínica y evaluación o enjuiciamiento.
14. Población en estudio y número total de pacientes, equivalente al punto 12 de la OM incluyendo además los criterios de inclusión y exclusión.

Los puntos 15 y 16 (duración del tratamiento y calendario y fecha prevista de finalización), formaban parte de lo que previamente en el punto 18 de la OM quedaba establecido como duración proyectada, desarrollo del estudio y control del mismo.

El segundo punto era el INDICE que se exponía por primera vez en esta ley.

El tercer punto, hacía referencia a la INFORMACION GENERAL que comprendía los apartados de la A a la I con algunas semejanzas con los 24 puntos de la OM:

- A. Identificación del ensayo, que contenía el *código de protocolo* que se definía por primera vez y el *título* que era una repetición de lo que se requería en el RESUMEN punto 2 de este mismo anexo.
- B. Tipo de EC, indicando si era un Producto en investigación (PEI), nueva indicación... y que no se pedía con anterioridad en otra normativa.
- C. Descripción de los productos en estudio, coincidía con el punto 1 de los 24 puntos de la OM, aunque en este apartado se añadía el nombre comercial y los países donde estaba comercializado.
- D. Datos relativos al promotor, que estaba contenido en el punto 3 de los 24 puntos de la OM.

Lo mismo sucedía con el apartado E (director técnico y responsable de la elaboración control de las muestras) y el punto 4.

- F. Identificación del monitor, que repetía el RESUMEN punto 7 de este anexo.
- G. Datos de los investigadores del ensayo, repetía parte del RESUMEN punto 4, que pedía los datos del investigador principal; equivalía al punto 9 de la OM.

- H. Centros en los que se realizará el ensayo, repetía el RESUMEN punto 5, aunque le añadía a éste los nombres de los centros internacionales si procedía.
- I. Duración prevista del ensayo, de nuevo era una repetición del RESUMEN punto 16.

El cuarto punto de los 12 era la JUSTIFICACION y OBJETIVOS diferenciándose el principal de los secundarios y que ya se pedía en los puntos 6 y 7 contenidos en los 24 puntos, aunque no se explicaba con tanto detalle qué era lo que se debía de poner.

El quinto punto era el TIPO DE ENSAYO CLINICO Y DISEÑO DEL MISMO que se pedía en el resumen (puntos 1.9 y 1.11) con carácter general, ya que en el RD se debía explicar los procedimientos y técnicas empleadas.

El sexto punto era la SELECCION DE LOS SUJETOS, cuyos apartados que incluían la estadística relacionada con las retiradas de los sujetos, correspondían a los puntos 12 y 21 de la OM que referían el tratamiento estadístico en general.

La DESCRIPCION DEL TRATAMIENTO, punto 7, ya estaba definido en el punto 17 dentro de los 24 puntos, aunque no se incluían las medidas para valorar el cumplimiento.

El punto 8, DESARROLLO DEL ENSAYO Y EVALUACION DE LA RESPUESTA, no presentaba ninguna variación a los puntos 18 y 13 de la OM.

Un aspecto de gran importancia son los ACONTECIMIENTOS ADVERSOS, punto 9, también incluidos como efectos indeseados en el punto 19 de los 24 puntos, haciendo hincapié en el procedimiento de información de los acontecimientos graves o inesperados, que en esencia era lo que se pedía años antes. Este, incluía un modelo de hoja de notificación por lo que así se evitaba la omisión de cualquier información requerida.

No hay que olvidar los ASPECTOS ETICOS, presentes en toda normativa sanitaria relacionada con la salud de los individuos. Correspondían con el punto 10 de este RD y que en parte estaba contenido en los puntos 15, 16 y 24 de la OM de 1982. Contenía además una parte nueva que hacía referencia al presupuesto del ensayo y la garantía de la existencia de una póliza de seguro, con lo que así se aseguraba una protección mayor al sujeto del ensayo.

El punto 11, CONSIDERACIONES PRACTICAS, incluía las responsabilidades de todo el personal participante en el ensayo, condiciones de archivo de datos, identificación, suministro y conservación de muestras y las condiciones de publicación (artículo 14 de la OM de 1982).

El último punto era el ANALISIS ESTADISTICO, también pedido en el punto 22 de los 24 puntos, aunque aquí estaba menos especificado lo que debía contener exactamente.

Los anexos I, II, III y IV del ANEXO 1 exigían la presentación del *cuaderno de recogida de datos, manual del investigador* (puntos 21 y 23 de la OM), *procedimientos normalizados de trabajo* de los que en la OM no nombraba siquiera las posibles auditorías internas y *memoria analítica de las muestras a utilizar*.

Lo que constituía una innovación con respecto a toda normativa anterior, era lo que el RD de 1993 definía en el artículo 9 como PEI.

La documentación que avalaba un PEI debía garantizar la calidad del producto y su aptitud para la investigación clínica, adjuntándose estudios preclínicos y clínicos según la fase de que se tratase. Dicha documentación debía irse actualizando de forma periódica.

La gran ventaja de ello era que una vez aprobado un producto como PEI, la documentación presentada a tal efecto era suficiente para permitir la realización de EC durante 2 años y así se ganaba mucho tiempo en la investigación de los productos, al no tener que ser aprobado cada EC que se quería realizar por la DGFPS hasta que cumplierse el plazo y entonces proceder a la renovación .

El artículo 10 , el respeto a los postulados éticos, complementaba el artículo 60 de la Ley del Medicamento de 1990, añadiendo a ésta que para comenzar el ensayo se debía tener el informe previo del correspondiente CEIC. El apartado 3 del artículo 10, señalaba unas condiciones que se deben de cumplir para realizar EC; entre otras que " la información buscada suponga un avance en el conocimiento científico sobre el ser humano ", lo que en la Ley de 1990 quedaba contemplado como que " sólo se podrá iniciar un EC si existe duda razonable acerca de la eficacia y seguridad de las modificaciones terapéuticas que incluye ".

La última de las condiciones fijadas era que la información buscada justificase el riesgo de los sujetos participantes.

Se observa por lo tanto, que a medida que pasa el tiempo la preocupación por la seguridad del individuo es mayor, exigiéndose una normativa cada vez más estricta al respecto.

De los sujetos del ensayo, artículo 11 del RD de 1993, ya hacía referencia el artículo 5 de la OM de 1982. Comparando ambas directivas el RD da especial relevancia al CEIC, que no se nombraba en la OM y que era el responsable de admitir un EC en algunas condiciones. Otra diferencia era que el artículo 11 no diferenciaba a los ancianos en los EC, como lo hacía la OM de 1982 y sin embargo sí se centraba en el tipo de contraprestaciones y compensaciones para los sujetos participantes.

El artículo 12, consentimiento informado, ampliaba el artículo 5 de la OM de 1982, en el que se exigía la firma del sujeto o testigo una vez informado del ensayo en el que iba a participar. El RD explicaba cada uno de los casos que se pueden presentar y el tipo de consentimiento que había que firmar en consecuencia.

Asimismo informaba de la importancia de la aceptación voluntaria y sin coacción por parte del sujeto.

El artículo 13, del seguro de los sujetos del ensayo, desarrollaba el artículo 62 de la Ley del Medicamento, incorporando dos nuevos puntos, que explicaban qué se consideraba objeto de resarcimiento y la cuantía mínima revisable por el Ministro de Sanidad y Consumo.

El promotor tenía otras responsabilidades, artículo 14, que ya se enumeraban en la OM de 1982 en el artículo 2. La definición es semejante en ambas directivas, aunque en la de 1993 no incluía la palabra "patrocinar" por parte del promotor, sino la de organizar, comenzar y financiar, por lo que de esta manera quedaba perfectamente aclarada esta función.

En cuanto a las responsabilidades, añadía como nuevas el establecer procedimientos de trabajo, firmar junto con el investigador el protocolo y modificaciones, la selección del investigador, garantizar que se han cumplido las buenas normas de fabricación (antes era suficiente con que se gestionase la elaboración de las muestras), comunicar a las Autoridades Sanitarias efectos adversos o cualquier información que supusiese riesgo para el paciente y el proporcionar la compensación económica para el paciente, excepto en el caso de que se hubiese producido la lesión o daño por negligencia del investigador.

El artículo 15 definía al monitor y sus responsabilidades. Al igual que antes, si lo comparamos con el artículo 3 de la OM de 1982, se encuentran las siguientes diferencias:

- el punto 1 de ambos artículos define lo que es el *monitor*, que incluía no sólo a un médico como persona capacitada para desarrollar esta función (12-8-82), sino al profesional capacitado con la necesaria competencia clínica para el seguimiento directo del ensayo
- entre las responsabilidades fijadas, la nueva Ley se centraba en la relación existente entre el promotor y el investigador a través del monitor, así como asegurar un registro correcto de los datos.
- el monitor no informaba directamente a la DGFPS, como se reflejaba en la OM, sino que la información (por ejemplo comunicación de las incidencias surgidas del ensayo y el informe final del mismo) era a través del promotor, al que el monitor tendría informado por medio de "informes de las visitas de monitorización".

Con respecto al *investigador* (artículo 16 del RD), también se puede establecer una comparación de la que surgen diferencias entre las dos normativas:

La primera diferencia estaba en la definición. El RD lo definía como " profesional sanitario suficientemente calificado para evaluar la respuesta a la sustancia o medicamento objeto de estudio, con experiencia en investigación y en el área clínica del ensayo propuesto y con reconocidos criterios de ética e integridad profesional ". En cualquier caso para EC en humanos se debían realizar bajo la vigilancia de un médico. La OM del 12 de Agosto, en el artículo 2º del capítulo 1, define al investigador desde el principio y sin excepción como *médico* cualificado para llevar a cabo la ejecución del ensayo pero en ningún momento se hacía referencia a la ética.

La segunda gran divergencia estaba en que mientras que en la OM de 1982 muchas de las responsabilidades implicaban una relación del investigador con la DGFPS, en el RD de 1993 la relación de responsabilidades era del investigador con el promotor, siendo éste el que se encargaba de informar en cada caso a la DGFPS.

Una de sus responsabilidades no enumeradas con anterioridad y de relevancia actual, era el informar regularmente al CEIC de la marcha del ensayo.

El artículo 17 incluía las normas de BPC, a las que ya se hacía referencia por primera vez en el artículo 65, punto 7 de la Ley del Medicamento. El contenido de las mismas establecía unos procedimientos normalizados de trabajo.

El artículo 18, muestras para la investigación clínica, se trataba en el artículo 9 de la OM con pequeñas diferencias:

Una muestra debía de ser remitida anteriormente al Centro Nacional de Farmacobiología para su control, mientras que en la normativa actual sólo se debían de remitir a las autoridades competentes en el caso de que las solicitasen.

En cuanto al etiquetado se incluyeron las condiciones especiales de conservación, si las hubiera.

Además, en el punto 1 del artículo 18, se decía claramente que el promotor proporcionaría gratuitamente las muestras para utilización en EC.

El artículo 19 del RD era el de los acontecimientos adversos, no considerado en un artículo aparte hasta ahora, dando muestra así de su importancia. En el punto 1, definía el acontecimiento adverso grave e inesperado para que el personal implicado supiera en todo momento cuáles eran los que tenía que notificar inmediatamente. A continuación en el punto 2, indicaba cómo y quién debía de notificarlos.

Los aspectos económicos, se identificaban en el artículo 20. No había nada establecido en normativas anteriores, excepto en lo que se refería el artículo 69 de la Ley del Medicamento como financiación del ensayo y que correspondía al punto 3 del artículo 20 del RD. Los otros dos puntos obligaban a la existencia de un contrato entre cada centro en que se fuera a realizar el ensayo y el promotor.

El artículo 21, archivo de la documentación del ensayo, también era una novedad. Constaba de ocho puntos en los que se definía responsable del archivo, su contenido, período de conservación de la documentación y la confidencialidad de los datos.

Con respecto a las publicaciones, que correspondían al artículo 69 de la Ley del Medicamento y de las que también se comentaba en el artículo 14 de la OM, el artículo 22 del RD de 1993

lo desarrollaba y añadía que se debía de mantener el anonimato de los sujetos participantes.

El último artículo de este título era el artículo 23, uso compasivo de medicamentos, no descrito anteriormente y que englobaba la definición, condiciones de su utilización y a quién dirigir la información de los resultados que se obtengan.

## **Título II : De la intervención administrativa sobre ensayos clínicos con medicamentos**

Este título constaba de catorce artículos que se van a examinar, al tiempo que se observa su evolución respecto a normativas anteriores.

El artículo 24, autorización de EC, era uno de los aspectos que no se podían pasar por alto, ya que si no se conocía bien el procedimiento, no se podía proceder a la realización de los ensayos al no poder obtener la autorización requerida por la DGFPS.

Esto mismo lo demostraba el artículo 9º del capítulo IV de la OM de 1982, que lo explicaba con sumo detenimiento.

En las dos normativas, en el punto uno, se establecía la obligatoriedad de la aprobación de un ensayo por parte de la DGFPS. La diferencia estribaba en que, en el caso de la OM, para obtener dicha aprobación el expediente debía de ir acompañado de la petición correspondiente de autorización elaborada por el Centro Nacional de Farmacobiología. Por el contrario en el RD de 1993, no intervenía en absoluto dicho organismo, sino que era la autorización previa del CEIC el que se deberá de adjuntar con la Solicitud de Autorización.

En los anexos indicados en cada uno de los artículos, había un modelo de las documentaciones que debían de acompañar a la solicitud. La única variación que se presentaba en cuanto a la documentación solicitada, era que el estudio del preparado analítico, que se exigía que acompañase a cada solicitud, ya no se precisaba presentar individualmente con cada una. Además en este artículo del nuevo Decreto, no se fijaban plazos generales de respuesta tras la presentación de cada autorización, sino que se iban estudiando individualmente en otros artículos los casos que se podían presentar para la autorización de los EC con sus condicionamientos especiales.

Así, el artículo 25, especificaba el procedimiento de autorización de EC cuando el investigador actuaba como promotor; el artículo 26 la autorización previa de EC, y el artículo 27, el procedimiento abreviado de autorización de EC.

En cualquiera de los casos arriba indicados, los plazos no eran superiores a los referidos en la OM (noventa días naturales para hacer las comprobaciones y observaciones, y sesenta días para el pronunciamiento de la DGFPS a partir del día de entrada de la última información solicitada).

La diferencia en los tiempos era grande, ya que por ejemplo en el caso del artículo 26 eran sesenta días naturales para las comprobaciones y treinta días para pronunciarse, o en el caso del artículo 27 treinta días si había objeciones por parte de la DGFPS, y si tras este tiempo no había respuesta por parte del Ministerio de Sanidad y Consumo se entendía que había sido autorizado.

El artículo 28, informaba de las condiciones de autorización y el artículo 29 de la denegación de EC, aspecto que no se había contemplado hasta ese momento, cerrándose de esta forma muchas posibilidades de aceptación de ensayos tras alguna corrección.

Sin embargo, sí que se había contemplado el tema de las modificaciones a los protocolos de EC ya autorizados, que venía explicado en el artículo 30 del RD de 1993 o anteriormente en el artículo 11 de la OM de 1982.

En éste último, sólo se definía en qué circunstancias se podía proponer una modificación a la DGFPS, mientras que en el artículo 30 del RD se indicaba a quién tenía que ser notificada, el modelo a emplear en el caso de que fuese relevante y los plazos de autorización de las modificaciones cuando se considerase pertinente.

Los artículos 31 y 33, suspensión de un EC autorizado e importación de productos para EC, se presentaban por primera vez en la normativa de los EC.

El artículo 32, informe final del ensayo, que se realizaba por parte del promotor y del investigador e iba dirigido al CEIC y a la DGFPS, también era algo que se exigía en esta normativa desarrollando el artículo 65, punto 9 de la Ley del Medicamento de 1990 y que en la OM de 1982 estaba contemplado en el artículo 12 como terminación, aunque en éste no se exigía informar al Comité.

El artículo 34, continuación del tratamiento tras la finalización del ensayo, no tenía que ver con lo contenido en el artículo 13, continuidad, de la OM de 1982. En éste último se indicaba en qué casos se podía continuar un ensayo con los pacientes incluidos en el estudio, tomando el ensayo el nombre de EC de larga duración; por el contrario en el artículo 34 se decía que " mientras no esté autorizado el medicamento para esas condiciones de uso, se regirá por las normas establecidas para el uso compasivo en el artículo 23 de este RD".

Los artículos 35, 36 y 37 se centraban en el PEI, en lo relativo a su autorización, renovación y suspensión respectivamente, revolucionando así los conceptos que se habían adquirido hasta entonces.

Para terminar este título, el artículo 38 detallaba el procedimiento de autorización de centros para la realización de ensayos sin finalidad terapéutica, que no estaban prohibidos anteriormente pero tampoco estaban expresamente nombrados en la OM de 1982.

En la Ley del Medicamento de 1990, lo único que se decía de ellos era la obligatoriedad de la obtención del consentimiento por escrito.

### **Título III : De los Comités Éticos de Investigación Clínica**

Se compone de cinco artículos que informan del funcionamiento de los Comités.

Aunque el nombre de CEIC no existía con anterioridad a la Ley del Medicamento, no por ello han faltado los comités para el estudio de los EC. En ellos no se tenía en tanta consideración el factor ético que a partir de ahora va a ocupar un primer plano.

Por ello, la existencia de este título exclusivamente dedicado a los Comités, indicaba la preponderancia del tema frente a otras materias y la evolución a lo largo de los años, ya que si analizamos normativas anteriores la dedicación que se le había dado fue mucho menor, como se describe a continuación.

Ya en el RD 944/1978, el artículo cuarto, especificaba las funciones del CEC entre las que se encontraba el " velar por las personas en quienes se realice el ensayo de conformidad con las normas éticas a que deben someterse dichos ensayos " y definía su composición.

La OM de 1982, también el artículo cuarto lo dedicaba a los CEC, definiendo su composición (punto 1), que en el apartado de "otros miembros" dejaba percibir la presencia opcional de personal no sanitario. El punto 3 enumeraba las funciones que desarrollaba el Comité ampliando las nombradas en la normativa de 1978 y entre las que destacaba "velar por el cumplimiento de los compromisos y exigencias éticas del ensayo".

Los puntos 4 y 5 estaban referidos al tipo de comunicación que se debía establecer entre los Comités y la DGFPS.

La Ley del Medicamento, en su artículo 64 titulado Comités Éticos de Investigación Clínica, adelantaba lo que posteriormente desarrollaría el RD de 1993. El punto 2 señalaba que "el Comité ponderará los aspectos metodológicos, éticos y legales del protocolo propuesto, así como el balance de riesgos y beneficios anticipados dimanantes del ensayo".

El punto 3 informaba que entre los componentes del Comité se contarían personas ajenas a las profesiones sanitarias de las que al menos uno sería jurista.

El artículo 39 del RD de 1993, acreditación de los Comités Éticos de Investigación Clínica, se componía de tres puntos que equivaldrían al punto cuatro y cinco de la OM de 1982. En el RD se exponía claramente que era la autoridad sanitaria competente la que acreditaría los CEIC y la que renovaría periódicamente dicha acreditación.

Esta acreditación por parte de la DGFPS tiene gran importancia en el proceso de la autorización de un EC, puesto que al delegar la DGFPS parte de su poder en los CEICs se evita que ésta tenga que aprobar cada centro participante en un EC de un estudio multinacional.

En cuanto al sistema de elección de miembros, definido en el artículo 40 del RD, corría a cargo de la Comunidad Autónoma correspondiente que lo comunicaría a la DGFPS.

Comparándolo con la Orden de 1982, en el artículo 4º punto 2, estructuración, la elección de los miembros del Comité era responsabilidad del director del centro hospitalario, quien no estaba presente, en el modo de funcionamiento de los comités expuesto en la normativa de 1993.

En la composición del comité, artículo 41, no hacía división alguna; en este artículo se exponían los requisitos mínimos para la acreditación de un comité, con las siguientes diferencias:

- El comité debía estar constituido por siete miembros.  
Antes no estaba fijado el número.
- Dos de los componentes como mínimo debían ser ajenos a las profesiones sanitarias.  
En la Orden de 1982 no era requisito indispensable, sino que en el apartado de "otros miembros" decía que cuando fuera conveniente podrían incorporarse otros especialistas no sanitarios.
- Entre los miembros del citado comité figuraba algún miembro del personal de enfermería (tal y como se exponía en la Ley de 1990).  
El farmacéutico del hospital debía también de estar presente sin excepción, a diferencia de la normativa anterior que pedía que se especificase cuando el farmacéutico estuviese presente en el comité, lo cual indicaba que no siempre era así.
- Debía haber garantía explícita de que el comité contaba con los medios necesarios para cumplir su cometido.  
Anteriormente no era necesaria ningún tipo de garantía.
- Ninguna remuneración al Comité o a sus miembros por parte del promotor del ensayo.  
Aspecto no contemplado en normativas previas.

Al igual que se mostraba en el RD 944/1978, había en la normativa de 1993 un artículo, el artículo 42, que enumeraba las funciones del comité:

- I La primera era evaluar la idoneidad del protocolo y la justificación de riesgos en función de los beneficios esperados para los sujetos y la sociedad.
- II Otra de las funciones era evaluar la información escrita sobre las características del ensayo, que se daba a los posibles sujetos en investigación y el tipo de consentimiento que iba a obtenerse.

Estas dos funciones guardaban relación con la que se nombraba en el RD de 1978, artículo cuarto, que la definía como el velar por los sujetos del ensayo de conformidad con las normas éticas. Se repetía en la OM de 1982 añadiéndosele la función de arbitrar las eventuales diferencias de criterio en cuestiones referentes al exacto cumplimiento del protocolo.

III Evaluar la idoneidad del equipo investigador era también otra de las atribuciones del Comité. Sin embargo, no era la primera vez que se nombraba puesto que ya se contemplaba en la normativa de 1978.

La OM de 1982 sí hacía referencia al personal investigador, pero mientras las normativas de 1978 y 1993 señalaban como función del comité evaluar a dicho personal, la de 1982 definía la función de apoyo al investigador en sus tareas y responsabilidades.

IV El aspecto económico se consideraba por primera vez en la OM de 1982 al establecer como una de las funciones del Comité el estar informados de las condiciones contractuales y económicas que se pactasen para la realización del ensayo.

Correspondía a la quinta de las funciones del RD de 1993.

V Como innovación estaba el comprobar las previsiones de la compensación a los sujetos participantes, así como del seguro o indemnización. En el artículo 62 de la Ley del Medicamento ya se decía algo de ello.

VI La última de las funciones que era el seguimiento del ensayo desde el inicio hasta la recepción del informe final, era una continuación de la que se exponía en el artículo cuarto del RD de 1978 "supervisar la iniciación y el seguimiento de los ensayos".

Para terminar con este título, el artículo 43 definía las normas generales de funcionamiento de los CEIC que anteriormente no se habían delimitado.

Título IV : Del cumplimiento de las normas de Buena Práctica Clínica y de las inspecciones de Buena Práctica Clínica.

Este título desarrollaba el punto siete del artículo 65 de la Ley del Medicamento que dice así:

“Las Administraciones Sanitarias velarán por el cumplimiento de las normas de Buena Práctica Clínica”.

Era la primera vez que se establecían unas normas como tales para el buen funcionamiento de los EC.

En materia legislativa anterior se hablaba de dictar las normas complementarias que se precisasen para el desarrollo del RD 944/1978 o de respetar las declaraciones de Helsinki y las recomendaciones de la OMS, así como otras organizaciones internacionales interesadas en el tema de los EC (OM de 1982).

Pero en definitiva no había nada concreto que definiese todas las normativas a seguir para un buen cumplimiento de lo establecido en la legislación.

Por ello se puede afirmar que con este título se manifestaba una evolución clara en el aspecto del seguimiento y control de los EC.

El título se componía de cuatro artículos: cumplimiento de las normas de BPC (artículo 44), procedimientos normalizados de trabajo (artículo 45), inspecciones por las autoridades sanitarias (artículo 46) y procedimiento de las inspecciones (artículo 47).

En todos ellos se encuentra un objetivo común, que es el seguimiento de *las Normas de buena práctica clínica para ensayos clínicos en la Comunidad Europea* (35) elaboradas por la Comisión de las Comunidades Europeas.

Así en el primer artículo se exigía el cumplimiento de las mismas, en el segundo de este título se establecían los procedimientos de trabajo para que las normas se pudiesen llevar a cabo y los artículos tercero y cuarto definían el tipo de inspecciones que se iban a realizar para comprobar el buen seguimiento de estas normas.

El RD del 13 de Mayo de 1993 terminaba con dos disposiciones adicionales, dos transitorias, una disposición derogativa única y una disposición final que determinaba la entrada en vigor de esta normativa.

#### **IV.1 APLICACIÓN PRÁCTICA**

Hasta aquí, en este capítulo se ha presentado el marco legal y su evolución desde que se empezó a hablar de los EC tanto en España como en la U.E.

A nivel práctico la implementación de la normativa en el trabajo diario del hospital se ha ido expresando de forma diferente, tal y como dejaban entrever algunos de los trabajos publicados desde hace algunos años al respecto.

Antiguamente el único punto en común existente entre el farmacéutico de un hospital y la industria farmacéutica estaba basado en una relación personal del farmacéutico con el delegado de ventas designado por la empresa.

En 1984 se hablaba de un primer contacto de la industria farmacéutica con el hospital (una vez acordada la participación de un investigador en un EC), siendo el CEC el que debía aprobar el proyecto de investigación presentado para que se pudiese llevar a cabo el mismo en el hospital (36).

La función particular de dicho CEC era de gran importancia, pues se encargaba de hacer un estudio detallado del protocolo y aspectos éticos analizando si podía presentar algún riesgo para el paciente, garantía de confidencialidad y los procedimientos establecidos para la obtención del consentimiento informado del paciente.

Lo que todavía quedaba por delimitar era la composición exacta de los CEC.

En algunos centros la presencia del farmacéutico en estos Comités era requerida, mientras que en otros no lo era tanto.

Lo que sí estaba claro era que el farmacéutico no debía aceptar ningún EC si este no tenía la aprobación del CEC.

Por tanto al no haber homogeneidad a nivel de los componentes del Comité, lo que se recomendó era que, siempre que fuese posible, el farmacéutico debía de proponer su participación en la evaluación del protocolo.

Así pues la relación que existía entre el farmacéutico y la industria ya no quedaba limitada a una relación de amigos prácticamente, sino que entre otras incluía (37):

- dependencia del farmacéutico de la industria a nivel de apoyo en cursos, conferencias... ya que muchos de ellos se encargaban de enseñar en escuelas médicas asignaturas como terapéutica y farmacocinética.

- aumento de la responsabilidad del farmacéutico a nivel de desarrollo de nuevos productos y métodos de empaquetamiento que se fueran a llevar a cabo en el hospital.  
Cuando se estaba investigando un producto nuevo, era el farmacéutico el encargado de la dispensación del mismo como así había sido acordado por la FDA, "International Review Boards (IRBs)..."
- al haber un gran crecimiento del mercado farmacéutico que implicaba una mayor afinidad con el SF, la mayor competitividad inducía a que la relación se cuidase más.
- mayor influencia del farmacéutico como miembro de los equipos de cuidado sanitario, teniendo como principal objetivo la seguridad y eficacia de los medicamentos.  
El farmacéutico era el encargado de la preparación de productos esterilizados, participación en los programas de administración intravenosa...

No todo eran relaciones de afinidad en las que se beneficiaban ambas partes, sino que se puede considerar que existen unas áreas de conflicto y otras áreas de colaboración como describió Gouveia (38) y que se explican a continuación.

#### **IV.1.1 Áreas de conflicto entre la industria y la farmacia hospitalaria.**

- La industria y el farmacéutico compiten para atraer el apoyo del investigador como principal responsable del cuidado de la salud.
- Lo que se debería de tener en cuenta, es que ambos reconociesen el papel que desempeña cada uno y que el farmacéutico evaluase el medicamento desde un punto de vista científico, desterrando el aspecto subjetivo del laboratorio farmacéutico o de sus productos de forma que así desarrollaran una labor conjunta.
- Otro aspecto importante que puede ser objeto de controversia entre la industria y la farmacia hospitalaria, es el presupuesto destinado a los medicamentos.

El farmacéutico tiende a utilizar los productos más económicos, mientras que la industria intenta introducir sus nuevos productos, que constituyen por regla general unos costes más elevados. La función de la industria está en demostrar en un producto la relación coste-beneficio, persuadiendo al farmacéutico del beneficio de su uso.

Como resultado de ello podríamos obtener un doble beneficio:

- I) la industria se esfuerza en conseguir medicamentos que a la larga reduzcan la morbilidad y mortalidad y
  - II) el farmacéutico selecciona únicamente los medicamentos de utilidad limitando costes para el hospital.
- El farmacéutico tiene un papel importante en la investigación y es un gran apoyo para la industria cuando se está desarrollando un nuevo medicamento. Por ello en ciertas industrias se ofrecen "ayudas económicas" en concepto de colaboración por el SF en un EC y esto podría conllevar a una falta de vigilancia al hacerse de esta manera más tolerantes con la industria de que se trate.

En mi opinión estas "ayudas" sí se deberían de apoyar siempre y cuando la implicación del SF en los EC se estuviese realizando en la práctica diaria y no se quede en un mero trámite su participación al iniciar y finalizar los estudios clínicos.

#### **IV.1.2 Áreas de colaboración de la industria y la farmacia hospitalaria.**

- En el área de la formación, la industria juega un importante papel para el farmacéutico del hospital puesto que le ayuda a la financiación de numerosos cursos y congresos que posteriormente redundarán en un beneficio para el hospital, al conseguir una buena formación para los miembros del SF.
- En la investigación es importante la contribución del farmacéutico en la producción de las literaturas, puesto que éste puede aportar la visión práctica del producto.
- Cuando un producto se está desarrollando es importante la colaboración del farmacéutico, sobre todo en la dispensación de la medicación, proceso en el que es fundamental una metodología correcta.

Concluyendo, la industria cuenta con los farmacéuticos para conseguir un uso óptimo de la medicación que vaya a introducir.

Para que todo el proceso se realice de la forma más precisa "The Council of the Pharmaceutical Society" creó en 1985 (39) una serie de normativas destinadas a los farmacéuticos de hospital que fueran a participar en los EC:

1. Debería haber un *farmacéutico involucrado* en el EC siempre que se trate de productos de uso medicinal.
2. Lo ideal es que dicho farmacéutico estuviese *formando parte del CEC* para así tener conocimiento del EC desde un principio.
3. El SF debería estar *informado de cualquier EC que se vaya a realizar en el hospital* y tener toda la documentación entregada en el CEC referida al ensayo.
4. Una vez que el EC esté aprobado por el CEC el farmacéutico antes de que comience el estudio debería recibir una *copia del protocolo* presentado y de los tratamientos por paciente que se vayan a utilizar en el mismo.
5. El farmacéutico deberá asegurarse que el *etiquetado de la medicación* del estudio debe cumplir lo requerido en la legislación y de que en caso de necesidad el material podrá ser identificado.
6. Durante el EC todo el *material deberá ser manejado por el farmacéutico*.
7. Es razonable esperar que la *industria farmacéutica* haga una *contribución económica* al servicio involucrado, por el tiempo y material provisto en el EC.
8. El farmacéutico será el encargado de conseguir que los pacientes devuelvan la *medicación* no utilizada al final del EC, comprobando a continuación el recuento de la misma.
9. El farmacéutico se encargará, según lo acordado, de la *devolución de la medicación* o de su *destrucción*.

Con el paso de los años, se va haciendo más hincapié en el papel del farmacéutico en los EC tal y como lo demostraba un artículo publicado en Inglaterra en 1986 (40):

" El farmacéutico está involucrado en todos los aspectos del desarrollo de medicamentos en la industria: síntesis, selección, formulación, análisis, farmacología/toxicología, empaquetado, producción, control de calidad y registro."

Sin embargo en el hospital todavía su involucración en los EC es mínima.

La contribución del farmacéutico a este nivel se podría agrupar en tres:

- diseño
- consideraciones éticas
- organización e implementación

### **Diseño**

Los farmacéuticos podrían participar rutinariamente en la planificación de los EC, consiguiendo mejorar la calidad del estudio.

El farmacéutico puede aconsejar sobre la dosis más apropiada, el tipo de fármaco empleado (si todavía no se ha decidido) o incluso el comparativo a utilizar. También puede intervenir en la metodología estudiando la realización de un doble ciego, aleatorización, dispensación y etiquetado.

Desde el punto de vista del metabolismo y manejo del medicamento, así como la terapia concomitante, el farmacéutico puede opinar sobre la exclusión de determinados pacientes que no sean adecuados para el estudio.

### **Consideraciones éticas**

Las principales áreas estudiadas en lo concerniente a la ética relacionada con los EC son:

- a) ensayos de asignación aleatoria sobre todo cuando el comparativo es placebo.
- b) perfiles farmacocinéticos/toxicológicos de la medicación en el EC y resultado de los mismos antes de planificar el EC en humanos
- c) estudios en voluntarios y particularmente en voluntarios sanos.

Estos tres apartados entran dentro de la responsabilidad del farmacéutico, de ahí su importancia en este campo.

El farmacéutico puede aportar a un CEC una aproximación científica a la investigación, junto con una apreciación clínica y amplio conocimiento de los fármacos, entendiendo como tal la química, formulación, farmacología clínica y aspectos legislativos.

Es quizá la persona con más amplios conocimientos en el proceso de la evaluación de nuevos productos, pero también como cualquier otro miembro, debe ser capaz de reconocer sus limitaciones.

Como miembro de un CEC es de particular interés la contribución que pueda hacer sobre la evaluación de los riesgos de los medicamentos del EC y la arbitrariedad de los estudios de asignación aleatoria.

También se ha hablado anteriormente de la implicación ética del farmacéutico con voluntarios sanos. ¿Cómo se explica esto?

Como se sabe, los estudios en voluntarios sanos son de corta duración y el principal objetivo que persiguen es la determinación de la toxicidad de un determinado producto y sus vías de metabolización. La aportación del farmacéutico a este nivel es importante, ya que él nos puede informar sobre estos mismos parámetros en medicamentos que tengan una estructura química parecida, grupos terapéuticos, asociaciones farmacéuticas etc.

Se trata en realidad de conseguir la mayor información posible, con el fin de minimizar los riesgos al máximo y requerir el mínimo número de voluntarios sanos necesarios (41).

### **Organización e implementación**

Cuando se va a comenzar un EC es indispensable una organización sin la cual no sería posible su realización.

Dentro de esta organización hay que integrar la *dispensación correcta de la medicación*, para lo que es necesario un conocimiento completo del protocolo.

Otro aspecto es la *asignación aleatoria* que cuando no ha sido realizada, es el farmacéutico el encargado de ello, utilizando las tablas adecuadas y asegurándose de la retención de los códigos.

También el *etiquetado de las muestras*, controlado a su vez por el farmacéutico, juega un papel fundamental en el EC.

Por tanto la contribución del farmacéutico en los EC es crucial en algunos aspectos.

Considerando todo ello, se creó a finales de 1985 una normativa de la U.E. sobre productos medicinales (42) con el fin de mantener un equilibrio entre el paciente y la industria, teniendo en cuenta la seguridad del paciente y la relevancia de la realización de los EC.

En la publicación que recoge esta normativa el Dr. John Foster hizo un comentario en el que se contemplaba que todo el material del EC era manejado a través de la farmacia hospitalaria, pero esto no siempre era verdad. De hecho afirmaba que donde el material de los EC no pasase por farmacia, se incurriría en una falta de seguridad que en condiciones normales hubiera sido obviada por el farmacéutico.

Todos los SF deberían presionar para conseguir el reconocimiento de la función del farmacéutico de hospital en los EC tal y como lo establecía la normativa comunitaria.

Englobando todas las responsabilidades nombradas del farmacéutico de hospital, es de subrayar la importancia de la presencia de un farmacéutico con experiencia desde las primeras fases de un EC. Si así se hiciera, el farmacéutico podría tener una mayor contribución en el diseño del ensayo y aseguraría unos buenos estándares para la realización del mismo en los aspectos farmacéuticos.

Si se analiza la participación del farmacéutico en los EC desde la otra cara de la moneda, es decir teniendo en cuenta la opinión de los miembros del SF, se refieren unas ventajas que van acompañadas de unos inconvenientes derivados de las mismas.

Así, una ventaja que es la participación del farmacéutico en nuevas áreas de trabajo, tiene como inconveniente un aumento del trabajo; el desarrollo e involucración profesional en tareas farmacéuticas va acompañado de una gran responsabilidad ya que se pueden cometer errores, habiendo además una falta de reconocimiento a la labor desempeñada.

Otro de los temas que trataba esta normativa, era la colaboración del farmacéutico en los CEC, que no estaba realmente definido en 1984.

Dr. Noyce (43), en un artículo publicado en 1985, señalaba la importancia que tenía la licencia de futuros productos en los EC, aspecto que se estudiaba en un CEC.

Con la continua necesidad de mejora de la industria farmacéutica, se ha estudiado en qué procesos se hacía necesario un mayor aprovechamiento de los recursos con los que se contaban.

En este sentido en 1988 un artículo publicado por la Sociedad Americana, confirmaba que la capacidad de los farmacéuticos en la participación de los EC era muy positiva, estando sin embargo muy mal aprovechada (44).

En primer lugar, analizaba todos los planos en los que el farmacéutico podía hacer una gran aportación al desarrollo de un producto.

Algunos de ellos ya se han tratado anteriormente (farmacocinética, toxicología, dispensación, farmacología...), pero a estos había que añadir otros como farmacoterapia, patofisiología, bioestadística, monitorización terapéutica del medicamento, evaluación de la literatura presentada del producto y metodología empleada en la investigación.

En esta época fueron de gran importancia los programas de formación orientados al cuidado del paciente, sobre todo en el área de farmacoterapia.

La participación del farmacéutico en estos programas de formación, fue también considerado por la industria ya que ésta los apoyaba económicamente.

Como consecuencia de ello, el farmacéutico iba a ser capaz de contribuir en otros aspectos de relevancia tales como economía y aspectos clínicos de la terapia medicamentosa, evaluación de las nuevas modalidades terapéuticas, utilidad clínica potencial de un compuesto en investigación...

De esta manera se va desarrollando una base de investigación en todas las fases de los EC, coordinando los esfuerzos realizados por los investigadores que participan en el ensayo.

Debido al interés suscitado en el tema, se siguieron elaborando premisas sobre la participación del farmacéutico en la conducción de los EC, surgieron las normativas preparadas por la Real Sociedad Farmacéutica de Gran Bretaña ("Royal pharmaceutical Society of Great Britain") en 1989 que constituían casi una ampliación de las nombradas en párrafos anteriores (45):

- “1. Participación del farmacéutico en los primeros estadios del EC
2. Obligatoriedad del farmacéutico de conocer la situación legal de cada EC que se vaya a realizar en el hospital.
3. Asegurar que el farmacéutico está totalmente de acuerdo con el protocolo y discutir todo lo que le concierne respecto al mismo.
4. Para conseguir un manejo correcto y seguro de los fármacos, el investigador deberá siempre involucrar a un farmacéutico que se responsabilice de la medicación del EC.
5. El farmacéutico debe asegurarse que el etiquetado del fármaco cumple todos los requisitos legales .
6. El farmacéutico debe asegurarse que recibe de la empresa promotora toda la información correspondiente a la fecha de caducidad y su posible extensión.
7. En el SF se debe de guardar una copia sellada de los códigos cerrados y mantener una lista de las personas participantes, ya que es este el primer punto de contacto para la posible detección de efectos adversos.
8. El farmacéutico deberá tener información del EC por lo que será necesario que guarde la documentación que se entregue en cada caso.
9. De acuerdo con las guías del Departamento de Salud para el manejo seguro de medicamentos ("Department of Health guidelines for the safe and secure handling of medicines") en Septiembre de 1988, el farmacéutico es el responsable de la dispensación del material de los EC por lo que estará informado siempre de ello. Todo el material del EC será enviado a la farmacia.  
Asimismo también será de su responsabilidad la destrucción de la medicación devuelta por el paciente, ya sea a través de la empresa promotora o directamente por el SF.

10. La vigilancia del perfecto cumplimiento de todas estas normas del EC será realizado por un monitor designado por la empresa promotora, que tendrá como último fin el control de calidad de todo el proceso.
11. Un farmacéutico experto en el tema deberá calcular el coste de todo lo que involucra el EC a nivel del SF, de forma que el promotor se haga cargo de ello.”

Con el fin de comprobar hasta que punto se ponían en práctica las funciones anteriormente descritas, lo que nos daría muestra del papel desempeñado por el farmacéutico en los EC, se hizo una encuesta en 1988 en España, donde se evaluaron los aspectos de un EC en relación al farmacéutico de hospital (46), independientemente de si el hospital al que pertenecía su SF tenía un CEIC acreditado o no:

- Muestra:** 201 SF de hospitales de más de 200 camas
- Respuesta:** 45% hospitales de más de 600 camas  
60% hospitales dependientes de Universidades  
40% hospitales generales

Si se tiene en cuenta las funciones del farmacéutico de hospital según lo que establecía la OM del 3 de Agosto de 1988, un 15% de los SF encuestados consideraba que eran excesivas para los medios de que disponía el hospital (frente a un 30% que consideraba que eran adecuadas y un 55% que decía estar muy limitadas para lo que podía realizar el SF).

Un año después en España, un grupo de autores (47) vuelven a incidir sobre los conocimientos del EC y especialmente del personal participante en los mismos:

”Hace falta tener conocimientos sobre diferentes aspectos, por ejemplo, metodología general de EC, estadística, patología, farmacología, biofarmacia y farmacocinética, además de conocer los requerimientos más básicos sobre ética y aspectos legales. La dificultad de estos conocimientos es obvia, por lo que a la hora de evaluar un protocolo de un estudio suelen participar:

- a) un clínico que aporta sus conocimientos sobre la enfermedad, evolución, factores que pueden influir en la misma.

- b) farmacólogo clínico y *farmacéutico*, en lo concerniente al fármaco (aspectos metodológicos, pauta posológica, vía de administración, interacciones con otros productos, etc.).
- c) bioestadístico, que permitirá determinar el tamaño de muestra necesario, recogida y análisis de datos.

...es conveniente la participación de un experto en bioética o jurista..."

A medida que los EC iban progresando en el tiempo, también lo hacían en la tecnología como se observaba al tratar aspectos no sólo del EC en sí, sino de los tipos de diseño y la responsabilidad de cada participante en el desarrollo del EC.

Un artículo publicado en 1990 en España (48), añadía otros temas de interés en el EC.

Se empezaba a reseñar la importancia de la realización de los EC con las pautas anteriormente descritas y que estas se cumpliesen adecuadamente, para lo cual se planteaba el tema de la *calidad* de los EC. En este sentido, se hicieron estudios de garantía de calidad del SF en los EC, lo cual daba a entender la importancia del tema.

El objetivo de este estudio era la detección de errores de funcionamiento, proponiendo medidas correctoras y constatando que se cumpliesen después.

Para ello se seleccionaron EC realizados en el Hospital Gregorio Marañón desde 1981 hasta 1989 escogiéndose una muestra de 113 EC.

Este procedimiento no estaba estandarizado a todos los SF, y hubiera sido de gran interés haberlo hecho extensivo, estableciéndose un sistema interno de garantía de calidad.

A raíz del aumento de los conocimientos en EC por parte de los SF y la experiencia que iban adquiriendo en este campo, la **industria farmacéutica empezó a recurrir a los farmacéuticos** para que formasen parte de sus departamentos de investigación, desempeñando funciones como adjunto de investigación clínica, científicos con experiencia y en algunos casos formando parte de la plantilla directiva en investigación.

A este nivel, las principales aportaciones del farmacéutico se podían resumir en las siguientes:

- desarrollo de un trabajo de investigación de elevada calidad y en un tiempo concreto
- nexo de unión con los investigadores actuando como monitores de EC

- solución de problemas que se puedan plantear durante el desarrollo del producto
- mejorar la relación con la farmacia del hospital
- conseguir una óptima relación coste-beneficio al tener buen conocimiento del mercado con el que se está trabajando

Para la industria farmacéutica es primordial el conseguir estos objetivos ya que el desarrollo de un producto desde sus primeras fases requiere una fuerte inversión, no sólo de dinero sino de tiempo también.

Para reducir ambos parámetros, la industria ha ido desarrollando distintos procedimientos que faciliten todas estas tareas recurriendo a un aumento de recursos humanos, ya sea formando parte de su plantilla permanente como por contratos temporales.

De esta forma se han disminuido los tiempos empleados en la investigación de un fármaco, lo que supone en definitiva un ahorro económico sin un detrimento en la calidad de la investigación, que es la finalidad que persigue cualquier industria farmacéutica.

El farmacéutico aporta sólidos conocimientos de farmacología, farmacodinamia, toxicología y farmacocinética. El dominio de áreas como farmacocinética, es útil para la evaluación preclínica (fase animal) y clínica. En la investigación de una molécula hay que llegar a conocer el tiempo de absorción, administración, metabolismo, excreción, así como los datos de toxicidad. Todo ello se realizará antes del comienzo del EC, en la fase preclínica (49).

Además, se va perfeccionando en otras áreas que abarcan cualquiera de los aspectos relacionados con la monitorización y desarrollo del producto y los relativos al cuidado sanitario del paciente.

No hay que olvidar asimismo que puede aportar conocimientos globales sobre la farmacoeconomía y una práctica base de datos que incluya la evaluación de nuevas modalidades terapéuticas y las utilidades que se puedan obtener de este compuesto.

Hay un cambio en el papel que desempeñaba el farmacéutico a nivel de los EC, dispensación de la medicación y colaboración en el proceso de la monitorización, que ha sido sustituido por su participación íntegra en todas las fases del EC (50).

Por otra parte se debe considerar su involucración en el EC dentro de la industria como adjunto de investigación clínica en colaboración con los investigadores, contribuyendo con el

proceso de la investigación y llegando incluso a una posición de científico con experiencia. Desempeñando este papel facilita el trabajo del investigador y le ayuda en aspectos prácticos como la organización de los datos.

Teniendo en cuenta todo lo anterior se puede decir que en general un farmacéutico integrado en la industria está capacitado para desarrollar a nivel práctico las siguientes funciones (51):

- elaboración de protocolos (determinación de las dosis necesarias y formas farmacéuticas para la administración del fármaco al tener experiencia en el campo de farmacología, farmacodinamia y farmacocinética).
- preparación de la documentación necesaria para la iniciación del EC
- selección de investigadores para el EC
- negociación de los acuerdos económicos
- preparación del material que se va a utilizar para el EC
- explicación de todos los procedimientos relativos al uso de la medicación y a quien debe ser administrada
- colaboración en la presentación de la documentación para que sea entregada posteriormente a las Autoridades
- recogida, validación y verificación de los datos del EC siendo el responsable de un buen control de calidad.

En estudios multicéntricos facilitará una homogeneidad en los datos, evitando duplicaciones y la repetición de los mismos errores en cada uno de los centros.

Por lo tanto el recurrir a un farmacéutico clínico puede permitir la realización de una investigación adecuada en tiempo y calidad, representando un valioso recurso para las compañías farmacéuticas para el desarrollo de un fármaco y sus objetivos de comercialización.

En el artículo mencionado anteriormente se muestra un ejemplo real de la necesidad de involucrar a un farmacéutico en el proceso de un EC. Se comparaba la eficacia de un antiinflamatorio no esteroideo con la aspirina para el tratamiento de la artritis cuyos EC se presentaron a la FDA y no se aceptaron como prueba de eficacia. En este estudio se presentaba un problema en la administración de la aspirina ya que al ir encapsulada su biodisponibilidad se veía afectada disminuyéndose su eficacia y por tanto no pudiéndose establecer comparaciones entre los dos compuestos.

El estudio se tuvo que repetir, lo que supuso una pérdida de tiempo y de recursos empleados. En el equipo no había un farmacéutico, lo que demuestra que la presencia del mismo hubiera podido evitar toda la problemática producida.

El trabajo que se ha definido que puede realizar un farmacéutico en investigación, precisa de un gran rigor, de forma que no haya lugar a errores. Al igual que para la dispensación de recetas, el farmacéutico está preparado para el desarrollo de este tipo de trabajos por sus conocimientos en química, farmacología, fisiología y otras ciencias.

La preparación de un producto para su aparición en el mercado, es sin embargo un proceso difícil que tiene muchas complicaciones que a veces pueden impulsar a abandonar al personal involucrado en el proceso.

En mi opinión, se podría decir que en el EC hay muchas personas que colaboran a su realización (investigadores, promotores, sujetos participantes, adjuntos de investigación clínica, estadísticos, personal del laboratorio), cuya dependencia impide a veces la realización de un trabajo perfecto.

Todo ello se ve dificultado por el hecho de que los resultados de la investigación son a muy largo plazo, difusos y a veces no concluyentes, no pudiéndose tener nunca la certeza absoluta de si el producto será eficaz para todos los hombres y mujeres después del esfuerzo invertido.

Otra opción dentro de la industria a la cual se está recurriendo cada vez más, es en vez de contratar a monitores de EC, recurrir a organizaciones contratadas (52,53) que proporcionan el personal necesario (farmacéuticos) para el desarrollo de estas funciones. Así el farmacéutico sigue participando en una colaboración estrecha con el investigador del hospital, sin verse afectado de forma subjetiva por la industria con la que trabaja ya que no es parte de la misma.

Sin embargo lo que si se verá afectada es la relación investigador-promotor (54) y en cierta medida también la relación farmacéutico-promotor (industria).

Además de estas funciones, que se desarrollarían dentro de un departamento médico de la industria o en un departamento de elaboración de material para EC, existen otros departamentos dentro de la industria en los que un farmacéutico también podría tener acceso,

siempre que se le diese el entrenamiento necesario. Estas áreas muy bien podrían ser comercial, entrenamiento y ventas.

De esta manera se facilitaría la posible expansión del farmacéutico en otras áreas de trabajo que no sean las tradicionales de siempre, aparentemente muy limitadas.

## BIBLIOGRAFÍA

- (1) **POCOCK, STUART J. (1987).** Clinical Trials. A practical approach. **Ed. John Wiley & Sons Ltd. Gran Bretaña.**
- (2) **Orden Ministerial de 12 de Agosto de 1963,** sobre laboratorios, registro y distribución de especialidades farmacéuticas.
- (3) **Directiva del Consejo 65/65/CEE, de 26 de Enero de 1965** relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas sobre especialidades farmacéuticas
- (4) **Decreto 1416/1973, de 10 de Mayo.** Regulación del registro farmacéutico.
- (5) **Directiva del Consejo 75/318/CEE, de 20 de Mayo de 1975** relativa a la aproximación de los estados miembros sobre normas y protocolos analíticos, toxicofarmacológicos y clínicos en materia de pruebas de especialidades farmacéuticas.
- (6) **Directiva del Consejo 75/319/CEE, de 20 de Mayo de 1975,** relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias administrativas sobre especialidades farmacéuticas.
- (7) **Decisión del Consejo 75/320/CEE, de 20 de Mayo de 1975,** sobre la creación de un Comité farmacéutico.
- (8) **Real Decreto 944/1978, de 14 de Abril,** por el que se regulan los ensayos clínicos de productos farmacéuticos y preparados medicinales.
- (9) **Directiva del Consejo 78/420/CEE, de 2 de Mayo de 1978** de modificación de la segunda directiva 75/319/CEE relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas sobre especialidades farmacéuticas.
- (10) **Orden Ministerial de 3 de Agosto de 1982,** por la que se desarrolla el Real Decreto 944/1978 sobre ensayos clínicos en humanos.
- (11) **Directiva del Consejo 83/570/CEE, de 26 de Octubre de 1983,** de modificación de las Directivas 65/65/CEE, 75/318/CEE y 75/319/CEE relativas a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas sobre especialidades farmacéuticas.
- (12) **Recomendación del Consejo 83/571/CEE, de 26 de Octubre de 1983,** relativa a las pruebas para la comercialización de especialidades farmacéuticas
- (13) **Ley 14/1986, de 25 de Abril de 1986, General de Sanidad.**
- (14) **Circular nº 20/86, de 28 de Julio** de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios, sobre normas de distribución de los productos farmacéuticos objeto de ensayo clínico

- (15) **Directiva del Consejo 87/21/CEE, de 22 de Diciembre de 1986**, por la que se modifica la Directiva 65/65/CEE relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas sobre especialidades farmacéuticas.
- (16) **Directiva del Consejo 87/22/CEE, de 22 de Diciembre de 1986**, por la que se aproximan las medidas nacionales relativas a la comercialización de medicamentos de alta tecnología, en particular los obtenidos por biotecnología.
- (17) **Recomendación del Consejo 87/176/CEE, de 9 de Febrero de 1987**, relativa a las pruebas para la comercialización de especialidades farmacéuticas.
- (18) **Real Decreto 424/1988, de 29 de Abril**, reforma de registro de especialidades farmacéuticas y otras normas sobre medicamentos.
- (19) **Circular nº 28/88, de 25 de Mayo de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios**, sobre la documentación de ensayos clínicos
- (20) Volumen I: Normas sobre medicamentos de uso humano en la Comunidad Europea. Recopilado por la Comisión de las Comunidades Europeas editados por la oficina de publicaciones oficiales de las Comunidades Europeas. III/3306/89-ES, Enero 1989.
- (21) Volumen II: Nota explicativa para los solicitantes de autorizaciones de comercialización de medicamentos de uso humano en los estados miembros de la Comunidad Europea.  
Recopilado por la Comisión de las Comunidades Europeas editados por la oficina de publicaciones oficiales de las Comunidades Europeas. III/3306/89-ES, Enero 1989.
- (22) Volumen III: Directrices sobre calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos de uso humano.  
Recopilado por la Comisión de las Comunidades Europeas editados por la oficina de publicaciones oficiales de las Comunidades Europeas. III/3306/89-ES, Enero 1989.
- (23) Volumen IV: Guía de las normas de correcta fabricación de medicamentos. Recopilado por la Comisión de las Comunidades Europeas editados por la oficina de publicaciones oficiales de las Comunidades Europeas. III/3306/89-ES, Enero 1989.
- (24) Volumen V: Normas sobre medicamentos veterinarios de la Comunidad Europea. Recopilado por la Comisión de las Comunidades Europeas editados por la oficina de publicaciones oficiales de las Comunidades Europeas. III/3306/89-ES, Enero 1989.
- (25) **Directiva 89/341/CEE** por la que se modifican las Directivas 65/65/CEE y 75/319/CEE, relativas a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas sobre especialidades farmacéuticas.

- (26) **Bases para la realización de un EC con productos medicinales en la Comunidad Europea** en Julio de 1987. Informe del Grupo de Trabajo de Eficacia del Comité de especialidades farmacéuticas
- (27) **Declaración de Helsinki**, recomendaciones para orientar a los médicos en los trabajos de investigación biomédica con sujetos humanos. Adoptada por la 18.<sup>a</sup> Asamblea Médica Mundial (Helsinki, Finlandia, Junio de 1964), revisada por la 29.<sup>a</sup> Asamblea Médica Mundial (Tokio, Japón, Octubre de 1975) y por la 35.<sup>a</sup> Asamblea Médica Mundial (Venecia, Italia, Octubre de 1983).
- (28) **Ley 25/1990, de 20 de Diciembre**, del medicamento.
- (29) **Directiva 91/507/CEE del 19 de Julio de 1991**, que modifica el anexo de la Directiva 75/318/CEE del Consejo relativa a la aproximación de las legislaciones de los estados miembros sobre normas y protocolos analíticos, toxicofarmacológicos y clínicos en materia de ensayos con medicamentos.
- (30) **Circular nº 68/92** para la participación de los laboratorios farmacéuticos en el sistema de farmacovigilancia
- (31) **Circular nº 12/92, de 20 de Julio**, de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios sobre base de datos de ensayos clínicos
- (32) **Circular nº 2/93** de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios, sobre trámite de autorización de protocolos de ensayos clínicos y de los centros participantes en éstos
- (33) **Real Decreto 561/1993, de 16 de Abril**, por el que se establecen los requisitos para la realización de ensayos clínicos con medicamentos
- (34) AVENDAÑO C. **I Congreso Nacional de Medicina Farmacéutica, libro de resúmenes Madrid 23-25 Mayo 1993**. Editores BARLETT A. y SANCHEZ J. AMIFE.
- (35) **Normas de Buena Práctica Clínica** para ensayos clínicos en la Comunidad Europea. III/3976/88-EN. Rev.1, de 17 de Febrero de 1989.
- (36) CARLEIR A. AND GHISLAIN, J.C. Point of view of the hospital pharmacist on involvement in clinical trials. **Pharma Probl.Tech. 32:321-326 (Apr) 1984**
- (37) ANONYMOUS. Ethical aspects of practice research. **Pharm.J.232:557-558 (May) 1984**
- (38) GOUVEIA, W.A. Hospital pharmacy and industry-Conflict and collaboration. **Am. J. Hosp.Pharm. 41:1391-1394 (Jul) 1984**
- (39) ANONYMOUS. Guidelines for the involvement of hospital pharmacy in the conduct of Clinical trials. **Pharm. J. 242:105 (Jan 28) 1989.**

- (40) ANONYMOUS. Hospital pharmacist group: Clinical Trials and hospital pharmacy. **Am. J. 236:268-269 (Mar 1) 1986.**
- (41) GRACIA D. Fundamentos de Bioética 1989.
- (42) ANONYMOUS. Guidelines for dealing with Clinical trials. **Pharm. J. 234:322 (Mar 9) 1985**
- (43) NOYCE, P.R. Role of the hospital pharmacist in the introduction of new medicines. Part 1. Clinical Trials. **Pharm. J. 235:367-369 (Sep 21) 1985**
- (44) YORK, J., ALEXANDER, J.G., BARONE, J.A. AND RAIA, J.J. Value of the clinical pharmacist in the drug development process. **Clin. Res. Drug Regul. Aff. 6:23-39 (1) 1988.**
- (45) ANONYMOUS. Guidelines for the involvement of hospital pharmacy in the conduct of clinical trials. **Pharm. J. 242:105 (Jan 28) 1989.**
- (46) IDOATE A., GIRALDEZ J., JIMENEZ TORRES M.V., TAMES M.J., INARAJA M.T., ALDAZ A Hospital pharmacist involvement in clinical drug trials in Spain. **Rev. Soc. Esp. Farm. Hosp. 13:5-12 (Jan-Feb) 1989.**
- (47) GALLASTEGUI-OTERO C., IZQUIERDO-PULIDO I., AND TORRENT-FARNELL J. Basic methodology in the design of clinical assays. Part 1. **Farm. Clin. (Spain) 7:204-206, 208-210, 212-213 (Apr) 1990.**
- (48) SANCHEZ FRESNEDA M.N., SEVILLA AZZATI E., ARMENTIA AGUERO L., MUR MUR A.M., AND RAMOS DIAZ F. Quality guarantee in the pharmacy service: analysis of results in the area of 6 clinical studies. **Farm. Clin. (Spain) 7:390-397 (Jun) 1990.**
- (49) NAHATA, M.C. Clinical research by pharmacists. **J. Clin. Pharm. Ther. 16:145-147 (3) 1991.**
- (50) ANONYMOUS. Design and conduct of Clinical trials. **Pharm. J. 246:594-595 (May 11) 1991.**
- (51) EDWARDS, S.A. Alternate practice: Clinical research. **J. Pharm. Pract. 2:100-104 (Apr) 1989.**
- (52) LLURIA X. ¿Qué espera un laboratorio farmacéutico de una OIC? **Libro de resúmenes, I Congreso Nacional de Medicina Farmacéutica**, Madrid 23-25 Mayo 1993.  
Editores BARLETT A. y SANCHEZ J. AMIFE.
- (53) VOGEL J.R. Achieving results with Contract Research Organizations: Pharmaceutical industry views. **Applied Clinical Trials, Jan 1993, Vol 2, N°1.**

## V. RESULTADOS DEL CUESTIONARIO DE LOS SERVICIOS DE FARMACIA

Se obtuvo respuesta de 42 hospitales, de los que 16 cuestionarios se recibieron por correo;

De estos últimos, 4 de ellos venían sin identificar (25%), y de los 24 entregados en mano, al menos 3 (12,5%) comentaron que no querían que en la encuesta apareciese el nombre del hospital. Los restantes hospitales tenían interés en saber que es lo que se iba a hacer con los datos recogidos y de qué forma se iba a ver el hospital directamente implicado.

A continuación, se van a ir exponiendo las respuestas a cada una de las preguntas formuladas (que aparecen subrayadas), mediante una distribución de frecuencias. Además, se han realizado otras pruebas estadísticas en función de los objetivos buscados. En algunas de las preguntas, se ha visto "a priori" que podía ser interesante el relacionar conceptos, por lo que dependiendo de las preguntas se ha hecho un análisis para ver si existía alguna relación.

### 1. ¿Cual es el promedio anual de EC que se realizan en el hospital?

De los 42 cuestionarios recibidos se obtuvieron las siguientes respuestas (tabla I):

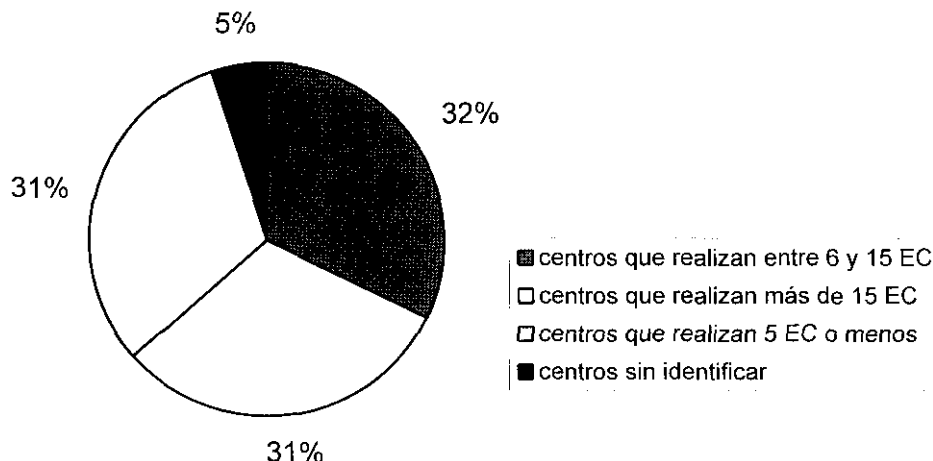
**Tabla I**

nº EC	1	2	3	4	5	6	7	8	10	15	20	25	30	38	40	50	60	70	No contesta
nº centros	1	1	3	3	5	1	1	2	6	4	3	1	2	1	2	2	1	1	2

Agrupando las respuestas en función del volumen de EC, se pueden diferenciar tres grupos:

- Centros con un nº de EC igual o menor a 5 :                    13 centros (31% del total)
- Centros con nº de EC entre 6 y 15 ambos incluidos: 14 centros (33% del total)
- Centros con un nº de EC mayor a 15:                            13 centros, igual al primer grupo
- Sin identificar :    2 centros (4,8%)

Teniendo en cuenta el número de respuestas en cada grupo, se puede decir que los resultados están balanceados con un porcentaje bastante similar (figura 1):



**Figura 1:** Participación anual de los centros en los Ensayos Clínicos

## 2. El farmacéutico como miembro del CEC :

### 2.1 ¿ Qué papel desempeña dentro del CEC ?

Entre las posibles funciones a seleccionar, se señalaban las de presidente, secretario, vocal y asesor.

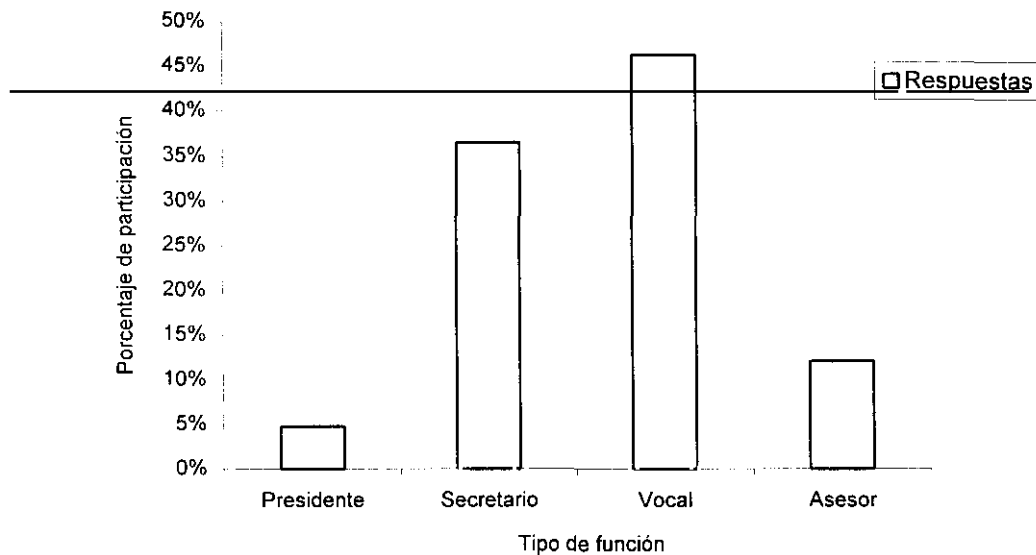
En algunos casos, el farmacéutico tenía una doble función en el Comité, ya fuera como secretario y vocal o como secretario y asesor indistintamente.

La distribución de frecuencias determina el porcentaje de farmacéuticos que desempeñan un cargo determinado. De ahí podríamos deducir la importancia que se le ha dado al farmacéutico, según su participación en el CEC.

Se obtuvieron 41 respuestas, equivalentes a 35 casos, ya que en algunos hospitales el farmacéutico desempeñaba una función mixta :

Presidente : 2 ( 4,8% de respuesta )  
 Secretario : 15 ( 36,5% de respuesta )  
 Vocal : 19 ( 46,3% de respuesta )  
 Asesor : 5 ( 12,1% de respuesta )  
 No contesta: 7 hospitales

A continuación se muestra la figura 2 donde se representan gráficamente estos resultados:



**Figura 2:** función desempeñada por el farmacéutico en el CEIC

De las respuestas recogidas, se observa como el papel del farmacéutico va cobrando mayor relevancia con el tiempo, puesto que hace años no se hubiera podido pensar en la figura de un farmacéutico de hospital como presidente de un CEC .

Por otra parte un 5,8% de los hospitales no contestaron, lo cual indica que todavía hay falta de información a nivel de los SF en estos aspectos. Por ello es necesario realizar una labor informativa sobre la importancia del farmacéutico en los CEC.

La respuesta más común era la de vocal, lo cual no es de extrañar teniendo en cuenta que es aquí donde puede haber un mayor número de miembros, ya que las funciones de secretario y presidente están limitadas a una sola persona en cada uno de los CEC.

## 2.2 ¿ Está presente en todas las reuniones de dicho CEC ?

En principio, es un requisito legal la presencia del farmacéutico en los CEC.

Al plantearse esta pregunta se pretendía, por una parte comprobar si en efecto se estaba cumpliendo lo que exige la legislación, y por otra, si no se cumplía, ver hasta qué punto consideraban necesaria la presencia del farmacéutico en los CEC, hecho que se podía valorar por el porcentaje de asistencia a las reuniones.

De las respuestas obtenidas, se deduce que en todos los centros hay un alto porcentaje de asistencia del farmacéutico a las reuniones de los CEC, por lo que parece que además de cumplirse los requisitos legales es eficaz dicha presencia.

Hay 39 hospitales en los que siempre está presente el farmacéutico, lo que supone un 92,8% del total de las respuestas. Los otros 3 centros respondieron que no siempre estaba presente el farmacéutico, pero al incluir el porcentaje de asistencia del mismo al CEC, éste no era en ninguno de los casos inferior al 90%.

## 2.3 ¿ Recibe el protocolo previamente a la reunión para su posible estudio ?

En el caso de una respuesta afirmativa, se pedía el número de días de antelación con que se recibían los protocolos en el SF.

De las respuestas recibidas, 41 centros decían recibir el protocolo con antelación y 1 no contestaba.

Lo que presenta gran variación es el mínimo número de días con que se recibe el protocolo cada centro (tabla II):

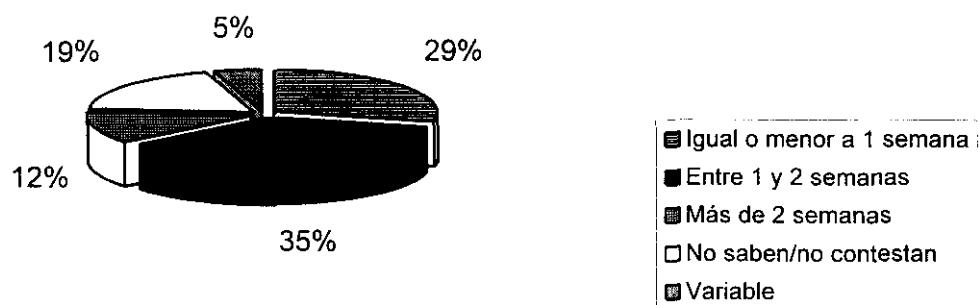
**Tabla II**

nº días	2	3	4	5	6	7	8	10	12	15	20	30	No contesta	variable
nº EC	3	1	1	1	2	8	3	5	1	5	1	1	8	2

Con el fin de tener una idea más clara de los resultados en tiempo práctico, se han dividido los mismos en tres grupos de la siguiente manera:

menor o igual a 1 semana:	12 centros, equivalente a un 29,2% del total
1 semana - 2 semanas:	15 centros, equivalente a un 36,5% del total
más de 2 semanas:	5 centros, equivalente a un 12,2% del total
No contesta:	8 centros, equivalente a un 19,5% del total
Variable:	2 centros, equivalente a un 4,8% del total

En la mayoría de los centros era necesario entregar la documentación al CEC entre 1 y 2 semanas, para que pudiese ser evaluada por éste. Es importante para el promotor de los EC, el tener conocimiento de estos tiempos para evitar demoras en la evaluación de un estudio clínico (figura 3).



**Figura 3:** Antelación con la que se recibe el protocolo en el SF antes de la reunión del CEIC

En total hay 32 respuestas, de las que considerando el mínimo número de días requeridos para el estudio, sale una media de 9,3 días con una desviación estándar de 5,7

#### 2.4 ¿ Qué tiempo dedica al estudio de cada protocolo ?

La respuesta viene dada en minutos, pues ya de antemano se asumía que la mayoría de los centros, y con mayor motivo aquellos que realizan un gran número de EC al año, no disponen de mucho tiempo para dedicar al estudio de cada protocolo.

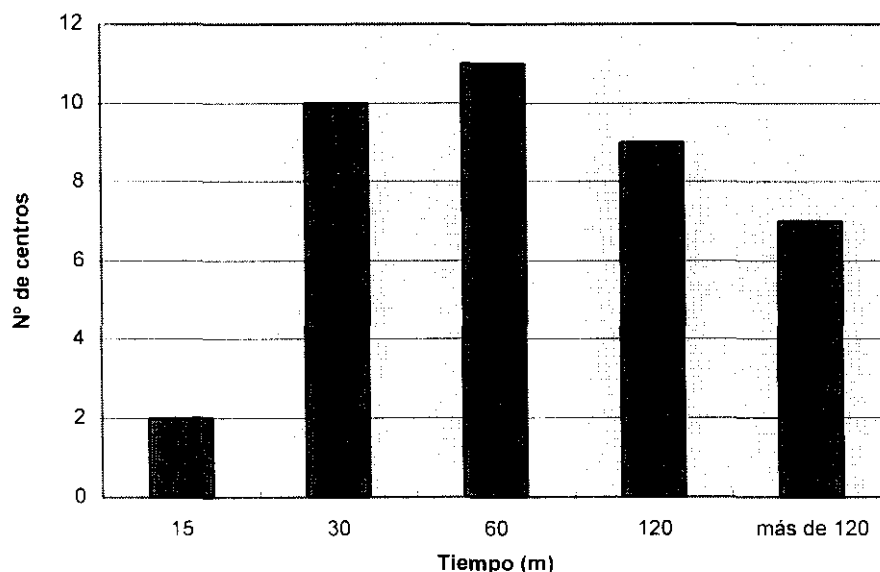
Teniendo en cuenta el valor mínimo en aquellos casos en que la respuesta era un intervalo de tiempos, se obtuvieron las siguientes contestaciones (tabla III):

**Tabla III**

minutos	15	20	30	40	60	90	100	120	180	240	500	No contesta
nº centros	2	2	8	1	10	2	1	6	3	3	1	5

De los resultados transformados a horas resulta la siguiente división (figura 4):

hasta un cuarto de hora incluido:	2 centros ( 5,1% )
de un cuarto de hora a media hora incluida:	10 centros ( 25,6% )
de media hora a una hora incluida:	11 centros ( 28,2% )
de una hora a dos horas incluidas:	9 centros ( 23% )
más de dos horas:	7 centros ( 17,9% )



**Figura 4:** Tiempo dedicado por el farmacéutico al estudio del protocolo

De los 42 hospitales respondieron 39, con una media de 95,12 minutos de dedicación al estudio del protocolo y una desviación estándar de 92,5.

Tres centros no respondieron, lo que corresponde a un porcentaje de 7,1%.

Se analizó la relación entre el tiempo dedicado al estudio del protocolo y la media de EC en cada hospital mediante una correlación. Aunque en ningún caso salió significativo, la curva que más se ajustaba teniendo como criterio de valoración el coeficiente de regresión, era una curva hiperbólica del tipo  $y=a+b/x$  con un  $r=0,37967$  y un error estándar tipo  $a=4,2736$  y del tipo  $b=163,43$

De las respuestas obtenidas, el mayor acumulo se encuentra en los períodos de un cuarto de hora a una hora, ya que entre ambos suman un 53,8% del total de las respuestas recibidas.

#### 2.5 En el estudio del protocolo ¿ considera exclusivamente lo relativo a la medicación del EC en sí ?

Tres posibles respuestas se aceptaban; una respuesta afirmativa, una negativa que era indicativa de que se estudiaba algún aspecto más del que se requería bajo la condición de farmacéutico, y una tercera en la que se admitía que el personal del SF considerase el estudio del protocolo de forma exhaustiva sin dejar punto alguno.

He aquí las respuestas recogidas:

a) *Sí, se considera exclusivamente lo relativo a la medicación del EC en sí*

5 centros han respondido a ello. Por tanto un 11,9% del total de los hospitales

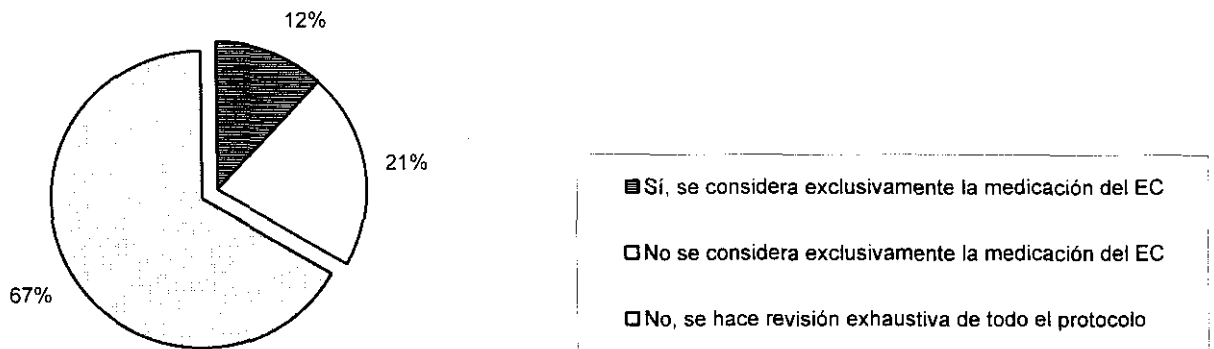
b) *No se considera exclusivamente lo relativo a la medicación del EC en sí*

9 centros se encuentran dentro de este grupo, lo que significa un 21,4% del total de las respuestas.

c) *No, se hace revisión exhaustiva de todo el protocolo*

En este apartado estaba la respuesta mayoritaria, ya que 28 centros fueron los que respondieron, lo que equivale a un 66,6% del total.

Estos resultados se ven reflejados en el gráfico siguiente (figura 5) :



**Figura 5:** Profundidad en el estudio del protocolo

### 3. Según la ley del medicamento, el farmacéutico puede actuar como investigador principal de EC en humanos; según esto:

#### 3.1 ¿ Ha participado alguna vez algún miembro del SF en los EC como investigador principal ?

Al formular esta pregunta de un aspecto tan novedoso y contemplado en la legislación española, no se esperaba un alto porcentaje de respuesta afirmativa, principalmente por la falta de experiencia a este nivel.

Todos los hospitales respondieron, lo que demostraba el interés de evolucionar por parte del farmacéutico.

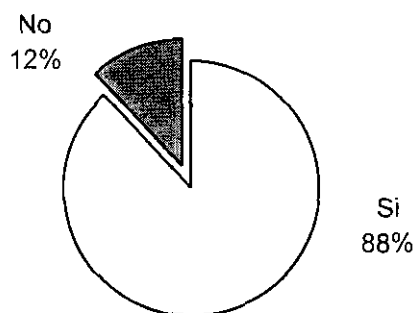
De éstos, 5 contestaron afirmativamente (lo que supone un 11,9% del total) y 37 negativamente ( 88% del total), lo cual no es muy diferente de lo que se esperaba.

Dentro de los que respondían afirmativamente, se pedía el número de ensayos en los que habían participado con esta función de investigador principal. De los 5 centros, sólo 3 respondían a ello con un número muy bajo de EC, ya que 2 de los centros lo habían hecho en dos ensayos y el otro sólo en uno. Por lo tanto todavía queda mucho por desarrollar en los SF.

Un centro que no había respondido con el número de EC, añadió el comentario de que su participación había sido en EC con material sanitario, lo que es de especial interés, ya que en este campo es el farmacéutico el que tiene un mayor conocimiento y experiencia.

La respuesta negativa iba acompañada del comentario "causa" de no participación. Seis respuestas (16,2%) lo atribuían a que no había sido propuesto y era difícil por iniciativa, 2 respuestas (5,4%) lo explicaban como falta de recursos (falta de personal, formación y tiempo) y otra (2,7%) a que era el médico investigador el que veía más clínica.

En la figura 6 se muestra la respuesta global:



**Figura 6:** ¿participa el farmacéutico como investigador principal?

### 3.2 ¿ Piensa que podría aportar dicha participación al desarrollo de la investigación algún beneficio ?

Sólo se contemplaban dos respuestas (afirmativa y negativa), y en la afirmativa se pedía especificar el tipo de beneficio.

Al plantear la pregunta no se esperaba en ningún caso hallar una respuesta negativa, pues los EC son un tema de actualidad y de interés general tanto a nivel médico como farmacéutico.

Se obtuvieron un total de 29 respuestas, de las que 26 eran afirmativas (89,6% de las respuestas) y 3 negativas (10,3%).

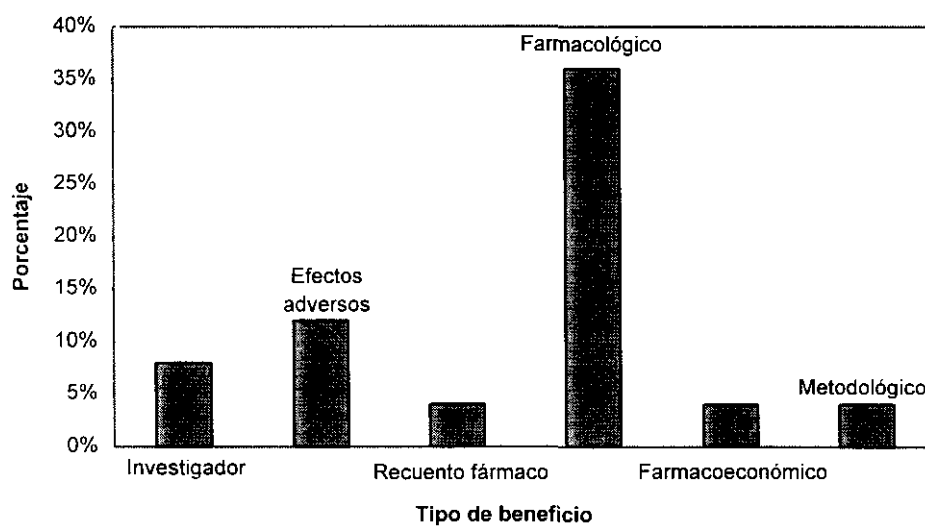
Las primeras que iban acompañadas del tipo de beneficio de la participación en los EC por parte del SF, tuvo un total de 25 respuestas equivalentes a 20 casos, puesto que algunos casos incluían más de un beneficio en la respuesta.

En la tabla IV se muestran las respuestas en cuanto a la especificación de los beneficios:

**Tabla IV**

BENEFICIO	FA	%RESP.
Investigador	2	8
Efectos adversos	3	12
Recuento de medicación	1	4
Farmacológico	9	36
Farmacoeconómico	1	4
Metodológico	1	4

Representando gráficamente estos resultados (figura 7) quedaría así:



**Figura 7:** Beneficios de la participación del farmacéutico como investigador

Además de estos beneficios en algunos de los casos se añadían otros, que aunque resultaban de una respuesta minoritaria, no por ello dejaban de tener menos interés que las demás respuestas.

Constituían 7 los casos que han respondido dentro de este grupo de "otros" en la respuesta afirmativa. Uno de estos casos tenía una respuesta mixta, ya que contemplaba un beneficio farmacológico que se había reflejado anteriormente junto con el de los "otros" que en este caso era "garantía de calidad".

Entre los 6 casos restantes se indicaban como beneficios la aleatorización, preparación de medicamentos, mejor seguimiento y desarrollo del EC, interpretación de resultados y diseño (2 respuestas).

Había 1 centro que no respondía, pero que aclaraba que era difícil hablar de beneficios a este nivel ya que era el clínico el que hacía los ensayos en humanos.

#### 4. La ley del medicamento obliga a la entrega de las muestras en el SF

##### 4.1 ¿Se comprueba que el ensayo clínico está autorizado por el Ministerio de Sanidad?

El porcentaje de respuesta a esta pregunta era de un 100%, y en todos los casos con una respuesta afirmativa tal y como exige la legislación española.

##### 4.2 ¿Se reciben en el SF las muestras para los ensayos clínicos?

Todos los centros respondieron, aunque lo hicieron de forma distinta.

En la tabla V se exponen los resultados:

**Tabla V**

<b>SE RECIBEN LAS MUESTRAS</b>	<b>FA</b>	<b>%RESPUESTA</b>
Siempre	32	76,2
Nunca	0	0
Depende del promotor	8	19
Otras	2	4,8

Sin lugar a dudas, la respuesta mayoritaria fue que se recibían las muestras siempre en el SF, no teniendo la respuesta contraria ningún caso.

Influye asimismo el comportamiento del promotor, que es según la encuesta el que en algunos casos decide el lugar donde se entregan las muestras.

Los dos casos que contestaron "otras", se podrían incluso considerar dentro del rango de "siempre" dependiendo del criterio más o menos estricto de la respuesta, puesto que en ambos casos este "otras" se refería a que casi siempre se recibían las muestras en los SF, pero al no ser siempre no podían ser incluidos en la primera respuesta.

#### 4.3 En caso de no recibirse, se ocupa el SF de hacer un seguimiento de las mismas?

Este tipo de pregunta para cualquier centro, implicaría que aquellos que han respondido que reciben siempre las muestras en el SF, si realmente hiciesen un seguimiento obligarían a cualquier promotor que no las depositase ahí, a que lo hiciese;

A los que han respondido que dependía del promotor, entrarían dentro del grupo que "no" hace el seguimiento de las muestras y los que respondieron que "a veces" podrían estar tanto en un grupo como en otro.

Hubo un total de 23 respuestas, de las que 9 decían que "sí" (39,1%), 12 que "no" (52,2%) y 2 que "a veces" (8,7%).

Algunas de las respuestas iban acompañadas de un comentario que ayudaba a comprender la respuesta dada.

En el caso de los 9 centros que hacían un seguimiento de las muestras, hubo 2 que respondieron especificando el procedimiento por el que ellos hacían el seguimiento. Uno de ellos lo hacía a través del CEC, mientras que el otro decía hacerlo reclamándolo a través del investigador y del promotor.

Los 2 SF que contestaron que "a veces", comentaban que en el primero de ellos era explicando al promotor sus obligaciones en cuanto a la entrega de las muestras en el SF y en el otro el seguimiento era más fácil al ser un centro pequeño y por lo tanto con un rápido intercambio de información.

De los que respondieron que "no" se hacía el seguimiento, 2 centros incluyeron una explicación:

- que era la administración de secretaría la responsable de hacerlo
- que no se hacía porque era difícil

Por otra parte se buscó la relación de esta variable con la de la media de los EC y los recursos con los que contaba el SF:

#### *Relación entre el seguimiento de las muestras en el SF y la media de EC*

Esta relación se planteó pensando que un gran volumen de EC en el hospital hacía más difícil el seguimiento de las muestras, aunque contrariamente a ello se podía decir que un hospital con muchos EC tenía más posibilidades de tener una gran infraestructura para un correcto seguimiento.

Para conocer ésta relación a nivel estadístico se hizo un **anova** de 1 factor, que salió no significativo.

Al hacer una comprobación de la muestra para saber si era una distribución normal o no (y en función de ello aplicar unos tipos de pruebas u otras), se aplicó también la prueba de Kruskal-wallis para pruebas no paramétricas, ya que resultó que la muestra no se ajustaba a una distribución normal.

Tampoco en este caso salió la prueba **significativa** por lo que no se puede encontrar para este tamaño de muestra una relación entre ambas variables.

#### *Relación entre el seguimiento de EC en el SF y los recursos con los que cuenta el SF (pregunta 10.1)*

La relación se pensó que podía ser interesante ya que cuantos más recursos cuente un SF para la realización de los EC, más factible es tener un control de la entrada de las muestras en el mismo.

A nivel estadístico, se realizó una prueba de chi cuadrado que salió no significativo con una  $p=0,3$  y un coeficiente de asociación  $v=0,33$ .

Este resultado indica que no se puede hablar de una relación entre ambas variables como queda justificado con el bajo coeficiente de asociación.

#### 4.4 ¿Existe un registro de los EC aprobados por el CEC para que en un futuro se puedan reclamar aquellas muestras que no pasen por el SF?

Del total de las 40 respuestas recibidas, un 82,5% respondieron que sí y 17,5% que no.

##### *Relación entre el registro de los EC y el seguimiento de las muestras en los SF*

En principio se pensó que ésta relación podía ser interesante puesto que los que hicieran un seguimiento, podrían registrar las muestras para mejorar la organización de los EC.

Por la prueba del chi cuadrado, se vio que la diferencia entre ambas era no significativa con un coeficiente de asociación  $v=0,29$

##### *Relación entre el registro de las muestras de los EC y el tamaño de los centros en función del nº de EC que hacen al año.*

En base a la explicación anterior, se trató de buscar una relación a este nivel, que resultó no significativa.

A este resultado estadístico se llegó haciendo una comparación de medias entre dos muestras independientes con una  $p=0,5$ .

Por ello se puede decir que no se puede relacionar el registro de las muestras de un EC con el número de EC anual, ni el seguimiento que se hace de las muestras en cada hospital.

4.5 ¿Se hace acuse de recibo por escrito de las muestras recibidas en el SF?

- a) Si: 38 casos (90,4%)
- b) No: 2 casos (4,8%)
- c) Otras: 2 casos (4,8%)

Uno de estos casos responde que es "a demanda" y el otro no hace comentario

4.6 En el caso de que se haga entrega de recibo, ¿se comprueba que lo indicado en el recibo coincide con la medicación entregada?

Esta pregunta hacía referencia a situaciones en las que el promotor hace entrega de un recibo de medicación para que sea firmado por el SF, de forma que se corrobore que las muestras han sido depositadas en el SF y que son ellos los responsables de las muestras.

Se obtuvieron 41 respuestas, de las que 40 decían que sí (97,6%) se comprobaba y tan sólo 1 que no (2,4%).

El único caso que respondió que "no" tenía una media anual de 25 EC, por lo que quizá ésta respuesta estaba condicionada por el gran volumen de muestras que se recibían en el SF. En cuanto a los recursos de este centro, se trataba de un SF con más de una persona que se dedicaba a los EC, por lo que sí hubieran podido llevar un mejor control de lo que entraba en el SF.

De cualquier manera, la respuesta teniendo en cuenta el total de respuestas recibidas, se podría tomar como la excepción que confirma la regla.

4.7 ¿Hay un impreso normalizado de recepción/dispensación de medicamentos para EC donde se refleje nombre del laboratorio, lote y fecha de caducidad, nº de randomización ...?

41 hospitales respondieron a ello, sin que haya una gran diferencia entre las respuestas afirmativas y las negativas ya que han sido de un 51,2% (21 casos) y de un 41,5% (17 casos) respectivamente.

En 3 casos aparecía la respuesta "otras"; uno de los casos está referido a un impreso individualizado, el otro a que se tenía que especificar en el impreso el nº de lote y nº de randomización y el último de los casos no indicaba nada más aparte.

4.8 Cuando se reciben las muestras en el SF ¿se comprueba que el etiquetado cumple los requisitos marcados por la legislación?

En 34 de las respuestas se decía que sí se comprueba (87,2%) y en 5 casos que no (12,8%)

En el apartado de comentarios, 4 de los centros que respondieron afirmativamente añadieron lo siguiente:

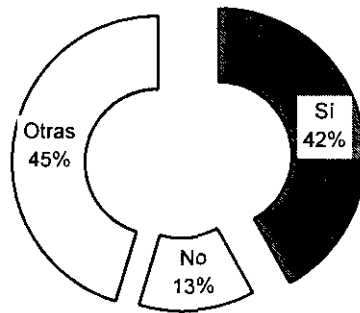
- que lo que se comprueba específicamente es el lote y la caducidad de las muestras
- que se añaden datos si es necesario
- que sí se comprueba cuando la dispensación es directa al paciente
- que sí se comprueba aunque depende de si los pacientes son intra o extrahospitalarios

4.9 Cuando se comprueba que no los cumplen, ¿se devuelven las muestras?

De las 34 respuestas afirmativas anteriores, sólo 29 respondieron. De estos casos, 13 sí devolvían las muestras (44,8%), 4 no las devolvían (13,8 %) y 14 respondieron en "otras" (48,3%).

El grupo de "otras", se ha dividido en función de la similitud de las respuestas en cuatro (figura 8) :

- a) Se contacta con el promotor: 5 casos
- b) Se guardan las muestras hasta la adaptación de las etiquetas de acuerdo a la legislación: 2 casos
- c) En 5 casos, no se había dado
- d) En 1 caso se contestó que a veces se devolvían las muestras, sin especificar en el cuestionario de qué dependía el hecho de que se devolviesen o no



**Figura 8:** Devolución de las muestras en caso de incumplirse los requisitos marcados por la legislación

#### 4.10 ¿ Se exige que se adjunten las referencias analíticas de las muestras que se van a entregar?

De las 39 respuestas recibidas, 8 decían que "sí se exigen" (20,5%); 29 que "no" (74,4%) y 2 que la respuesta era que "a veces" o "no siempre" (5,1%).

#### 4.11 Cuando se hace entrega de las muestras, ¿se encarga el promotor de informar al SF de las condiciones de almacenamiento y conservación de las muestras?

31 hospitales de 41 respondieron que "sí", lo que equivale a un 75,6% de las respuestas; Como aclaración se incluía en 6 casos que esta respuesta era dependiente del promotor del estudio ya que existe gran variación a este respecto de unos promotores a otros.

10 respondieron que "no" (24,4%), siendo el SF el que preguntaba al promotor (2 centros, que correspondía a un 20% de las respuestas negativas) o bien que lo veían en las etiquetas que se adjuntaban con la medicación (4 centros de los 10, lo que equivale a un 40%).

#### 4.12 ¿ Existen condiciones de almacenamiento especiales para las muestras de ensayos clínicos?

En esta pregunta no hubo ningún centro que dejase de responder. La gran mayoría (39 centros) sí tenían condiciones especiales (92,9%), lo que indicaba que la organización interna de los SF en cuanto a la distribución de los medicamentos era buena o por lo menos estaba controlada.

Sólo 3 centros (7,1%), no tenían una estructura especial.

Se buscó la *relación con la media de EC anual* en base a que los hospitales con gran número de EC deberían de tener una infraestructura adecuada para las muestras de los EC, mientras que en el caso de pequeños centros con pocos EC no sería necesario este tipo de infraestructura.

Para estudiarlo, se hizo un análisis estadístico de comparación de medias entre dos muestras independientes que resultó ser no significativo ( $p=0,2$ )

Por tanto, no se puede hablar de una posible relación entre ambas, sino que depende del funcionamiento individual de cada centro y del interés, el tener una mejor o peor organización para el almacenaje de las muestras del EC.

Además, en esta pregunta se pedía especificar cuáles eran estas condiciones de almacenamiento especiales. Se han formado tres grupos en función de las respuestas obtenidas:

- 1) De los 34 SF que especificaron la respuesta, 32 (94,1%) dijeron que "sitúan la medicación del EC en un lugar aparte", ya sean estanterías, muebles independientes o en otra habitación por lo que así al establecer físicamente una separación también la organización de la medicación se cuidaba más, dando lugar a menos errores en la dispensación.

- 2) De las 2 respuestas minoritarias, una de ellas decía que "sí se ponían en lugar distinto en el caso de que fuera necesario". Este caso estaba referido a condiciones especiales del tipo de mantenimiento de la medicación en función de la temperatura (sobre todo cuando se tratase de medicación de nevera) o en otras condiciones.
- 3) La otra respuesta estaba orientada de forma completamente distinta, ya que contestaba que la medicación se entregaba directamente al investigador. Por tanto se está asumiendo de antemano que es responsabilidad del investigador el mantener las muestras en las condiciones adecuadas y el SF se desentiende del tema.

Con respecto a la caducidad de las muestras:

#### 4.13 ¿Hay un control exhaustivo por parte del SF?

El tema de la caducidad de las muestras es de gran relevancia, puesto que la entrega al paciente de muestras caducadas o sin reetiquetar puede hacer que deje de tomar la medicación durante un período, disminuyendo por tanto el grado de cumplimiento.

Se consiguieron un 100% de las respuestas, lo que da idea de que también para el farmacéutico es un tema de interés.

36 hospitales (85,7%) respondieron que sí hacían un control exhaustivo y 6 que no lo hacían (14,3%).

A pesar de que en la pregunta se hizo hincapié en lo exhaustivo del control, la diferencia en las respuestas es evidente a favor del control de la caducidad.

En esta pregunta se buscó la *relación entre el número de EC y los recursos con los que contaba el SF*.

La razón de ésta búsqueda estaba en función de que es más fácil establecer un control cuando son pocos EC que cuando es un gran número de ellos, en cuyo caso para llevarlo bien sería imprescindible la existencia de un adecuado sistema de control. También aparte de que haya más o menos EC, es importante considerar los recursos con los que se cuenta, puesto que a más personas dedicadas mayor debería ser el control.

En el primero de los casos, se hizo un análisis estadístico de comparación de medias para dos muestras independientes para ver la *relación entre el control de la caducidad y la media de EC* con resultado no significativo ( $p=0,9$ )

Sin embargo en el análisis por medio de la prueba de chi cuadrado para ver la *relación entre el control de caducidad y los recursos del SF*, sí salió significativo ( $p=0,02$ ).

El coeficiente de asociación en este caso fue de  $v=0,43$ .

Es decir, que las hipótesis de las que partíamos inicialmente sobre las posibles relaciones han resultado ser verdaderas en uno de los casos, lo cual demuestra que cuando hay un interés real por parte de los SF, se hace todo lo posible para que haya personal con la dedicación necesaria para el control.

#### 4.14 ¿ Contacta el SF con el investigador/promotor en el caso de que las muestras estén caducadas ?

De los 38 SF que respondieron, 34 dijeron que "sí" (89,6%), 2 que "no" (5,2%) y otros 2 en los que no se había dado el caso (5,2%), ya fuera porque no se tenía un gran volumen de EC o porque no daba tiempo a que las muestras caducasen.

En una de las respuestas negativas, se comentaba que no se hacía control porque éste lo lleva el investigador y promotor.

#### 4.15 ¿ Se encarga el SF de hacer el reetiquetado en caso de extensión de la caducidad?

16 centros respondían afirmativamente (43,2% de las 37 respuestas recibidas) y 21 negativamente (56,8%). El balance de las respuestas en ambos grupos era bastante similar, aunque en este caso la respuesta mayoritaria no era a favor de los SF.

La respuesta negativa iba acompañada de un "especificar responsable", para el que se han podido definir cuatro grupos que son los que identifican la gran parte de las respuestas (tabla VI):

Tabla VI

RESPONSABLE DEL REETIQUETADO	FA	%RESPUESTA
Promotor	14	63,6
Depende en cada caso	5	22,7
Se informa al investigador	1	4,5
No dado	2	9,1

En la respuesta se daba la posibilidad de incluir un comentario, pero no hubo ninguno en particular.

4.16 ¿Se hace entrega de las muestras si el promotor asegura verbalmente que se extiende la fecha de caducidad?

Respondieron 38 centros, de los que 7 decían que "sí" (18,4%), 29 que "no" (76,4%) y 2 en los que no se había dado el caso todavía (5,2%).

Entre los comentarios incluidos, en uno de los casos que respondía que sí se hacía entrega de las muestras, se añadía que el que se responsabilizaba era el promotor.

4.17 ¿Se pide un certificado de reanálisis que acredite la extensión de la nueva fecha?

Para el mismo número de casos anterior, 17 SF respondieron afirmativamente (44,8%), 14 negativamente (36,8%) y 7 (18,4%) que "otras".

Es de especial interés la explicación del significado de esta última respuesta:

De estas "otras" 3 eran respuestas que indicaban que no se había dado el caso; otras 3 se podrían considerar como una respuesta afirmativa con una aclaración ya que:

- un caso era que lo pedían pero no lo envían con lo que claramente está indicando que no lo exigen
- otra decía que deben enviar todas las garantías por lo que se podría presuponer que el certificado de reanálisis está dentro de estas garantías exigidas y
- la tercera decía que piden algo por escrito, pero esto no tendría por qué ser el certificado al que hace referencia la pregunta inicial; la séptima respuesta de estas "otras" podría estar

incluida en las de no, ya que lo que significaba era que no lo pedían, pero que el promotor lo adjuntaba voluntariamente, lo cual indica que si no lo adjuntase el promotor, el SF no tendría en su poder el certificado de reanálisis.

Las siguientes preguntas iban enfocadas a la dispensación de la medicación que era uno de los aspectos fundamentales en el trabajo desempeñado por los SF.

Dentro de ésta sección, en el cuestionario se definía un apartado específico para la dispensación directa al paciente.

### 5. Cuando se va a dispensar la medicación del EC

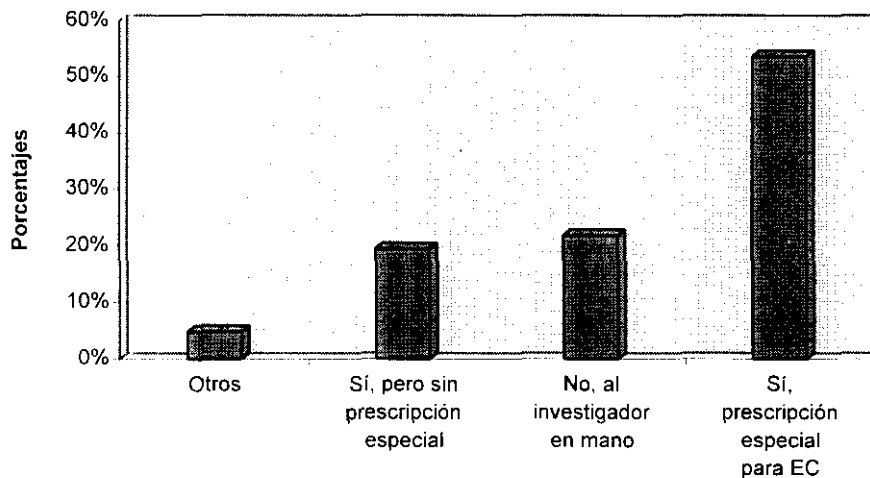
#### 5.1 Si se dispensa al investigador directamente, ¿se hace contra petición escrita?

Se ha recogido una mayoría absoluta de respuestas, puesto que 41 SF expresaron su opinión (tabla VII):

**Tabla VII**

PETICIÓN ESCRITA	FA	%RESPUESTA
SI, prescripción especial de EC	22	53,7
SI, pero no prescripción especial	8	19,5
NO, al investigador en mano	9	21,9
OTROS	2	4,9

Gráficamente se muestra en la figura 9:



**Figura 9:** Dispensación de las muestras al investigador

La respuesta de "otros" era, en uno de los centros porque no procedía y en el otro porque dependía del EC.

A continuación se van a exponer los resultados de las preguntas 5.2 a la 5.6, ambas incluidas, que van encuadradas en el cuestionario, puesto que se reseñó en el mismo que sólo eran para ser contestadas en aquellos Servicios en los que en algunos o todos los EC se hiciese dispensación de la medicación directa al paciente. De esta forma se pretendía que los SF que nunca hubiesen dispensado a los pacientes, no tuviesen que emplear su tiempo en leer todo este apartado.

El nivel de respuesta en esta sección fue bastante inferior a los expuestos anteriormente, pues estaba alrededor de un 59,5% (unos 25 centros).

5.2 ¿ Se informa al paciente de la medicación que va a recibir (medicación concomitante que puede tomar, forma de administración, dosificación ...)?

Total de respuestas: 26

a) Sí contestan: en 14 SF, lo que corresponde a un 53,8%

Se recogieron comentarios de 3 centros, que lo que explicaban era que se hacía previo acuerdo con el investigador, de forma que si unánimemente ambos decidían que era el SF el responsable, el farmacéutico debería de asumir esta función.

Otros 3 centros decían que sí lo hacían, aunque estaba en función del EC de que se tratase.

El último comentario a este respecto decía que sí se informaba de la medicación, pero sólo en un aspecto puramente técnico, como eran las condiciones de almacenamiento del producto, por lo que no englobaba todo lo que abarca la pregunta.

b) No se contesta: en 12 SF, lo que corresponde a un 46,2%

Dentro del apartado de comentarios hubo 2 centros que contestaron lo mismo diciendo que era responsabilidad del investigador y del promotor. El otro comentario que acompañaba la respuesta negativa era que no se hacía por no interferir en el trabajo del investigador.

5.3 ¿ Se le informa de posibles reacciones adversas ?

En un total de 25 respuestas, había 8 hospitales que respondieron que "sí" (32%) y 17 lo contrario (68%).

También en este caso hubo comentarios a ambos resultados:

a) con respecto a que sí

- 3 centros indicaban que se acordaba con el investigador el dar esta información señalándose en uno de estos además el acuerdo con el promotor
- 3 centros respondían que dependía del EC de que se tratase
- 1 centro indicaba que la información se hacía ocasionalmente

b) con respecto a que no

- Sólo había 1 centro, que comentaba que era conflictivo el dar esa información.

#### 5.4 ¿Se comprueba con el protocolo que lo prescrito por el investigador es correcto?

Al igual que en la pregunta anterior, hubo 25 respuestas aunque se distribuyeron de forma distinta.

Un 84% de los centros (21 centros) respondieron que sí, un 12% (3 centros) que no y un 4% (1 centro) que dependía del fármaco de que se tratase.

#### 5.5 Si hay cambios en las dosis prescritas inicialmente (dentro de lo que marca el protocolo) ¿se pregunta la causa de ello?

De 20 respuestas recogidas, una mayoría correspondiente a 14 SF (70% de respuesta) respondían con una afirmación, 3 de ellos con una negación (15% de respuesta) y otros 3 que "no siempre".

A estas respuestas no se añadió ningún comentario.

Se buscó la posible *relación de esta pregunta con el hecho de que se estudie el protocolo en su totalidad o sólo parcialmente.*

A través de una prueba de chi cuadrado, se dedujo que no había relación aparente, puesto que el nivel de significación era de  $p=0,33$  (no significativo) con un coeficiente de asociación entre las dos variables de  $v=0,33$ . Quiere esto decir, que aunque muchos farmacéuticos se estudien el protocolo en profundidad, los conocimientos teóricos no van acompañados de una puesta en práctica en el trabajo de los EC en el SF.

5.6 Usted como farmacéutico ¿a quien prefiere dispensar la medicación?

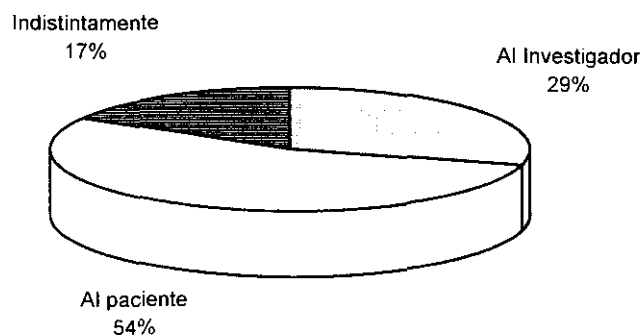
Total de respuestas: 24

Al investigador: 7 (29,2%)

Al paciente: 13 (54,2%)

Indistintamente: 4 (16,6%)

Tal y como se representa en el siguiente gráfico (figura 10):



**Figura 10:** Preferencias en la dispensación de muestras del EC

En esta pregunta resultaba de especial interés el ver cuales eran las preferencias de dispensación del farmacéutico, porque ello también puede tener relación con el funcionamiento interno establecido en el SF, en base a lo que el farmacéutico quiera que se haga en el proceso de la dispensación de las muestras.

Las razones de estas preferencias se exponen a continuación:

1. al paciente:

- porque es más completa la dispensación
- se ejerce un mayor control
- se informa directamente
- se hace un mejor seguimiento del EC
- hay un mayor control del tratamiento
- mayor relación con el paciente

2. al investigador:

- se hace una dispensación completa de las muestras
- él añade comentarios sobre el EC
- es más simple
- por lógica

A partir de aquí el cuestionario se volvía a hacer general para todos los SF, ya que las preguntas siguientes incluían tanto el proceso de la dispensación al investigador como al paciente.

#### 6. La devolución de la medicación del EC:

##### 6.1 ¿La hace el paciente directamente al SF?

El total de respuestas conseguido fue de 33, de las que 5 decían que "sí" (15,2%), 18 que "no" (54,5%) y 10 en los que no se podía establecer por norma una u otra por respuesta y que por lo tanto el resultado era que "a veces la hace el paciente" y "otras no" (30,3%).

##### 6.2 ¿Se informa al investigador del cumplimiento en la toma de la medicación por parte del paciente?

Los resultados de esta pregunta vienen condicionados por el número de respuestas obtenidos en la pregunta anterior, ya que todos los SF que respondieron a la pregunta 6.1 que no se hacía la devolución directamente al SF, no podían informar al investigador del cumplimiento ya que a ellos no les llegaba la medicación devuelta. Por lo tanto estos casos estarían excluidos.

Sin embargo se obtuvo un porcentaje de respuesta superior al permitido, teniendo en cuenta la respuesta a la pregunta anterior. Como máximo, serían 15 los casos a considerar en total para esta pregunta (5 que "sí" y 10 que "a veces") pero en la distribución de frecuencias salen 28 (sumando 10 que dicen que "sí", 16 que "no" y 2 que "otras").

La única justificación a esta discrepancia es que haya habido una interpretación errónea de la pregunta, de forma que se sobreentendiese que el investigador devolvía al SF la

medicación sin ser contada y era éste el que anotaba el cumplimiento en sus hojas, comentando con el investigador si hubiese algo extraño.

Entre los comentarios incluidos que acompañaban a la respuesta negativa se encontraban:

- que el investigador era el encargado del paciente: 2 casos
- que el investigador lo sabía: 1 caso
- que el investigador lo comentaba, es decir el proceso contrario al establecido en la pregunta: 1 caso
- que se comentaba al promotor: 1 caso

Todos ellos comentarios explicativos del por qué se había contestado que no se informaba al investigador del grado de cumplimiento de la toma de la medicación por parte del paciente.

Entre los que añadieron comentario frente a la respuesta "otros":

Uno era que según el EC se hacía los controles desde el SF y el otro comentario era que no se había dado el caso.

### 6.3 ¿Se comprueba con el paciente la falta/exceso de cumplimiento?

El contexto es igual al caso anterior, puesto que también aquí se obtuvieron más respuestas de las previstas y lógicas.

En este caso había 26 respuestas totales, de las que 10 eran que "sí" (38,5%), 14 que "no" (53,8%) y 2 que "otras" (7,7%)

Al igual que en la pregunta anterior no es compatible logísticamente esta respuesta con la que se debería de haber obtenido, según se deduce de la pregunta 6.1. En este caso no hay una justificación, ya que la pregunta especifica claramente si se comprueba con el paciente, por lo que la intervención del investigador no se tiene por qué considerar. Por lo tanto, el tener una respuesta que desde el planteamiento inicial es incorrecta, debería conducir a un análisis a ignorar.

Sólo se aportó un comentario en que la respuesta era "no" y es que "se pregunta y se anota el cumplimiento". Los dos casos que respondieron "otras" son un caso en que "no se ha dado" y otro en que "es el investigador el que lo controla".

#### 6.4 Si la medicación devuelta se encuentra en el SF ;Qué control lleva de ella el promotor del estudio?

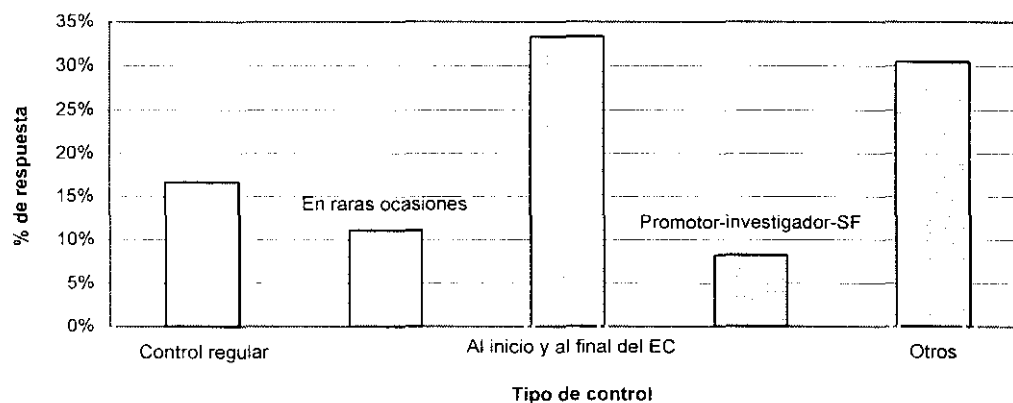
La pregunta involucra a todos aquellos SF en los que tanto por parte del investigador como por parte del paciente, se hace devolución de la medicación al SF.

Del total de 36 respuestas se recogieron los resultados expuestos en la tabla VIII:

**Tabla VIII**

CONTROL DEL PROMOTOR DE LA MEDICACIÓN DEVUELTA	FA	%RESP.
Control regular durante el EC	6	16,7%
En muy raras ocasiones	4	11,1%
Al inicio y al final del EC	12	33,3%
Promotor contacta investigador y el investigador contacta SF	3	8,3%
Otros	11	30,6%

En una representación gráfica (figura 11) se pueden observar estos resultados:



**Figura 11:** Control por el promotor de la medicación devuelta

Dentro de los que respondieron "otros" una gran mayoría explicaba que dependía del promotor (8 de ellos, lo que equivale a un 72,7%), 1 centro (9,1%) que dependía del EC y otros 2 (18,2%), podrían englobarse dentro de que "el promotor no lleva control" puesto que uno así lo indicaba claramente y el otro decía que era el SF el que se ponía en contacto y no al revés.

#### 6.5 ¿Se registra el balance de las muestras recibidas y dispensadas?

Total de respuestas: 41

Sí lo registra: 36 centros (87,8%)

No lo registra: 5 centros (12,2%)

Resulta interesante el ver si hay *relación entre esta respuesta y la que hace referencia al número de centros en los que se entregan las muestras en el SF.*

El análisis estadístico mediante una prueba de chi cuadrado dio como resultado que no había relación entre ambas variables ya que el coeficiente de asociación era bajo ( $v=0,21$ ) y el grado de probabilidad no significativo ( $p=0,63$ )

#### 6.6 ¿Se documenta la cantidad de la medicación devuelta por el paciente?

Total de respuestas: 33

Sí lo documenta: 23 centros (69,7%)

No lo documenta: 10 centros (30,3%)

También en este caso, se analizó *la relación entre el documentar la medicación devuelta a Farmacia y la devolución de la medicación directamente por el paciente.*

Con la misma prueba de la pregunta anterior, salió un resultado no significativo con un coeficiente de asociación algo mayor ( $v=0,35$ ) lo que indica que entre estas dos variables hay una mayor relación que entre las dos variables anteriores.

Sin embargo, sigue sin poderse relacionar el hecho de que los pacientes devuelvan la medicación directamente al SF y que el SF en estos casos lo documente por escrito.

6.7 Cuando no hay movimiento de las muestras del EC ¿ se encarga el SF de analizar las causas de dicha inmovilidad ?

De un total de 40 respuestas se dividieron en 3 grupos:

- a) Sí las analizaban 25 hospitales (62,5%), de los cuales había 8 casos con 11 respuestas, entre las que se incluían los siguientes comentarios (tabla IX):

**Tabla IX**

COMENTARIOS INMOVILIDAD	FA	%RESP.	%CASOS
Comenta con el investigador	6	54,5	75
Comenta con el promotor	2	18,2	25
Informa al Comité de Ensayos Clínicos	2	18,2	25
Al finalizar el EC	1	9,1	12,5

- b) No las analizaban 5 hospitales (12,5%)

De los 2 comentarios a estas respuestas, uno estaba referido a que las muestras se devolvían al pasar el tiempo sin especificar a quién.

El otro comentario explicaba que era el CEC o el promotor el que se encargaba de ello.

- c) No siempre las analizaban, 10 hospitales (25%)

Una de las razones por las que no siempre se hacía era la sobrecarga de trabajo, tal y como se explicaba en uno de los comentarios.

Otro decía que se comentaba con el investigador y el promotor, para que ellos decidiesen la acción a realizar.

7. Cuando se va a proceder al cierre del EC:

7.1 ¿Se notifica al SF de la finalización/cancelación de un EC?

Se recibieron 40 respuestas, de las que 24 dijeron que sí (60%) y 16 que no (40%). La diferencia entre ambas respuestas no es muy grande aunque sigue predominando la que es indicativa de una correcta realización del EC.

La respuesta afirmativa iba acompañada de un "¿a través de quién?", al que contestaron todos los SF con un total de 34 respuestas:

- del investigador: 21 respuestas (61,8% de respuestas )
- del promotor: 13 respuestas (38,2% de respuestas )

El excedente de 10 respuestas (34 menos 24) se debía a que en algunos centros se había respondido identificando a ambos como los intermediarios.

### 7.2 ¿qué tiempo transcurre desde que se tiene conocimiento del cierre del EC hasta que se retira la medicación?

Total de respuestas: 22

a) Tiempo variable: 14 centros (63,6%)

Los comentarios que explicaban esta variación eran:

- según el promotor: 1 caso
- en el cierre o nada y es el SF el que lo notifica: 1 caso
- en la retirada del medicamento: 1 caso
- no se puede concretar: 3 casos

b) Ningún día: 3 casos (13,6%) con un comentario referido a que se hacía en el momento del cierre

c) 1 día: 1 caso (4,5%)

d) 8 días: 1 caso (4,5%)

e) 30 días o más: 2 casos (9,2%), y en una de las respuestas se indicaba que a veces se forzaba la recogida

f) 60 días: 1 caso (4,5%)

g) Asimismo hubo 5 centros que no contestaron a la pregunta, pero que sin embargo sí añadieron comentarios que justificaban que no se contestase:

- no se sabe cuando se cierra (2 casos)
- se moviliza el SF para saber (1 caso)
- medicación fuera del SF/se retira del investigador (2 casos)
- en pocos EC (1 caso)
- el SF informa al promotor (1 caso)

## 8. Las claves de randomización

### 8.1 ¿se entregan en el SF y se guardan hasta la finalización del EC?

Total de respuestas: 41

- a) Sí, siempre: 14 respuestas (34,2%)
- b) Sí, la mayoría de las veces: 24 respuestas (58,5%)
- c) No, están en poder del investigador y el SF tiene acceso a ellas: 3 respuestas (7,3%)
- d) No, al SF no se le informa de la existencia de las claves de randomización: ninguna respuesta

Por tanto, la respuesta mayoritaria fue que en la mayor parte de los casos estaba en poder del SF.

### 8.2 En el caso de que sea el SF el que posea las claves de randomización y el responsable no se encuentre presente, ¿puede el investigador/es acceder en caso de urgencia a dichas claves?

Respondieron 35 hospitales de los 38 que se cabría esperar teniendo en cuenta la pregunta anterior, en la que respondían 14 que "siempre se recibían en el SF" y otros 24 que "la mayoría de las veces".

Hubo dos tipos de respuesta:

a) Negativa: 3 respuestas (8,6%)

Esta respuesta iba en concordancia con explicaciones del tipo de que "pocas veces tiene las claves el SF", "es una copia sellada de la del investigador" o "sólo en caso de duda" que se adjuntaban espontáneamente, ya que el cuestionario sólo pedía explicación del procedimiento seguido.

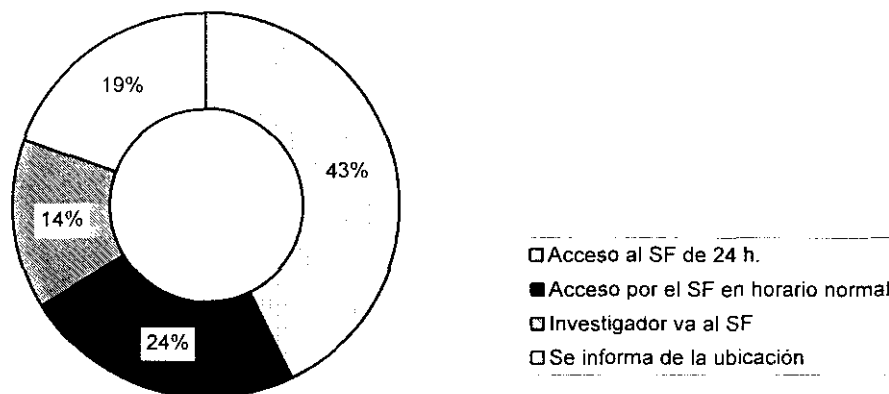
b) Afirmativa: 32 respuestas (91,4%)

El procedimiento seguido por los distintos SF teniendo en cuenta que respondieron 17 centros, se puede agrupar en cuatro grandes grupos en función de la organización del Servicio de la siguiente forma (tabla X):

**Tabla X**

PROCEDIMIENTO	FA	%RESP.
Acceso al SF de 24 horas	9	42,9
En horario normal todo el SF tiene acceso	5	23,8
El investigador va al SF	3	14,3
Se informa de su ubicación: armario, carpetas, junto con la medicación	4	19,4

La representación gráfica de estos resultados se muestra en la figura 12:



**Figura 12:** Acceso de los códigos cerrados

En un principio, se pensó que el establecer un *sistema de acceso a las claves por parte del investigador podría tener relación con el promedio anual de EC*, pues en el caso de grandes hospitales con elevado número de ensayos y con un nivel de comunicación menor entre los distintos servicios, parecía más necesario el tener una infraestructura conocida por el personal relevante.

Por ello se hizo un análisis estadístico consistente en una comparación de medias independientes que dio un no significativo como resultado ( $p=0,87$ ).

Por tanto es independiente la organización del sistema de acceso a las claves de randomización con el promedio de EC de un hospital.

9. ¿Existe algún tipo de financiación para el SF cuando se encarga de llevar a cabo un EC?

Total de respuestas: 39

- Sí: 7 respuestas (17,9%)

Se añadió por parte de 3 hospitales (42,8% de las respuestas afirmativas y un 21,4% de las totales), el comentario de que este pago se hacía poco, ocasionalmente o a veces.

- No: 32 respuestas (82,1%)

De estas respuestas había 3 comentarios muy significativos, que en realidad eran una exposición de quejas por la falta del pago ("sin comentarios al respecto", "debería haber para beneficio del SF") y que suponen un 9,4% de las respuestas negativas y un 21,4% del total de respuestas.

Otro tipo de comentarios relacionado con que se realiza un pago esporádico fue señalado por 2 hospitales, lo que supone un 6,3% de las negativas y un 14,3% del total.

Resulta interesante observar que frente a una misma pregunta hay distintas interpretaciones puesto que tanto las respuestas afirmativas (4 respuestas) como las negativas (2 respuestas) incluyen como comentario que se hace el pago a través del hospital (CEC, dirección) lo que supone un porcentaje del global de las repuestas de un 42,9%.

10. Con referencia a los recursos con los que cuenta el SF para la realización del EC:

10.1 ¿cuántas personas se dedican parcialmente a los EC?

Es importante subrayar en la pregunta la palabra parcialmente, pues cambia sustancialmente el concepto de recursos si es una persona dedicada totalmente a los EC o si son varias muy parcialmente.

Únicamente 3 centros no contestaron a esta pregunta, lo que indica un porcentaje de respuesta muy elevado (92,9%)

Entre las respuestas se encuentran los siguientes resultados:

a) Una persona, en 19 casos que corresponde a un 48,7% del total.

En el único comentario al respecto que había, se indicaba que la dedicación de esa persona era por completo al EC.

La aclaración viene dada porque en la pregunta se hacía referencia a la dedicación parcial del SF.

Se trata de 1 centro con una media de EC anual de 70 ensayos, lo que es un número lo suficientemente elevado como para requerir la dedicación total de una persona del SF.

Por otra parte, también se pensó que el papel desarrollado en el CEC podría influir para adjudicar más o menos personal a los EC. Sin embargo en este caso particular, el farmacéutico desempeñaba un papel de vocal dentro del Comité por lo que a este respecto no se pudo encontrar una relación.

b) Más de una persona, coincide exactamente con el número de respuestas dado en el apartado anterior.

c) Otros: 1 respuesta (2,6%) sin comentar.

El análisis de los recursos resulta de especial interés en el tema de los EC, pues parece lógico pensar que a mayor disponibilidad de recursos, mayor facilidad para la realización de las tareas involucradas en los EC.

Para ver si se estaba en lo cierto, se hizo un análisis estadístico utilizando la prueba de chi cuadrado entre las siguientes variables:

*Relación entre los recursos del SF y la entrega de las muestras en el SF:*

no significativo ( $p=0,82$ );  $v=0,16$

De lo que se deduce que es independiente el hecho de entregar las muestras en el SF de los recursos con los que cuenta el hospital.

*Relación entre los recursos del SF y el seguimiento de las muestras por parte del SF:*

no significativo ( $p=0,31$ );  $v=0,34$

El que un SF cuente con más recursos dedicados a los EC, no influye en que se haga un mejor seguimiento de las muestras que no se reciben en el SF.

*Relación entre los recursos del SF y el registro de los EC aprobados por el CEC:*

no significativo ( $p=0,83$ );  $v=0,2$

Son independientes los recursos disponibles en un SF, con el factor de que se registren o no los EC aprobados por el CEC. La relación entre estos dos parámetros es muy pequeña, como lo expresa el valor de  $v$ .

*Relación entre los recursos con los que cuenta el SF y el que se haga acuse de recibo por escrito de las muestras recibidas por el SF:* no significativo ( $p=0,79$ );  $v=0,17$

Los SF que hacen acuse por escrito de las muestras recibidas no son necesariamente los que cuentan con más recursos en el SF. El grado de relación de ambas variables es muy bajo.

*Relación entre los recursos con los que cuenta el SF y la comprobación de que lo indicado en el recibo coincide con la medicación entregada:*

no significativo ( $p=0,69$ );  $v=0,16$

En el caso de centros que hagan esta comprobación, la causa que justifica este interés no reside en que tienen más recursos, sino en un funcionamiento general del SF más correcto.

*Relación entre los recursos del SF y la existencia de un impreso normalizado de recepción/dispensación de la medicación: no significativo ( $p=0,31$ );  $v=0,25$*

Aunque en principio se pensó que centros con gran número de EC eran más propicios a establecer un sistema burocrático más especializado que los otros centros, esta prueba dice que no es así.

*Relación entre los recursos del SF y la comprobación de que el etiquetado cumple los requisitos marcados por la legislación: no significativo ( $p=0,30$ );  $v=0,25$*

Al igual que en los casos anteriores no se puede establecer una relación directa entre ambos conceptos.

*Relación entre los recursos del SF y la exigencia de que se adjunten las referencias analíticas de las muestras que se van a entregar:*

no significativo ( $p=0,13$ );  $v=0,33$

Aunque estas dos variables están más relacionadas que las anteriores (el coeficiente de asociación es mayor), no se puede decir que la existencia de más recursos dedicados a los EC, conlleve a unas mayores exigencias para el promotor que realiza los EC.

*Relación entre los recursos del SF y el control exhaustivo de la caducidad de las muestras: **significativo** ( $p=0,02$ );  $v=0,44$*

Con esta prueba se puede decir que sí existe relación entre ambas variables y que en un aspecto tan importante como es la caducidad de las muestras, que puede determinar el buen seguimiento del EC, sí que es importante contar con unos buenos recursos; es decir que una mayor dedicación del personal del SF en el EC favorecerá un mejor control de las muestras.

*Relación entre los recursos del SF y el contacto del SF con el investigador/promotor en el caso de que las muestras estén caducadas:*

no significativo ( $p=0,70$ );  $v=0,17$

A pesar de que haya un control exhaustivo en los SF que cuentan con más recursos, el interés por contactar con el responsable de estas muestras, no va ligado a la existencia de suficientes recursos.

*Relación entre los recursos del SF y el reetiquetado de la medicación en caso de muestras caducadas: no significativo ( $p=0,7$ );  $v=0,13$*

No hay relación. Por tanto un SF que cuente con más personal en principio, no por ello se va a mostrar más colaborador en tareas de este tipo.

*Relación entre los recursos del SF y la exigencia de un certificado de reanálisis que acredite la extensión de la nueva fecha: no significativo ( $p=0,42$ );  $v=0,22$*

Son por lo tanto factores que se barajan de manera independiente.

*Relación entre los recursos del SF y la dispensación directa al investigador:*

no significativo ( $p=0,36$ );  $v=0,3$

El hecho de dispensar la medicación al investigador o al paciente no depende de los recursos del SF.

*Relación entre los recursos del SF y la información al paciente de la medicación que va a recibir o los efectos adversos que pueden ocurrirle durante el ensayo:*

en ambos casos no significativo ( $p=0,86$  y  $0,31$ );  $v=0,11$  y  $0,3$  respectivamente

El tiempo disponible para dar esta información no está en función del número de personas dedicadas a los EC, por lo que en los casos que esto no se haga, la solución no sería incluir más personal.

*Relación entre los recursos del SF y la comprobación con el protocolo que lo prescrito por el investigador es correcto: no significativo ( $p=0,65$ );  $v=0,24$*

*Relación entre los recursos del SF y el preguntar la causa de los cambios en las dosis prescritas inicialmente: **significativo** ( $p=0,4$ );  $v=0,56$*

Es curioso comprobar mediante esta prueba, cómo los 2 casos anteriores que son semejantes, dan diferentes grados de significación en función de las respuestas recogidas. Sin embargo, el grado de significación está muy cerca del límite con la no significación, por lo que pequeñas variaciones en el tamaño de la muestra podrían cambiar el resultado de la prueba.

*Relación entre los recursos del SF y la información al investigador del cumplimiento en la toma de la medicación: **no significativo** ( $p=0,95$ );  $v=0,06$*

El coeficiente de asociación en este caso es muy bajo, por lo que no se puede hallar relación entre ambas variables.

*Relación entre los recursos del SF y el balance de las muestras recibidas y dispensadas en el SF: **significativo** ( $p=0,02$ );  $v=0,45$*

Parece que sí se puede buscar una relación entre un mejor control de las muestras por parte del SF cuando dispone de más recursos. Este control debería de estar más aprovechado por el promotor e investigador en aquellos centros que cuentan con buenos recursos.

*Relación entre los recursos del SF y el documentar la medicación devuelta por el paciente: **no significativo** ( $p=0,70$ );  $v=0,13$*

No hay relación aparente entre estos dos conceptos.

*Relación entre los recursos del SF y el análisis por parte del SF en el caso de inmovilidad de las muestras: **no significativo** ( $p=0,10$ );  $v=0,31$*

Es independiente la dedicación del SF al análisis de la inmovilidad de las muestras con los recursos disponibles por el SF.

*Relación entre los recursos del SF y la financiación para el SF cuando se encarga de llevar a cabo un EC: no significativo ( $p=0,36$ );  $v=0,23$*

Esto nos demuestra que el disponer de más recursos, no implica necesariamente una mayor financiación para el SF, entre otras cosas porque como se ha visto a través de las otras relaciones, en la mayor parte de los casos no se guarda relación entre los recursos y una mayor organización y control en los estudios clínicos.

#### 10.2 ¿Hay una formación especial para el que se va a responsabilizar del EC?

Total de respuestas: 38

a) Sí: 18 respuestas (47,4%)

"Aunque en parte se aprende con la práctica", "asiste a más reuniones del Ministerio", fueron dos comentarios incluidos dentro de este apartado.

b) No: 16 respuestas (42,1%)

En un comentario se daba como razón que la persona encargada se autoespecializaba.

c) Otros: 4 respuestas (10,5%) con los comentarios de que es "dependiendo de los EC" (2 comentarios) o "lo aprende en su tiempo libre".

#### 11. ¿Podría señalar en cuál de estas funciones ha participado el SF y en qué medida (indicar % del total de los EC en los que ha participado el SF)?

El porcentaje de participación en cada una de las respuestas no se contestó porque en realidad era muy bajo para que se expresase así, por lo que sólo se tuvo en cuenta si había o no participación en las tareas (tabla XI):

Tabla XI

FUNCIÓN DESEMPEÑADA	FA	%RESP.
1. Elaboración de placebos	15	18,5
2. Elaboración de formas farmacéuticas	13	16,1
3. Asignación aleatoria	15	18,5
4. Información al paciente	11	13,6
5. Seguimiento/recogida datos	5	6,2
6. Reacciones adversas	8	9,9
7. Coautor resultados EC	10	1,3
8. Divulgación resultados EC	4	4,9

Total casos: 25

Total respuestas: 81

Teniendo en cuenta la numeración de las funciones expuestas en la tabla XI, la representación gráfica de los resultados quedaría reflejada en la figura 13:

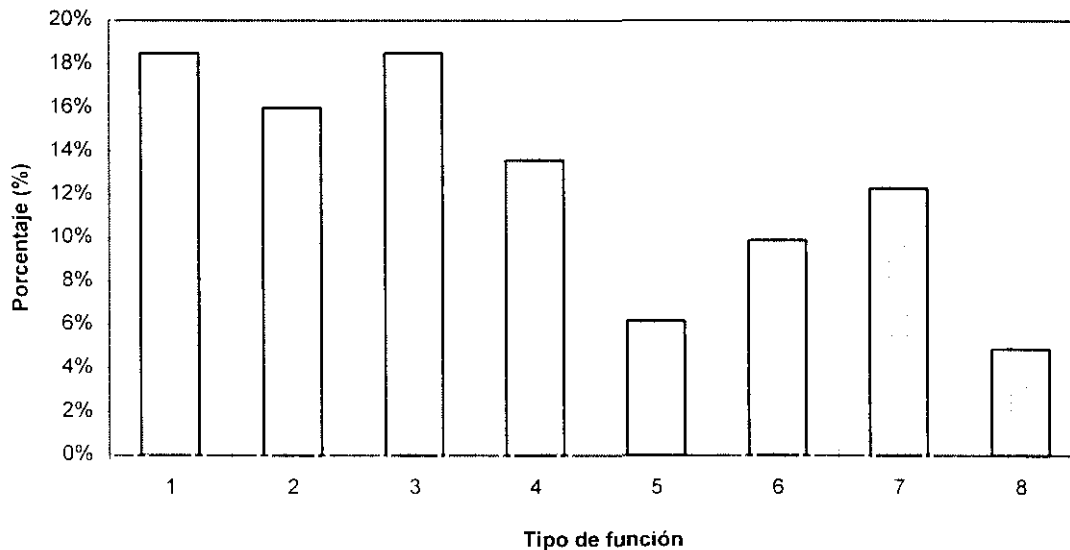


Figura 13: Funciones en las que participa el SF

12. ¿Cree usted que es beneficiosa la participación del SF en el desarrollo de los EC?

Total de respuestas: 40

a) Sí: 37 respuestas (92,5%)

Al explicar dichos beneficios se pudieron agrupar los conceptos reseñados en los cuestionarios de los distintos hospitales de la siguiente forma (tabla XII):

**Tabla XII**

BENEFICIOS	FA	%RESP.
Seguimiento del EC	4	16
Participación en tareas	2	8
Control de las muestras	7	28
Revisión del protocolo	1	4
Seguridad del paciente	1	4
Más conocimientos	7	28

Total respuestas: 25

Total casos: 19

Aparte de estos comentarios, se incluyeron en esta sección otros dos que no se han considerado como beneficios. La razón de que no se puedan identificar como tales es que lo que explican es, en uno de ellos que era un beneficio para otros y en el segundo comentario es que era un obligación irrenunciable, por lo que el centro que lo comentaba lo consideraba beneficio ajeno y no personal.

b) No: 3 respuestas (7,5%)

La justificación de esta respuesta se presentaba en 3 casos:

- por un lado que se cumplía con las normas,
- por otro que daba más trabajo y problemas los EC y
- el último indicaba que el afán de participación del farmacéutico no siempre era reconocido.

Este último comentario parece indicar una actitud positiva por parte del farmacéutico de hospital que muchas veces no se puede llevar a la práctica.

13. ¿Considera que el nivel de participación del SF en la realización de los EC va aumentando con el tiempo?

De un total de 38 respuestas, 33 fueron que sí (86,8%) y 5 que no (13,2%).

En cada uno de los grupos de respuesta se adjuntaron unos comentarios, que se han podido agrupar así:

a) Comentarios frente a la respuesta positiva (total respuestas: 11)

- Más facultativos eran conscientes de ello, en comparación con la consideración que había al respecto hace 5 años (FA:4; % respuesta:31,4)
- Debido principalmente a la comodidad del investigador (FA:1; % respuesta: 9,1)
- Se dedicaba más tiempo al aumentar el número de EC (FA:1; % respuesta:9,1)
- Dispensación y recogida de las muestras que antes no era responsabilidad directa del farmacéutico (FA:2; % respuesta:18,2)
- Por la evolución de la estructura del hospital en algunos centros (FA:2; % respuesta:18,2)
- Mayor información al paciente, registro y evaluación de efectos adversos (FA:1; % respuesta:9,1)

b) Comentarios frente a la respuesta negativa

- Por sobrecarga del SF (FA:2 ;% respuesta:40)
- Al ser un hospital joven el SF ha desempeñado un papel crítico (FA:1, % respuesta:20)

c) Comentarios frente a los que no contestan

- No llevaban suficiente tiempo para hacer una valoración

## **VI. RESULTADOS DEL CUESTIONARIO DE LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA**

Al igual que se ha realizado con el cuestionario de los SF, se va a proceder a la exposición y análisis de los resultados de este cuestionario siguiendo el ejemplo anterior.

La diferencia de diseño entre ambos cuestionarios está en que en éste último la primera parte es un recopilación de los datos del promotor (industria farmacéutica), mientras que la segunda parte recoge exclusivamente la opinión del encuestado.

Se recibieron 10 cuestionarios de industrias farmacéuticas con un total de 17 respuestas.

A continuación se exponen las respuestas recogidas en la primera parte del cuestionario:

### 1. Actualmente desempeño el cargo de:

Se dividieron los grupos de respuesta en cuatro, con los siguientes resultados:

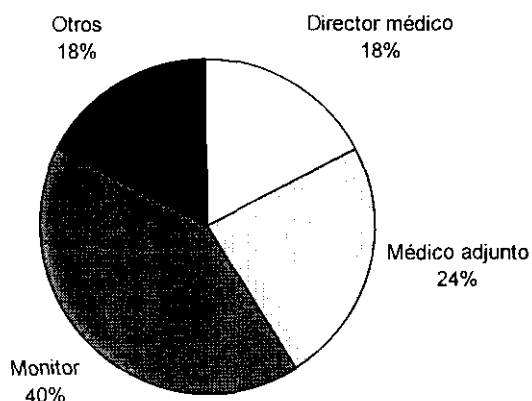
Total de respuestas: 17

- a) Director Médico: 3 respuestas (17,7%)
- b) Médico Adjunto: 4 respuestas (23,5%)
- c) Monitor de EC: 7 respuestas (41,1%)
- d) Otros: 3 respuestas (17,7%)

Se pidió, tanto en aquellos sitios en los que se envió el cuestionario por carta, como en aquellos en los que se hizo entrega en mano, que el cuestionario fuera respondido por al menos uno de los distintos miembros de cada departamento médico, si es que los había.

El grupo "otros" comprendía aquellos puestos desarrollados en algunas industrias muy específicos, como gerentes de investigación.

En estos grupos están recogidas todas las opiniones de distintos cargos desempeñados en departamentos médicos relacionados con los EC dentro de la industria farmacéutica tal y como se representa en la figura 1:



**Figura 1:** Cargos desempeñados por los responsables de los EC en la industria farmacéutica

El mayor porcentaje lo constituía el grupo de monitores de EC, que era el grupo del que se esperaba una mayor participación en la encuesta, debido a su involucración en los ensayos, puesto que son ellos los que habitualmente están en contacto con los investigadores y se enfrentan a la problemática diaria de los estudios clínicos, conociendo verdaderamente la infraestructura de los mismos.

El cargo de monitor de EC está principalmente desempeñado por licenciados en carreras de ciencias tales como farmacéuticos, biólogos, químicos y en menor medida por médicos. La profesión médica está más identificada con el puesto de Médico Adjunto y de Director Médico, aunque hay excepciones.

2. ¿Cuál es el promedio anual de EC que se ponen en marcha en su empresa?

La estadística básica realizada da como resultado una media de 9,6 EC anuales, estando el límite inferior en 6 y el superior en 15. La desviación típica es de 3,5

El tamaño de la muestra es de 5 respuestas, lo que no corresponde a un alto nivel de respuesta, ya sea por desconocimiento del dato o por otras razones no especificadas.

De estos 5 laboratorios, el rango de variación no es muy grande, por lo que en principio su actuación frente a la organización de los estudios clínicos no debería de ser muy diferente si sólo se tratara de comparar el trabajo realizado en los departamentos médicos.

3. Cuando va a comenzar el EC, se hace entrega en el SF de:

3.1 Protocolo

Total de respuestas: 6

- a) Lo entregan siempre: 4 casos (66,6%)
- b) No lo entregan nunca: 1 caso (16,7%)
- c) Lo entregan a veces: 1 caso (16,7%)

3.2 Aprobación de Sanidad

Total de respuestas: 6

Lo entregan siempre: 6 (100%)

### 3.3 Medicación que va a ser dispensada en el estudio

Total de respuestas: 6

Lo entregan siempre: 6

De los casos que respondieron, siempre se hacía entrega de la medicación en el SF tal y como lo exige la legislación española.

Una vez entregada aquí, lo que sí podría suceder es que el investigador la vaya retirando a medida que el paciente acuda a las visitas; de esta forma no se hace dispensación directa al paciente, pero tampoco se va en contra de la normativa.

### 3.4 Códigos cerrados

Total de respuestas: 6

- a) Lo entregan siempre: 4 casos (66,6%)
- b) Nunca: 0 casos
- c) A veces: 2 casos (33,3%)

En la tabla I se exponen estos resultados:

**Tabla I**

Material entregado	Siempre (%)	Nunca (%)	A veces (%)
Protocolo	66,6	16,6	16,6
Aprobación DGFPs	100	0	0
Fármaco(s) del EC	100	0	0
Códigos cerrados	66,6	0	33

Se ha intentado buscar una *relación entre los promotores que lo entregan siempre y la media de EC*, pero la prueba estadística de comparación de medias independientes indica que el tamaño de la muestra es pequeño y no se puede buscar la relación entre ambos parámetros.

4. ¿Se les ha propuesto alguna vez a los SF su participación en temas como:

4.1 El diseño de los ensayos clínicos

En ninguno de los casos se había hecho este tipo de propuesta a los SF. Esto indica que la industria farmacéutica al elaborar un protocolo no cuenta con la opinión de los SF, que podría resultar de utilidad.

4.2 Farmacocinética del producto a ensayar o del comparativo

Al igual que en el caso anterior no hubo ninguna respuesta afirmativa.

4.3 Formulación farmacéutica

Sólo 1 caso de las 3 respuestas obtenidas, lo que equivale a un 33,3% del total.

4.4 Dosificación del producto a ensayar

Ninguna respuesta afirmativa.

4.5 Posibles comparativos a introducir en el estudio

La participación en este campo es igual a la expuesta en formulación farmacéutica, es decir un bajo índice de respuesta, que tiene significado si se relaciona con el resto de los apartados de esta pregunta, en los que la respuesta ha sido nula.

4.6 Otros

Sólo una respuesta, equivalente a un 33,3% del total. Este "otros" estaba representado por la participación del SF en la elaboración de formularios relativos al control de medicamentos realizados en el Servicio.

5. Vd. como promotor, ¿da una explicación detallada de los SF de como se va a organizar el EC?

Total de respuestas: 6 casos

El 100% de las respuestas coincide con la opción en la que se decía que sí, siempre que se tratase de temas que incumban al SF.

Sería interesante ver la *relación de esta pregunta con los apartados de la pregunta 3*, que están referidos a la entrega en el SF del protocolo, aprobación de la DGFPS, medicación que va a ser dispensada en el estudio y códigos cerrados, pero al igual que en otras comparaciones el pequeño tamaño de la muestra hace imposible encontrar una relación.

6. En los casos que el SF participa activamente en la dispensación/devolución de la medicación, ¿Con qué regularidad visita el monitor de EC (promotor) los SF?

Total de respuestas: 6

- a) En cada visita de monitorización para comprobar la dispensación/devolución de la medicación

Esta fue la respuesta mayoritaria, con un porcentaje de respuesta de un 66,6%

- b) Cuando sea necesario para posibles aclaraciones/anomalías

En este caso hubo dos respuestas afirmativas, equivalentes a un 33,3% del total

- c) Al inicio y al final del EC

No hubo respuestas en esta sección, que sería lo mínimo requerido para entregar y recoger la medicación, aunque no indicaría un control de la misma.

Esta pregunta también estaba formulada en el cuestionario que recogía las respuestas de los SF, en los que la respuesta mayoritaria fue que el promotor visitaba el SF al inicio y final del EC. Por lo tanto, esta respuesta y la recogida en el cuestionario de la industria farmacéutica no coinciden.

La siguiente respuesta mayoritaria dentro del cuestionario entregado a los SF, estaba representada por el "otros", entendiéndose como tal a un "depende del promotor".

7. En cuanto a la caducidad de los medicamentos, ¿hace el promotor un seguimiento exhaustivo de ello?

De las 6 respuestas recogidas, un 100% correspondían a que el promotor tomaba las medidas oportunas (reanálisis, nueva medicación...), en cada caso.

Si se tiene en cuenta la opinión dada por los SF, éstos aseguraban que en más de un 85% de los casos hacían un seguimiento exhaustivo de ello y casi un 90% decían que se contactaba con el investigador o promotor en caso de que las muestras caducasen.

Así pues, aunque los promotores que han respondido indicaban que eran ellos los que llevaban el control directo, los SF daban una opinión contraria, al explicar que era el farmacéutico el que hacía el seguimiento.

El único punto que se podría considerar común por ambas partes en este aspecto, sería el del reetiquetado de las muestras, que corre a cuenta del promotor según la respuesta mayoritaria recogida.

El que unos promotores hicieran seguimiento y otros no, se podría justificar en función del número de EC que se realicen en cada laboratorio, pero el bajo porcentaje de respuesta obtenido en la media de EC anuales por cada promotor, imposibilita un análisis estadístico de comparación de medias independientes entre dos variables.

7.1 Si es necesario hacer un reetiquetado de la medicación aportando una nueva fecha de caducidad ¿quien se encarga de ello?

Total de respuestas: 7

- a) El SF: 2 casos (28,6%)
- b) El promotor: 5 casos (71,4%)

Al igual que en la pregunta anterior, no es posible establecer una *relación entre la media anual de EC realizados por los promotores y las respuestas obtenidas en esta pregunta.*

La segunda parte del cuestionario recoge la opinión de la industria en cuanto a la participación de los SF en el proceso de los EC; por tanto el número de respuestas va a ser superior a la primera parte del cuestionario, puesto que en este caso dentro de una misma industria farmacéutica va a haber más de una.

8. Un miembro del SF ha de estar siempre presente en las reuniones de los CEIC. ¿Cree su presencia necesaria a la hora de evaluar un protocolo? Explicar el por qué.

Total de respuestas: 17

Un 94,1% consideran que sí era necesaria la presencia del farmacéutico en el CEIC (16) y sólo 1 caso no lo consideraba necesario.

Entre las razones que se adjuntaban para explicar el porqué de la respuesta se hallaban:

- en relación a la medicación

Explicaban que era el SF el que tenía un mayor conocimiento de estos temas, ya sea en cuanto a la dispensación, farmacocinética del medicamento, aspectos técnicos, manejo de muestras clínicas, farmacoeconomía e interacciones medicamentosas.

- papel importante en los EC

"Los farmacéuticos se aseguran del buen funcionamiento de los EC, aportan ideas, tienen una mayor implicación en estos temas y su participación se considera necesaria en algunos temas de EC tales como toxicología, randomización..."

En caso afirmativo, ¿cuales de los siguientes conocimientos deberían de ser evaluados por un farmacéutico específicamente?

Total de respuestas: 53

Total de casos: 16

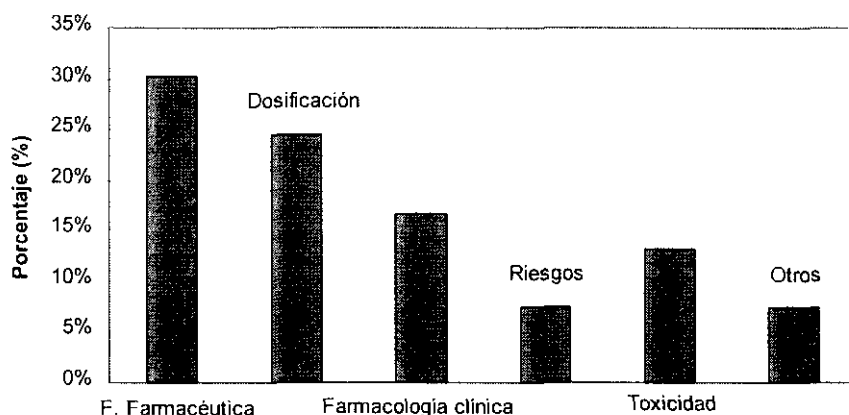
- a) Formulación farmacéutica: 16 respuestas (30,2%)
- b) Dosificación: 13 respuestas (24,5%)
- c) Farmacología clínica: 9 respuestas (17%)
- d) Evaluación de riesgos considerando datos previos en animales y humanos: 4 respuestas (7,5%)
- e) Estudios de toxicidad: 7 respuestas (13,2%)
- f) Otros: 4 respuestas (7,5%)

En la tabla II se exponen todos los resultados:

**Tabla II**

ASPECTOS A EVALUAR POR UN FARMACÉUTICO	RESPUESTAS (%)
Formulación farmacéutica	30,2
Dosificación	24,5
Farmacología clínica	17
Riesgos	7,5
Toxicidad	13,2
Otros	7,5

Gráficamente se representa en la figura 2:



**Figura 2:** Aspectos a evaluar por el farmacéutico en la reunión del CEIC

En este "otros" estaban incluidas respuestas tales como que "es su responsabilidad", "en la manipulación del fármaco", "en la estabilidad/caducidad" y "siempre que se conozca su función".

Por ello, las respuestas mayoritarias son las referidas a formulación farmacéutica y dosificación, que son en realidad las que guardan una relación más directa con lo que es la tarea del farmacéutico en sí: el medicamento en su aspecto técnico

## 9. ¿Considera importante la participación de los SF en los EC

### a) desde la preparación del protocolo?

De un total de 17 respuestas se obtuvieron los siguientes resultados:

1) Sí se considera importante: 3 casos (17,6% del total)

Las razones de esta afirmación eran que así había más aporte de ideas y que el SF es parte implicada en la realización de los EC, por lo que también debería de participar en este aspecto inicial además de participar una vez que se haya aprobado el estudio clínico.

2) No se considera importante: 11 casos (64,7% del total)

Tres de estos casos lo adjudicaban a que era por falta de preparación; otros comentarios eran que "no aportan más que el farmacólogo que trabaja con el promotor" que "es función del promotor", que "no es importante aunque hay excepciones" como en el caso en que el investigador principal es el farmacéutico o que "sólo debe aprobar el protocolo".

3) Indiferente: 3 casos (17,7% del total)

Lo justificaba diciendo que dependía de los EC y de que fuera un proceso en el que el manejo del medicamento era difícil.

Por tanto la respuesta mayoritaria con diferencia respecto a las otras dos, es que no se considera importante la participación del farmacéutico en la preparación del protocolo.

Si se tiene en cuenta la pregunta 4, que hacía referencia a la participación de los SF en cuanto al diseño de los EC y en definitiva a la elaboración del protocolo, la respuesta recogida indicaba que la industria no propone nunca la participación del SF en este tipo de tarea, lo que se corresponde con el resultado de esta pregunta. En general, no hay interés por parte de los laboratorios en la colaboración de los SF a este respecto.

b) ¿considera asimismo importante la participación de los SF en la entrega de la medicación en los EC?

El total de las respuestas es el mismo que en la pregunta anterior, sin embargo la distribución de estas es muy distinta:

1) Sí es importante: 15 casos (88,2%)

Hay varios razonamientos que explicaban esta respuesta. La razón más común era por un mejor control del fármaco a nivel de la dispensación, almacenamiento y randomización (10 casos). Otras razones dadas eran: "por ser un requisito legal, porque es su trabajo, porque es el mejor Servicio para ello, porque está ahí almacenada y porque es esencial su colaboración."

2) No es importante: 1 caso (5,9%), que lo justificaba diciendo que el investigador era el que conoce mejor el protocolo y a los pacientes que estaba tratando.

3) Indiferente: 1 caso (5,9%) que se razonaba diciendo que siempre que el que lo realizase lo hiciese bien.

La diferencia es obvia. Según el tema de que se trate, la industria farmacéutica diferencia claramente en qué temas es imprescindible la colaboración del farmacéutico.

Ya en la pregunta 3, se preguntaba con qué frecuencia se entregaba la medicación en los SF. Aunque sólo se obtuvieron 6 respuestas en total, sí resultaba significativo que las seis coincidían en afirmar que se hacía siempre la entrega de la medicación.

10. Considerando las posibles diferencias entre unos SF y otros, y siempre que le fuera posible elegir, ¿ a quién preferiría dejar la medicación para su posterior dispensación al paciente?

Total de respuestas: 17

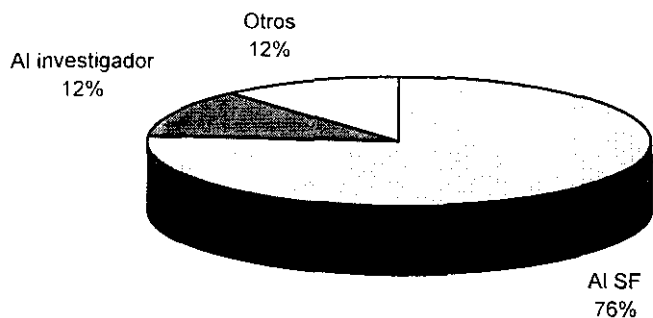
a) Preferencia por el SF: 13 casos (76,5% del total).

En 11 de estos casos se justificaba diciendo que de esta manera había un mejor control de la medicación al ser los SF los que tenían una mayor experiencia en la dispensación de la medicación.

b) Preferencia por el investigador: 2 casos (11,8% del total) porque "es el investigador el que tiene trato directo con el paciente y con el promotor" era una de las explicaciones. La otra no era a nivel práctico porque lo justificaba diciendo que había que seguir una secuencia de dispensación SF-investigador-paciente.

c) Otros: 2 casos (11,8% del total). Estos dos casos estaban representados por "depende de quién se responsabilice de ello" y el otro "según el promotor".

La representación gráfica corresponde a la figura 3:



**Figura 3:** Preferencias en la entrega del fármaco por el promotor

11. ¿Consideraría adecuado algún tipo de remuneración económica para los SF que participan en los EC?

Se obtuvo un porcentaje de respuesta de un 100% con los siguientes resultados:

- |   |                                      |
|---|--------------------------------------|
| a) No, es parte de su función:                      | 5 respuestas equivalentes a un 29,4% |
| b) Sí, proporcionalmente a lo que se paga en el EC: | 5 respuestas (29,4% del total)       |
| c) Sí pero sólo si se solicita:                     | 3 respuestas (17,7% del total)       |
| d) Otros:   | 4 respuestas (23,5% del total).      |

Estas últimas están representadas en que se prefería una pequeña remuneración no relacionada con el pago al investigador. Las demás respuestas se justificaban al decir que sí se consideraba cuando era un trabajo adicional considerable o hubiese un grado de participación especial.

La financiación es un tema muy polémico y tiene una gran variación según sea el que paga y según el que recibe dicho pago.

12. ¿Cuál es su opinión personal sobre el funcionamiento de los SF actuales en general?

Total de respuestas: 17

De ellas, se pueden crear tres grupos en función de la opinión recogida:

a) Variable

Constituía la respuesta mayoritaria con 10 respuestas que iban acompañadas de comentarios del tipo de que "es mejor el funcionamiento si se trata de hospitales pequeños", "si los SF se involucrasen más en el procedimiento de los EC" o "si colaborasen más con el promotor".

En otro caso se respondió que la variación era tan grande que iba desde una ignorancia absoluta de su responsabilidad como farmacéutico, hasta ser en el otro extremo excesivamente estrictos en cuanto a las normas seguidas.

b) Buen funcionamiento

Esta opinión se recogió por parte de 5 personas encuestadas, especificándose que el funcionamiento era cada vez mejor, que estaba por encima del funcionamiento del hospital y que el SF tenía una disposición excelente, teniendo en cuenta que no se les pagaba por el servicio prestado en los EC.

c) Poco interés. Deben mejorar

A esta conclusión se llegó solamente en dos casos. El motivo que lo justificaba era que los SF eran poco participativos o que se podría deber a una sobrecarga de trabajo.

## VII. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS DE LOS CUESTIONARIOS

Una vez conocidos los resultados de la encuesta, se va a proceder a la discusión de las respuestas recogidas, para que en base a ello se pueda llegar a unas conclusiones.

El cuestionario de la industria farmacéutica con sus respuestas completa la visión del farmacéutico en materia de EC. En realidad, se trata de una comparación directa de aspectos idénticos por parte de cada una de las partes implicadas en el EC.

Los cuestionarios tienen como encabezamiento la *identificación* (nombre del hospital y de la industria farmacéutica en cada caso). La intención inicial era ver si en función de la localización geográfica, se podía detectar una variación que justificase grandes diferencias en las respuestas.

En el caso de los SF, al hacer entrega personal de algunos cuestionarios, los farmacéuticos en primera instancia respondieron de forma semejante ya que estaban interesados en el tratamiento que se iba a dar a los datos y si éstos iban a aparecer con la identificación de su centro. A pesar de que se hizo hincapié en la confidencialidad de las respuestas, no se descarta la posibilidad de que algunos de los farmacéuticos no contestasen por estos motivos ya que en el cuestionario, aparte del funcionamiento interno de los SF, también se trataban temas con implicación legal.

Por la misma razón, se presupone que estaban sin identificar algunos cuestionarios recibidos de la industria farmacéutica.

El primer dato pedido en las dos encuestas era el *promedio anual* de los EC llevados a cabo. Este número tiene gran trascendencia, puesto que la valoración de los procedimientos seguidos por los hospitales es muy distinta si se trata de centros con pocos EC a si tienen un gran volumen de ellos.

Desde luego tanto un extremo como otro tiene sus ventajas e inconvenientes.

Como ventaja, un centro con un volumen de EC pequeño puede dedicar más tiempo a cada uno de ellos a igualdad de recursos lo que se traduciría en un mejor funcionamiento. Como contrapartida, al ser pocos estudios no es tan prioritario el establecer una infraestructura de trabajo y se podría incurrir en una falta de metodología.

En el caso contrario, es decir un elevado número de EC, para que se pueda llevar a cabo un correcto seguimiento de los mismos es necesario establecer unas pautas a seguir, los procedimientos normalizados de trabajo, que faciliten la labor del farmacéutico de hospital y del promotor.

Debido sin embargo al trabajo que supone el que un centro tenga un gran número de EC, sería necesario el contar con unos recursos que no serían imprescindibles en el caso de centros con pocos EC. De no tener estos recursos, se caería en una desorganización absoluta y una falta de control, por lo que la labor conjunta del SF/industria farmacéutica quedaría en muy mal lugar. Así se puede entender el que muchos SF que están en estos casos se desentiendan de su función en referencia a los EC al no poder hacerse cargo de ellos. Por parte de las compañías farmacéuticas se extrapolaría en el hecho de que no llevasen los EC con absoluto rigor, tal y como exige la normativa.

A través del cuestionario se han podido detectar los aspectos fundamentales en el desarrollo e implicación en los EC. Si se agrupan las preguntas y respuestas en función de ellos, se puede tener una idea bastante exacta de lo que es un EC desde el punto de vista farmacéutico, ya no sólo en el entorno del SF en sí que es imprescindible, sino también en comparación con la opinión de la industria farmacéutica que no se debe olvidar, ya que su participación es ineludible y necesaria.

Los aspectos a los que se está haciendo referencia y que se van a analizar en profundidad a continuación son:

- Procedimientos de trabajo seguidos (tanto su existencia como su ausencia)
- Interés mostrado en los EC, independientemente de las exigencias legales
- Evolución y por tanto mejora de los SF
- Cumplimiento de la normativa legal según regula el RD

## VII.1 Procedimientos de Trabajo

En el cuestionario no hay una sección denominada “*procedimientos de trabajo*” Sin embargo, a través de un examen minucioso de las preguntas, sí se puede conocer cómo los SF se han preocupado de establecer unas pautas o simplemente funcionan para poder salir del paso y cubrir las apariencias.

El análisis llevado a cabo a éste respecto da una idea de la organización de los SF/industria farmacéutica en los EC, pero no hay que olvidar que pueden existir otros procedimientos no contemplados dentro de este estudio que podrían ser indicativos de una buena estructuración interna del SF en general.

- En la planificación de un EC, el primer paso es la *creación del protocolo* que viene dado por el promotor.

Si la industria farmacéutica actúa como promotor, sería importante que contase con los SF para la elaboración de los protocolos, ya que por lo general parece haber una falta de colaboración técnica entre el farmacéutico de hospital y el investigador en la creación del protocolo (1).

Teniendo sólo en cuenta el propio interés, la discusión del protocolo con los SF podría evitar retrasos en su aprobación por los CEIC.

Como se ha visto a través de las respuestas recogidas, uno de los miembros del CEIC que estaba siempre presente era el farmacéutico. Si a este miembro se le pide opinión antes de entregar el protocolo final, todas las dudas que pudieran surgir posteriormente en la reunión de evaluación del CEIC relativas al fármaco (que es donde el farmacéutico tiene más conocimientos), quedarían eliminadas o al menos disminuidas.

Los farmacéuticos están involucrados en todos los aspectos del desarrollo de un fármaco en la industria: síntesis, formulación, análisis, farmacología, toxicología, envasado, producción, control de calidad y registro (2).

Las respuestas recibidas del cuestionario de la industria indican que los únicos tres casos en los que se involucró a los SF en la elaboración del protocolo fueron la formulación farmacéutica, los posibles comparativos a introducir y en una respuesta de “otros” que estaba referida al diseño de formularios para el SF. Son tres casos claros, en los que se

necesita la participación del SF porque son ellos los que directamente van a desarrollar estas tareas. Por ello estos serían unos requisitos mínimos que se cumplen por necesidad obligada más que por una visión de la conveniencia del farmacéutico en el proceso.

- Siguiendo con los procedimientos que rigen la realización del EC, y una vez que ha sido aprobado el estudio en el hospital, se procede a su iniciación. Entonces se hace *entrega de la documentación* que varía en función del promotor que conduzca el ensayo.

Entre esta documentación se encuentra la aprobación de la DGFPs que es entregada por los miembros del departamento de investigación de las compañías farmacéuticas a los SF, aunque no es una exigencia legal tal y como se recoge en las respuestas del cuestionario de la industria farmacéutica. El hecho de que lo hagan así no se sabe si es por su propia normativa interna o por otra razón desconocida

Otro documento que se entrega en la mayoría de los SF al comienzo del EC son los *códigos cerrados*.

Esta respuesta es lógica, pues es el SF el lugar adecuado para el control de la medicación, siempre que exista un servicio permanente de 24 horas para poder tener acceso a los códigos en cualquier momento. Por ello en la pregunta 8.2. del cuestionario del SF, resulta interesante comprobar que en ninguno de los casos aparece como respuesta que al SF no se le informa de la existencia de los códigos. Aparentemente sí existe control de los mismos cuando éstos se encuentran en el SF, pero lo que está menos controlado es la existencia de un servicio de guardia de 24 horas, ya que las respuestas recibidas hacen referencia a que “cualquier farmacéutico del Servicio conoce la localización, a que el investigador sabe dónde están, etc.”, pero no hay alguien especialmente encargado de ello.

- Cuando el ensayo se va a iniciar, el promotor explica al personal investigador el protocolo que se va a realizar. En el cuestionario se pregunta si se explican también al farmacéutico aquellos *temas del ensayo que incumben al SF*, resultando que sí se les informa detalladamente. Pero, ¿qué se considera en realidad temas de incumbencia para el SF? ¿se refiere al fármaco solamente?

Sería importante el poder determinar en qué aspectos la industria farmacéutica piensa que los SF están más involucrados, puesto que de esta manera se podría aumentar el nivel de participación de los mismos en los EC.

La entrega de las muestras destinadas al paciente se debería hacer en el SF. En el caso de que el promotor no procediese así, sería importante hacer un *seguimiento de las mismas*. El porcentaje de SF que se encargan de hacerlo es algo inferior que el porcentaje de los que no lo hacen. En realidad lo que se demuestra con estas respuestas y a través de los comentarios recogidos, es que más de la mitad de los SF han dirigido esta responsabilidad a otros departamentos como la administración de secretaría, o bien que piensan que hacer un seguimiento de este tipo es muy difícil ( ¿falta de interés o de metodología? ) y no ponen los medios para solucionarlo.

Esta respuesta contrasta con el 80% de SF que se preocupan de hacer un registro de los EC que entran en el hospital, así como del acuse por escrito de las muestras recibidas en el SF para poder reclamar aquellas que no lleguen..

La relación entre el promotor y el SF varía individualmente.

- Desde el otro punto de vista, en los procedimientos seguidos por cada promotor hay variaciones en función del tipo de tarea desempeñada. Así el hecho de que este *visite exclusivamente el SF* al inicio y final del EC, no indica un control exhaustivo de la medicación entregada. En el caso de las compañías farmacéuticas que visitan el SF cuando hay problemas, dejaría entrever que el promotor espera a que surja el problema para intentar solucionarlo entonces.

Pero ¿no hubiera sido mejor en estos casos no dar lugar a dicho problema visitando regularmente a la persona encargada del control de la medicación?

Para comprobar si en efecto en los SF se llevaba un control de lo que se recibía, se estudió el tratamiento que seguían las muestras en poder del farmacéutico. El *emplazamiento de las muestras* en más de un 90% de los SF estaba en un lugar especial separado del resto de los medicamentos. Esto desemboca en una mejora del funcionamiento del SF, puesto que se evitan confusiones con la dispensación de la medicación habitual y se alerta al mismo tiempo acerca del uso de las muestras para EC y de su dispensación.

- La *caducidad* de las muestras es un tema prioritario para los SF y cada vez más controlado. Como se deduce de las respuestas recibidas, ya no es suficiente con que el promotor amplíe verbalmente la fecha de la caducidad, sino que se exige en más de la mitad de los centros un certificado de reanálisis que acredite dicha extensión.

La presencia de este documento, que efectivamente demuestra que se ha hecho un análisis de laboratorio donde se especifican los lotes revisados, pruebas llevadas a cabo para determinar la posible extensión y período de validez, es lo absolutamente correcto.

Así se demuestra que los SF hacen un trabajo en profundidad no cumpliendo con un mero trámite, ya que es mucho más fácil acceder a dispensar un fármaco teóricamente caducado (¿es suficiente la palabra?) aunque ello pueda ir en detrimento de la salud del paciente.

Sólo ha habido un comentario de un centro que aceptaba la extensión de la caducidad verbal aduciendo que el SF no era el último responsable, sino el promotor.

Los comentarios recogidos en el cuestionario de la industria dejan ver la diferencia de opinión, ya que estas respuestas afirman que todo corre a cargo del promotor frente a las de los SF que dicen ser ellos los principales interesados en el tema, encargándose en muchas ocasiones el farmacéutico personalmente de contactar con el promotor en caso de caducidad de las muestras.

- La responsabilidad del farmacéutico en la colaboración en estudios de investigación comienza con la *dispensación de la medicación* (3), que constituye la rutina diaria de los SF. Esta función ha sido asumida por la industria, pero lo que se debe considerar es que requiere un esfuerzo adicional por gran parte de los farmacéuticos de hospital, pues cada vez son más los centros tanto grandes como pequeños que utilizan una prescripción exclusiva para las muestras de los EC. Casi un 90% registra posteriormente el balance entre las muestras dispensadas y recibidas documentándose en cualquiera de los casos la cantidad de medicación devuelta.

Se puede suponer que si el farmacéutico dispensa las muestras, también a él se deberían devolver. Sin embargo esto no es siempre así, ya que la cumplimentación de los datos para comprobar el cumplimiento del paciente suele hacerse por el investigador, por lo que es más fácil para éste recoger la medicación no utilizada personalmente.

Resulta curioso observar el bajo número de respuestas en los que se realiza la devolución del fármaco al SF directamente, en comparación con el número de centros en los que el farmacéutico hace una dispensación al paciente:

¿Es por comodidad del investigador, del paciente o desinterés en el seguimiento por parte del SF?; ¿No sería una forma de detectar posibles efectos adversos en casos de pacientes con un bajo grado de cumplimiento en la toma de la medicación o de recoger una explicación espontánea por parte del paciente de la razón de ello?

## VII.2 Interés mostrado en los ensayos clínicos

Esta sección podría haberse incluido dentro de la anterior, pero se ha querido diferenciar para indicar en qué medida el farmacéutico de hospital muestra interés en algunas tareas que no son su obligación:

- Un tema del cuestionario a través del que se descubre fácilmente la preocupación del farmacéutico es en la información recibida acerca de las *condiciones de almacenamiento*. Esta puede proceder de distintas fuentes, ya sea a través del promotor o a través del propio SF. La mayoría de las respuestas recogen que es el promotor el que informa de las condiciones, pero lo que en este caso interesa saber es qué ocurre si no es así.

En principio no se esperaba recoger esta respuesta mayoritaria que podría dar muestra de que el promotor contactaba siempre con los SF; pero lo que se debe considerar aquí es que se encuentran incluidos los casos en los que el promotor no informa y el SF se ocupa de contactar con el promotor. Aunque en ambos casos el contacto final es el promotor, la actitud es muy diferente.

Otra forma de hacer llegar esta información al SF es mediante la lectura de las etiquetas, que demostraría también el interés del farmacéutico en hacer bien las cosas. Las etiquetas, si cumplen con los requisitos legales, deben incluir estos datos y especialmente en el caso en que las muestras requieran condiciones especiales de almacenamiento (nevera o temperaturas determinadas).

- Se ha visto con anterioridad la prioridad mostrada en el tema de la caducidad de las muestras. A través de los cuestionarios se puede deducir el papel que desempeñan los SF una vez que las muestras están caducadas.

No hubo ninguna duda en las respuestas recibidas, pues una mayoría absoluta de los SF se encargaba o de contactar al promotor o al investigador para solucionarlo y proceder según el caso a hacer el reetiquetado de las muestras. Todavía no está establecido quién es el responsable, ya que las contestaciones varían entre promotor o SF dependiendo de lo ocupados que estuviesen éstos últimos aunque en muchos casos es el farmacéutico el principal interesado, incluso negándose a la dispensación de las muestras hasta su solución. La despreocupación del promotor se debe a que él ya sabe que las muestras han extendido su fecha de caducidad, por lo que éstas no representan peligro alguno para la salud del individuo. Sin embargo, no hay que olvidar los procedimientos de reetiquetado, cuyo incumplimiento puede derivar en una interrupción o mal desarrollo del ensayo, ya que los pacientes podrían suspender la medicación.

Coincidiendo con la respuesta obtenida en el cuestionario del SF, la mayoría de promotores asumen ser los responsables directos del reetiquetado de la medicación.

- De valiosa aportación para este análisis es el apartado de la *información al paciente*, que ha sido contestado sólo por aquellos SF que hacen dispensación directa al paciente. Aquí el SF desempeña un tipo de actividad que se puede llamar gratuita, en el sentido que ni es una exigencia a nivel legal ni la mayor o menor involucración del farmacéutico a este nivel va a revertir en un mejor funcionamiento para el Servicio, sino en una utilización de su tiempo y recursos muchas veces no reconocida.

Los farmacéuticos y los investigadores son responsables de informar al paciente de la prescripción de la medicación y de su tratamiento. De esta forma el farmacéutico continuará con sus responsabilidades con un gran conocimiento y seguridad (4).

La información al paciente abarca varias preguntas del cuestionario. Una de ellas es la *información de la medicación que va a recibir el paciente*, cuya respuesta mayoritaria es la afirmativa, sin hacer grandes diferencias ni con la negativa ni con los casos en los que se hace previo acuerdo con el investigador.

La respuesta negativa se explica como una responsabilidad del investigador y del promotor. Hay un comentario que es “por no interferir con el promotor”, que no estaría muy justificado, pues una doble información para el paciente sólo puede ser beneficiosa y ayudar a aclarar dudas.

En cualquier caso, no es bajo el porcentaje de respuesta si se tiene en cuenta el contexto de trabajo del SF.

Otra pregunta incluida dentro de la información al paciente es la de los *efectos adversos*, tema de gran importancia en los EC. Quizá el farmacéutico es la persona más idónea para dar esta información, ya que es el que conoce más a fondo el medicamento. Si se trata de un fármaco en estudio, el nivel de conocimiento es al menos igual que el del investigador, pero en lo que se refiere a la medicación concomitante es el farmacéutico el técnico. Sin embargo, esta teoría no corresponde con la realidad recogida a través de las respuestas recogidas, pues alrededor de un 78% han respondido que no dan esta información al paciente.

Este es un aspecto que deberá de cambiar con el tiempo, al aumentar la participación del farmacéutico en los EC.

Otra de las fuentes de información al paciente, son los *cambios de las dosis de los fármacos utilizados en el EC*. La respuesta mayoritaria da a entender que sí se informa realizando un buen seguimiento del ensayo. Aunque ésta información se puede considerar función y responsabilidad del investigador, la colaboración del farmacéutico es indicativa de su interés por una mayor integración en la evolución del EC.

- Para finalizar con esta sección, se pregunta la *preferencia de la dispensación de las muestras*, al investigador o paciente. En el caso del cuestionario de los SF, la respuesta de una dispensación directa al paciente demuestra el afán del farmacéutico por participar más activamente, pues requiere más trabajo que la dispensación al investigador y en muchos casos más responsabilidad además de una mayor dedicación, ganando en el servicio prestado.

En general el farmacéutico prefiere la dispensación al paciente a la dispensación al investigador (17 casos frente a 11) a pesar del mayor trabajo requerido para ello.

Por las respuestas recogidas en el otro cuestionario se llega a la misma conclusión: lo que se prefiere es la dispensación al paciente a través del SF.

Las compañías farmacéuticas como promotoras señalan además que lo mejor es una entrega de las muestras en el SF, independientemente de que se siga o no la legislación. Las razones son varias, pero lo que sí se percibe por las respuestas es que de esta manera las muestras están más controladas.

Por ello si se unifican los criterios de ambos cuestionarios, la vía elegida a seguir para lograr un buen funcionamiento a este nivel sería: promotor - SF - paciente

- A la pregunta del *balance de muestras recibidas/dispensadas* se ha respondido mayoritariamente, contrariamente a lo ocurrido en la dispensación directa al paciente. Por lo tanto, se puede decir que lo legalmente establecido que es el recibir la medicación en Farmacia, sí se hace de forma correcta y se registra, pero otras tareas que requieren un trabajo mucho mayor, como es el recuento, no tienen gran interés para el farmacéutico de hospital.

Al controlar este balance, también se puede conocer aquellos ensayos en los que por la causa que sea hay una *inmovilidad de las muestras*. Un 62% de los SF analizan las causas de dicha inmovilidad, lo cual demuestra que sí hay una preocupación por un buen funcionamiento del EC o al menos intentan poner solución a ello.

- Pero no sólo se ve el interés por el tipo de tareas desarrolladas sino también por el *tiempo* dedicado a la *formación* del personal involucrado en el proceso .  
El personal investigador del hospital debe ser seleccionado, entrenado y monitorizado para asegurar competencia, consistencia, imparcialidad y prácticas éticas propias.

Un 50% de los SF dedican tiempo para una formación especial en los EC. Entre los que han respondido que no, dicen que se aprende con la práctica, pero lo que sí sería de discutir es si dedican el mismo tiempo a formarse en el tema de los EC y con la misma intensidad que para otras de las funciones del Servicio.

Cuanto menos involucrado esté el SF en desempeñar las funciones correspondientes a los EC, menos tiempo será necesario dedicar y por lo tanto menos recursos: la formación del

SF en actividades relacionadas con los EC, parece ser un factor limitante en el grado de participación.

- Como consecuencia, si se analiza el *grado de participación en las distintas funciones*, lo que más dedicación ha llevado al SF es la elaboración de placebos, que se ha realizado en 15 centros. De aquí no se puede llegar a ninguna conclusión determinante, puesto que muchas de las funciones en las que pueden participar los SF va en función de lo propuesto por el promotor y no de la libre participación del Servicio. Sin embargo ya se va ganando experiencia en el tema y no resulta disparatado el pensar el posible desarrollo de un EC gracias a la intervención del SF, aspecto que hace pocos años ni se consideraba.

Cuando se preguntan los *beneficios esperados de la participación de los SF* en los EC, la respuesta mayoritaria afirma que es beneficiosa dicha participación en distintos grados, pero sobre todo para tener un mayor control de las muestras del ensayo y porque así se adquieren más conocimientos de los nuevos productos en investigación y de las técnicas que poco a poco se van desarrollando. No hay que olvidar por otra parte, que el farmacéutico también está dando un servicio que beneficia no sólo al paciente sino también al investigador, que de esta manera puede quedar más descargado del trabajo que vaya a realizar.

### VII.3 Evolución

Como se deduce de la organización actual antes inexistente y por el interés mostrado cada vez más creciente, se puede detectar una gran evolución por los SF en muy poco tiempo. Está evolución se manifiesta claramente en algunos de los resultados de la encuesta.

- La posibilidad de actuar como *investigadores principales* que antes no se permitía por ley, y que la mayoría de los centros nunca ha experimentado. La falta de experiencia se debe a que es el promotor el que lo propone generalmente y éste no lo ha propuesto al farmacéutico, lo cual lleva a pensar que en la actualidad los promotores de los EC todavía no están mentalizados del importante papel que pueden desempeñar los SF en la realización de un EC, ya que además al no estar saturados en este aspecto, la motivación y el interés mostrado podrían contribuir a un eficaz desarrollo del mismo. Este se puede considerar un paso importante en la evolución del proceso.

Un artículo publicado en 1988 (5) señalaba que los farmacéuticos de hospital entrenados en la investigación y con experiencia están capacitados para participar en todas las fases del proceso del desarrollo de un fármaco ya fuera a nivel de colaborador o a un nivel más alto.

Como beneficios aportados por el farmacéutico si desempeñase esta función, se han descrito los siguientes:

- a) beneficios para el investigador ya que supone una descarga de trabajo la delegación de algunas de sus funciones en los SF: en un 10% de los casos
- b) beneficio a nivel de efectos adversos, ya que el farmacéutico conoce perfectamente los posibles efectos secundarios de los grupos terapéuticos. Así en caso necesario puede paliarlo con la administración de otro fármaco
- c) beneficio en cuanto al recuento de la medicación controlando en algunos casos la cantidad de medicación dispensada y devuelta al paciente y con la posibilidad de dar una explicación al respecto en caso de discrepancia: 5% de los casos
- d) beneficio farmacológico en un 45% de los casos ya que la figura del farmacéutico desempeña un papel fundamental a este nivel
- e) beneficio farmacoeconómico: en un 5% de los casos
- f) beneficio en cuanto a la metodología: en un 5% de los casos

La mayoría absoluta lo constituye con diferencia el beneficio farmacológico, con un 45% de los casos como respuesta.

- *El papel desempeñado en el Comité de Ensayos Clínicos* por el farmacéutico, es también indicativo de la evolución de la figura del farmacéutico de hospital en los EC.

Un anónimo publicado en 1984 (6) confirmaba que cada CEC funcionaba de una forma diferente. En algunos figuraba el farmacéutico como miembro componente del Comité,

no siendo así en otros. Lo mismo ocurría con las propuestas presentadas, ya que según de qué Comité se tratase aceptaban las de los investigadores y las de los farmacéuticos o sólo las de los investigadores.

Actualmente es obligatoria la presencia del farmacéutico en todos los Comités para que pueda ejercer el derecho a votar en la evaluación de un protocolo.

Los hospitales en los que los farmacéuticos tuviesen una función mixta pasando de desempeñar una función única a una doble, facilitaría al hospital el disponer de un miembro que en cualquier momento pudiese ejercer ambas funciones. Por otra parte, el paso de Vocal o Asesor a Secretario indica que la confianza depositada en un principio en el farmacéutico al formar parte del CEC está justificada, demostrando su capacidad para el desarrollo del cargo.

- La profundidad con que el farmacéutico se prepara para su participación en las reuniones del CEC se ha querido reflejar en la formulación de las siguientes preguntas que se acompañan de su respuesta:

*a) Si recibían el protocolo con antelación;* con esta pregunta se intentaba delimitar cual era el interés puesto en los SF, si había alguna exigencia en este aspecto por parte de los CEC y si éstos estaban suficientemente organizados sobre todo en el caso de centros con un gran número de EC.

Los promotores respetan los plazos fijados por los centros para la entrega del protocolo a los miembros del CEC, que harán acuse de recibo de la documentación requerida dentro de este tiempo para proceder a su estudio.

En aquellos hospitales en que no haya nada establecido, se puede entregar la documentación en el mismo momento de la reunión del CEC, por lo que el estudio nunca llegará a ser tan profundo y se podrán pasar por alto aspectos importantes que en un futuro puedan ser de relevancia.

b) Hace pocos años el protocolo se estudiaba por primera vez en la reunión del CEC, contrariamente a lo que se hace en la actualidad, en la que aisladamente se puede encontrar un centro que deje el estudio de un protocolo para ese mismo instante. Por ello en este sentido se puede hablar de evolución.

Teniéndolo en cuenta se puede deducir que los SF, en contra de lo que parece, sí demuestran un interés por los EC que se van a realizar en el hospital, puesto que dedican *tiempo a su estudio* antes de la reunión del CEC.

El caso de los dos centros que no dedican más de un cuarto de hora al estudio del protocolo, podría deberse en uno de ellos a que tiene un gran número de EC, sin quedar justificado en el otro centro.

Tampoco se puede generalizar en el caso de hospitales en los que se dedica al estudio de los EC más de dos horas, que se deba a una mayor disponibilidad de tiempo, puesto que dentro de este grupo hay centros tanto con pocos como con muchos EC.

Por ello se puede concluir diciendo que el tiempo que se dedica al estudio de los protocolos en cada uno de los centros, depende fundamentalmente del interés puesto por el personal del SF encargado del tema.

Además del tiempo dedicado al estudio del protocolo se ha querido conocer con qué intensidad se hace. En principio cabría esperar que la mayoría de los farmacéuticos se centrasen en el estudio del fármaco que se fuera a administrar al paciente, cumpliendo así sus obligaciones.

Sin embargo, las respuestas recogidas, son indicativas de que el farmacéutico de hospital puede realizar una aportación muy valiosa en las reuniones del CEC, al conocer en profundidad el estudio clínico que se va a tratar. De esta forma no tiene una visión parcial del protocolo y consecuentemente su valoración es mucho más objetiva que si se limitase a un aspecto en concreto.

- Siguiendo con el estudio evolutivo, otro aspecto a desarrollar es la *devolución de la medicación por parte del paciente*. Todavía hay un alto porcentaje de respuestas negativas, lo que indica que queda mucho por hacer y más teniendo en cuenta la opinión

recogida acerca de la preferencia de dispensación al paciente, que facilitaría el poder mantener con éstos una relación directa.

- Dando fin a la participación del centro en el EC en el momento del *cierre*, es importante conocer cuántos SF actualmente son informados de ello. Alcanzan un 60% los casos en los que sí se informa, lo cual tiene lógica por estar los SF desempeñando una función cada vez más importante en el estudio clínico, con una intercomunicación entre los miembros que participan en él cada vez mayor. Este porcentaje de respuestas es muy elevado si se considera el papel irrelevante que los SF tenían en el ensayo en este aspecto, pues hasta hace poco tiempo no se les informaba de una finalización de un EC.

Dicha información puede proceder del promotor o del investigador. En la mayoría de los casos es el investigador el que informa, por lo que se debe mejorar el nivel de comunicación entre el SF y el promotor, sobre todo a este nivel.

Por contra también se puede decir que el tiempo que transcurre desde el cierre oficial hasta que el SF recibe notificación, es muy variable, lo que indica que no hay homogeneidad en los procedimientos y que no hay nada establecido, variando individualmente el comportamiento del promotor.

- Un factor externo a la realización del EC pero con una gran influencia en el mismo es la *financiación* a los SF, que es hoy en día un tema de gran controversia entre los participantes en los EC.

Ya en 1986, el Dr. Foster comentando las ventajas y desventajas de la participación del farmacéutico de hospital en los EC, indicaba que éstas últimas podrían ser solventadas con una adecuada remuneración económica (7).

En los cuestionarios de los SF, se han recibido distintas respuestas con los mismos comentarios. Hay centros que responden que "sí" reciben algún tipo de financiación procedente del hospital, mientras que otros centros contestan que "no" reciben ningún pago, entendiendo como tal a aquel que está realizado por el promotor de forma directa y no involucrando al hospital.

En este último caso, no están considerando que el promotor muchas veces hace un pago al CEIC que cubre tanto gastos como recursos extraordinarios para el estudio, entre los que se pueden contar los del SF si realmente interviene en el tema.

El pago de los EC se está controlando cada vez más por el hospital y no a través de los investigadores como se hacía anteriormente, ya que se exige un contrato para cada estudio sin el que no es posible su aprobación, siguiendo las pautas marcadas por el RD 561/1993 sobre la transparencia económica. Sin embargo no está totalmente clara la política a seguir por parte de muchos hospitales.

Los comentarios que se adjuntaban con la respuesta negativa indicaban el descontento del personal en cuanto a la financiación. Por ejemplo es de destacar el "sin comentarios", que indirectamente daba a entender que era algo muy discutido por el farmacéutico y sin embargo no tenido en cuenta (8).

Otro comentario que se adjuntaba era el del pago "esporádico", queriendo significar que se hace en contadas ocasiones. Un hospital añadía incluso que sólo en un caso desde que funcionaba el CEC.

Dentro de la remuneración, se debe diferenciar si la participación del SF requiere un trabajo extraordinario, es decir que no es el trabajo habitual que se desarrolla en el SF, o no.

Actualmente la financiación del EC constituye un tema de discrepancia entre el promotor, farmacéutico e investigador, que va evolucionando paralelamente con otros de los principales aspectos en la realización de los EC.

Queda abierta la posibilidad de una negociación del farmacéutico de hospital con el investigador, de forma que parte del pago que le hace el promotor sea recibido, si se considera así, por el SF. El tema puede resultar algo complejo, en el sentido de que si no se llega a un acuerdo entre ambas partes, las relaciones internas entre los dos integrantes del EC podrían verse afectadas.

La opinión del promotor no se acaba de definir. De las respuestas recogidas, aproximadamente la mitad de ellos son de la opinión de que se les debe pagar si es un trabajo adicional y la otra mitad dice que no, porque forma parte de su trabajo habitual.

Un comentario que se incluye en los cuestionarios de la industria farmacéutica es que el pago no tiene que guardar relación con lo entregado al investigador. Esto es lógico al desempeñar funciones distintas, además de que la participación en el estudio es mucho menor por parte de los SF que por parte del investigador.

- Se deben conocer los *recursos con los que cuenta el SF* para saber su disponibilidad, y en caso de requerirse un trabajo adicional para el EC considerarlo al efectuar los pagos.

Hay un sólo caso dentro de los 42 hospitales, en que existía una dedicación total de una persona, lo que podría justificarse o porque el volumen de EC es muy elevado o porque a igualdad de condiciones frente a otros SF la relevancia que se da a los EC es tal que se consideró apropiada una dedicación plena.

Sin embargo en un estudio en el que se abordaba el tema de los EC dentro del propio SF, se emprendió como primera acción el destinar a uno de los farmacéuticos del Servicio a responsabilizarse de los EC (9).

Se ha analizado la *relación que podía haber entre los recursos de los SF y el cargo desempeñado en el CEC* para observar si el interés en los EC está ligado a un cargo de relevancia y según esto se pueda influir en la capacidad de decisión para la asignación de los recursos en el SF en cuestión. No existía ninguna relación.

Con respecto a centros con un gran volumen de EC, se obligaría al SF en razón de la sobrecarga de trabajo a disponer de personal específico para desarrollar la labor de los EC.

- Habría que valorar asimismo, el trabajo que implican los EC en cada uno de los SF, teniendo en cuenta las distintas *funciones desempeñadas* que requieren más dedicación a medida que pasa el tiempo, al exigir una mayor especialización.

Quizá la manera de verlo es estudiando la pregunta sobre las funciones en las que participa el SF de cada hospital.

Se pidió en el cuestionario de los SF que dicha participación se expresase en porcentaje, pensando que su involucración iba a ser mayor. A través de las respuestas recogidas se ha observado que este planteamiento no era el correcto ya que la participación en cada función era muy baja y no tenía por lo tanto sentido el expresar la respuesta así.

Por ello el análisis de las respuestas se ha hecho en función de si hay o no participación en cada una de las funciones enumeradas, omitiéndose los porcentajes si en alguno de los casos se había expresado así.

Parece que en un período aproximado de 5 años, no ha habido cambios importantes en este sentido si se comparan las respuestas con las que se recogieron en un artículo publicado en 1989 en el que se analizaba el grado de participación por 201 SF españoles (independientemente de si tenían o no CEC acreditado) de algunas de las actividades que podían desempeñar los SF (10).

No hay grandes diferencias entre las distintas funciones, por lo que se pueden considerar funciones habituales las reflejadas a través de las respuestas.

El total de casos es bastante bajo, lo que parece indicar que no todos los hospitales están involucrados en estas funciones, pero los que lo están lo hacen en proporciones semejantes.

#### **VII.4 Exigencias legales**

El complemento al marco global de la organización, evolución e interés mostrado por los SF son las exigencias legales, sin las que todo lo anterior no sería posible, y que por lo tanto influye en el comportamiento de los SF en mayor medida en cuanto más estricto sea el farmacéutico en el seguimiento de las normas.

A continuación se va a discutir el seguimiento de los aspectos legales como se ha recogido de los cuestionarios.

- El RD 561/1993 es efectivo desde 1993. Sin embargo para evitar una adaptación brusca en el proceso de los EC en marcha, la composición de los CEIC y sus requerimientos en cuanto a los aspectos económicos no se hizo efectivo hasta Julio de 1994 (11).  
A pesar de ello en una mayoría casi absoluta de los CEC/CEIC el farmacéutico estaba presente como miembro antes de que el RD se hiciera efectivo, puesto que un 90 % de los cuestionarios fueron recogidos durante el año 1993.

- Una pregunta que demuestra el cumplimiento de la normativa, es la exigencia de la presentación de la *aprobación del ensayo clínico por la DGFPS* al comienzo del estudio.

Se obtuvo un 100% de respuesta afirmativa, indicándose que todos los centros seguían la legislación estrictamente y no aceptaban las muestras sin este documento.

- La legislación española exige la entrega de las *muestras en el SF*. No había ningún hospital que afirmase que en su procedimiento habitual "nunca se hacía la entrega de las muestras en el SF".

Sin embargo en la pregunta siguiente, que hacía referencia al seguimiento de las muestras si estas no se recibían en el SF, hay una incompatibilidad aparente: había 12 centros que no hacían seguimiento de las muestras, mientras que la suma de los que contestaban en el apartado anterior que la entrega de las muestras dependía del promotor y "otras" era de 10 casos, por lo que quedaban 2 sin justificar.

Esto nos indicaría que están asumiendo que en todos los ensayos las muestras pasaban por el SF, sin tener una infraestructura organizada para comprobarlo.

- Otra de las obligaciones es un *control en el SF de la medicación sobrante del ensayo*. Se ha observado anteriormente que en lo relacionado con el balance de las muestras recibidas/dispensadas no había mucho interés por parte del farmacéutico, y es posible que en muchos casos las muestras quedasen en poder del investigador una vez devueltas por el paciente. De ésta forma se estaría incumpliendo con la normativa que rige el artículo 18 del RD 561/1993.

Sin embargo, no se puede afirmar tajantemente que los SF vayan en contra de ello, porque no se especifica en el artículo qué tipo de control hay que llevar. Se podría por tanto entender como tal, que el farmacéutico encargado se comunicase con el investigador para preguntarle la cantidad de medicación devuelta por el paciente, sin ser necesario el paso de las muestras por el SF.

- En cuanto al *etiquetado*, se comprobó que la mayoría de los SF sí cumplían la legislación, pero eran reticentes a la devolución de las muestras en caso de que estas no fueran correctamente etiquetadas. La solución que daban a ello era la retención de las muestras

hasta tener las etiquetas adecuadamente cumplimentadas una vez que se hubiese tratado el tema con el investigador o el promotor.

A la luz de estos resultados y teniendo en cuenta el número de factores que intervienen en el desarrollo de los EC en el entorno del farmacéutico de hospital, se puede afirmar que “ el diseño y realización de los EC es simple (en teoría) pero desde luego no es fácil (en la práctica)” (12).

**BIBLIOGRAFÍA**

- (1) CARLIER A., GHISLAIN JC. Le point de vue du pharmacien hospitalier pur les lots d´experimentation clinique. **Labo Pharma Probl. Tech.- 32, n° 341, Avril 1984**
- (2) NOYCE P.R. The role of the hospital pharmacist in the introduction of new medicines. **The Pharmaceutical journal, september 21, 1985**
- (3) GOUVEIA W.A. Hospital pharmacy and industry: conflict and collaboration. **Am. J. Hosp. Pharm. 41: 1391-1394 (Jul) 1984**
- (4) HOLSOMBACK T.C. Professional accountability and patient´s rights. **US Pharm. 9: 15-17 (Apr) 1984**
- (5) YORK J.M., ALEXANDER J.G., BARONE J.A., RAIA J.J. The value of the clinical pharmacist in the drug development process. **Clin. Research Practices & Drug Reg. Affairs, 6(1), 23-39 (1988)**
- (6) ANONYMOUS. Ethical aspects of practice research. **Pharm. J. 232: 557-558 (May 12) 1984**
- (7) HOSPITAL PHARMACIST GROUP. Clinical Trials and hospital pharmacy. **The pharmaceutical Journal March 1, 1986**
- (8) II Seminario sobre EC. Organizado por el Instituto de Salud Carlos III. Centro Nacional de Investigación Clínica y Medicina Preventiva. INSALUD.
- (9) SÁNCHEZ FRESNEDA MN., SEVILLA AZZATI E., ARMENTIA AGÜERO L., MUR MUR AM., RAMOS DÍAZ F. Garantía de calidad en el Servicio de Farmacia. Análisis de resultados en el área de ensayos clínicos. **Farm. Clin. 1990; Vol.7, n° 5: 390-397**
- (10) IDOATE A., GIRALDEZ J., JIMENEZ TORRES N.V., TAMES M.J. y ALDAZ A. Participación actual del farmacéutico en los EC en España. **Rev. Soc. Esp. Farm. Hosp. 13: 5-12 (Jan-Feb) 1989**
- (11) O´DONELL P. GCP in Europe: another piece in the puzzle. **Applied Clinical Trials. Sept. 1993, Vol. 2 n° 9**
- (12) SUMMERFELT A., and FUNDERBURK F.R. Implementation of clinical trials : simple, but not easy. **Drug. Inf. J. 21: 159-164 (2) 1987**

## CONCLUSIONES

En la realización de un EC es precisa un control continuo por parte de todo el personal implicado. La meticulosidad en el seguimiento de los procedimientos y normas legales, así como la rigurosidad en la recogida de los datos son imprescindibles para posicionar un fármaco en el mercado.

Dentro de todo este proceso se ha discutido la importancia del farmacéutico de hospital desde la planificación hasta la finalización del EC. Aunque la evolución en la metodología seguida es evidente, todavía queda mucho por desarrollar. Por ello, tras este exhaustivo estudio elevamos las siguientes conclusiones:

- 1.-Es precisa una total participación del farmacéutico de hospital en la discusión del protocolo tanto en su elaboración junto con el promotor, como antes de su presentación al CEIC para su evaluación, proceso que actualmente no se lleva a cabo
- 2.-Se debe aumentar la vía de comunicación entre todas las partes implicadas en el EC tal y como se evidencia con el presente trabajo, principalmente farmacéutico-promotor-investigador, profundizándose en la producción, manejo y control de las muestras. Como consecuencia de esta coordinación se favorecerá una relación más directa con el paciente facilitándole una mayor información en aspectos relativos al cumplimiento del protocolo y acontecimientos adversos
- 3.-Es imprescindible apoyar el desarrollo del farmacéutico en la investigación clínica, ya sea por parte del promotor y/o por parte del hospital con programas de formación adecuada, contando para ello con una remuneración económica que al final revierta en una mejor realización del EC. Esta inquietud se percibe a través de los cuestionarios recogidos

- 4.-La participación del farmacéutico en el desarrollo del EC permitirá a la industria farmacéutica obtener datos de calidad con un aprovechamiento máximo de los recursos. Así se conseguirá aumentar la eficacia en el proceso de la investigación y una reducción de los costes
- 5.-Es necesaria la estructuración del SF dedicando total o parcialmente a un farmacéutico en el proceso del EC. Esto favorecerá una reducción de la carga asistencial para el resto del personal implicado en el EC, lo que conducirá a una mayor colaboración por el SF
- 6.-Se debe animar al farmacéutico de hospital a un seguimiento estricto de la normativa vigente, exigiendo un cumplimiento de la misma en lo que respecta a todos los aspectos de su participación y evitándole en la medida de lo posible la presencia de factores externos que puedan impedir llevar este objetivo a su fin
- 7.-Estamos seguros que todo ello supondrá un beneficio directo para la investigación clínica. Así se aumentará la calidad del desarrollo del EC y se asegurará el mantenimiento de la ética y las exigencias legales bajo las directrices de la BPC. Dichas directrices que ya estaban presentes en la U.E. con anterioridad, se establecen por primera vez en España a través del RD 561/1993.

# APÉNDICE I

## **ABREVIATURAS**

<b>BPC:</b>	Buena Práctica Clínica
<b>CEC:</b>	Comité de Ensayos Clínicos
<b>CEIC:</b>	Comité Ético de Investigación Clínica
<b>CEE:</b>	Comunidad Económica Europea
<b>DGFPS:</b>	Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios
<b>EC:</b>	Ensayo(s) Clínico(s)
<b>FA:</b>	Frecuencia absoluta
<b>FDA:</b>	Food and Drug Administration
<b>OM:</b>	Orden Ministerial
<b>OMS:</b>	Organización Mundial de la Salud
<b>PEI:</b>	Producto en fase de Investigación
<b>RD:</b>	Real Decreto
<b>SF:</b>	Servicio(s) de Farmacia
<b>UE:</b>	Unión Europea

## **APÉNDICE II**

**CUESTIONARIO A COMPLETAR POR EL SERVICIO DE FARMACIA**

HOSPITAL \_\_\_\_\_

1. ¿ Cual es el promedio anual de EC<sup>r</sup> que se realizan en el hospital ?  
\_\_\_\_\_

2. El farmacéutico como miembro del CEIC<sup>r</sup>:

2.1 ¿ Qué papel desempeña dentro del CEIC ? \_\_\_\_\_

2.2 ¿ Está presente en todas las reuniones de dicho CEIC ?

Si

No indicar % de asistencia \_\_\_\_\_

2.3 ¿ Recibe el protocolo previamente a la reunión para su posible estudio?

Si \_\_\_\_\_ días de antelación

No

2.4 ¿ Qué tiempo dedica al estudio de cada protocolo ? \_\_\_\_\_ minutos

2.5 ¿ En el estudio del protocolo considera exclusivamente lo relativo a la medicación del EC en sí ?

Si

No

No, se hace revisión exhaustiva de todo el protocolo

3. Según la Ley del Medicamento, el farmacéutico puede actuar como investigador principal de EC en humanos ; según esto :

3.1 ¿ Ha participado alguna vez algún miembro del SF<sup>r</sup> en los EC como investigador principal ?

Si nº de EC \_\_\_\_\_

No Causas \_\_\_\_\_

3.2 ¿ Piensa que podría aportar dicha participación al desarrollo de la investigación algún beneficio ?

Si Especificar \_\_\_\_\_

No

4. La ley del Medicamento obliga la entrega de las muestras en el SF

4.1 ¿Se comprueba que el EC está autorizado por el Ministerio de Sanidad?

Si

No

Otros \_\_\_\_\_

4.2 ¿ Se reciben en el Servicio de Farmacia las muestras para la realización de los EC ?

- Siempre
- Nunca
- Depende del Promotor
- Otras \_\_\_\_\_

4.3 ¿ En caso de no recibirse, se ocupa el SF de hacer un seguimiento de las mismas ?

- Si
- No
- A veces

Comentarios \_\_\_\_\_

4.4 ¿ Existe un registro de los EC aprobados por el CEIC para que en un futuro se puedan reclamar aquellas muestras que no pasen por el SF ?

- Si
- No

4.5 ¿Se hace acuse de recibo por escrito de las muestras recibidas en el SF?

- Si
- No
- Otras \_\_\_\_\_

4.6 En el caso de que se haga entrega de recibo, ¿ se comprueba que lo indicado en el recibo coincide con la medicación entregada ?

- Si
- No

4.7 ¿ Hay un impreso normalizado de recepción/dispensación de medicamentos para EC donde se refleje nombre del laboratorio, lote y fecha de caducidad, nº de randomización...?

- Si
- No
- Otros \_\_\_\_\_

4.8 Cuando se reciben las muestras en el SF ¿ se comprueba que el etiquetado cumple los requisitos marcados por la legislación ?

- Si
- No

Comentarios \_\_\_\_\_

4.9 Cuando se comprueba que no los cumplen, ¿se devuelven las muestras?

- Si
- No
- Otros \_\_\_\_\_

4.10 ¿ Se exige que se adjunten las referencias analíticas de las muestras que se van a entregar ?

- Si
- No
- Otras \_\_\_\_\_

4.11 Cuando se hace entrega de las muestras, ¿ se encarga el promotor de informar al SF de las condiciones de almacenamiento y conservación de las muestras ?

- Si
- No

Comentarios \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

4.12 ¿ Existen condiciones de almacenamiento especiales para las muestras de EC ?

- Si Especificar \_\_\_\_\_
- No

Con respecto a la caducidad de las muestras:

4.13 ¿ Hay un control exhaustivo por parte del SF ?

- Si
- No

4.14 ¿ Contacta el SF con el investigador/promotor en el caso de que las muestras estén caducadas ?

- Si
- No
- Otras \_\_\_\_\_

4.15 ¿ Se encarga el SF de hacer el reetiquetado en caso de extensión de la caducidad ?

- Si
- No Especificar responsable \_\_\_\_\_

Comentarios \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

4.16 ¿ Se hace entrega de estas muestras si el promotor asegura verbalmente que se extiende la fecha de caducidad ?

- Si
- No
- Otros \_\_\_\_\_

4.17 ¿ Se pide un certificado de reanálisis que acredite la extensión de la nueva fecha ?

- Si
- No
- Otros \_\_\_\_\_

## 5. Cuando se va a dispensar la medicación del EC

5.1 Si se dispensa al investigador directamente, ¿ se hace contra petición escrita ?

- Si, mediante una prescripción especial para EC
- Si, pero no es necesaria prescripción especial
- No, se le da al investigador en mano para evitar errores pero no se exige petición escrita.
- Otros \_\_\_\_\_

Contestar únicamente a las preguntas 5.2 a 5.6 (enmarcado con rayas continuas) cuando en alguna ocasión se dispense la medicación del EC directamente al paciente.

5.2 ¿ se informa al paciente de la medicación que va a recibir (medicación concomitante que puede tomar, forma de administración, dosificación ...) ?

- Si  
 No

Comentarios \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

5.3 ¿ se le informa de posibles reacciones adversas ?

- Si  
 No

Comentarios \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

5.4 ¿ se comprueba con el protocolo que lo prescrito por el investigador es correcto ?

- Si  
 No  
 Otros \_\_\_\_\_

5.5 Si hay cambios en las dosis prescritas inicialmente ( dentro de lo que marca el protocolo ) ¿ se pregunta la causa de ello ?

- Si  
 No  
 No siempre

Comentarios \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

5.6 Usted como farmacéutico ¿ A quien prefiere dispensar la medicación?

- al investigador del EC  
 al paciente

¿ Por qué ? \_\_\_\_\_

6. La devolución de la medicación del EC:

6.1 ¿ La hace el paciente directamente al SF ?

- Si  
 No  
 A veces

Comentarios \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

6.2 ¿ Se informa al investigador del cumplimiento en la toma de la medicación por parte del paciente ?

- Si  
 No  
 Otros \_\_\_\_\_

6.3 ¿ se comprueba con el paciente la falta/exceso de cumplimiento ?

- Si  
 No  
 Otras \_\_\_\_\_

6.4 Si la medicación devuelta se encuentra en el SF ¿ qué control lleva de ella el promotor del estudio ?

- LLeva un control regular mientras dura el EC
- En muy raras ocasiones
- Al inicio y al final del EC
- El promotor contacta al investigador y éste con el SF
- Otros \_\_\_\_\_

6.5 ¿ Se registra el balance de las muestras recibidas y dispensadas ?

- Si
- No

6.6 ¿Se documenta la cantidad de la medicación devuelta por el paciente?

- Si
- No

6.7 Cuando no hay movimiento de las muestras del EC ¿ se encarga el SF de analizar las causas de dicha inmovilidad?

- Si
  - No
  - No siempre
- Comentarios \_\_\_\_\_

7. Cuando se va a proceder al cierre del EC :

7.1 ¿ Se notifica al SF de la finalización/cancelación de un EC ?

- Si ¿ a través de quien ? \_\_\_\_\_
- No

7.2 ¿ Qué tiempo transcurre desde que se tiene conocimiento del cierre del EC hasta que se retira la medicación ? \_\_\_\_\_ días

Comentarios \_\_\_\_\_

8. Las claves de randomización

8.1 ¿Se entregan en el SF y se guardan aquí hasta la finalización del EC?

- Si, siempre
- Si, la mayoría de las veces
- No, están en poder del investigador y el SF tiene acceso a ellas
- No, al SF no se le informa de la existencia de las claves de randomización

8.2 En el caso de que sea el SF el que posea las claves de randomización y el responsable no se encuentre presente, ¿ puede el investigador/es acceder en caso de urgencia a dichas claves ?

- Si
- No

Explicar el procedimiento \_\_\_\_\_

9. ¿ Existe algún tipo de financiación para el SF cuando se encarga de llevar a cabo un EC ?

- Si
- No

Comentarios \_\_\_\_\_

10. Con referencia a los recursos con los que cuenta el SF para la realización de EC:

10.1 ¿ cuantas personas se dedican parcialmente a los EC ?

- Una
- Más de una
- Otros \_\_\_\_\_

10.2 ¿ hay una formación especial para el que se va a responsabilizar del EC ?

- Si, se le prepara e informa de sus funciones así como de lo que exige la legislación española
- No, lo que se conoce de los EC es lo que se aprende con la práctica y en el periodo de residencia
- Otros \_\_\_\_\_

11. ¿ Podría señalar en cuál de estas funciones ha participado el SF y en qué medida ( indicar % del total de los EC en los que ha participado el SF ) ?

- Elaboración de placebos \_\_\_\_\_ %
- Elaboración de formas farmacéuticas \_\_\_\_\_ %
- Asignación aleatoria del tratamiento \_\_\_\_\_ %
- Información al paciente \_\_\_\_\_ %
- Seguimiento y recogida de datos clínicos \_\_\_\_\_ %
- Registro y evaluación de reacciones adversas \_\_\_\_\_ %
- Coautor de los resultados de los EC \_\_\_\_\_ %
- Divulgación de los resultados del EC en el hospital \_\_\_\_\_ %

12. ¿ Cree usted que es beneficiosa la participación del SF en el desarrollo de los EC ?

- Si
- No

Indicar las razones \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

13. ¿ Considera que el nivel de participación del SF en la realización de los EC va aumentando con el tiempo ?

- Si
- No

Comentarios \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

## **APÉNDICE III**

CUESTIONARIO PARA LA INDUSTRIA FARMACEUTICA

1. Actualmente desempeño el cargo de \_\_\_\_\_

2. ¿Cuál es el promedio anual de EC que se ponen en marcha en su empresa? \_\_\_\_\_

3. Cuando va a comenzar el EC, se hace entrega en el SF de:  
-Rellene en cada casilla:

- 1 si se hace siempre
- 2 si no se entrega nunca
- 3 en el caso de que se entregue a veces.

- Protocolo
- Aprobación de Sanidad
- Medicación que va a ser dispensada en el estudio
- Códigos cerrados

4. ¿ Se les ha propuesto alguna vez a los SF su participación en temas como  
-Señalar todas las que procedan-

- El diseño de los EC
- Farmacocinética del producto a ensayar o del comparativo
- Formulación farmacéutica
- Dosificación del producto a ensayar
- Posibles comparativos a introducir en el estudio
- Otros \_\_\_\_\_

5. ¿ Vd. como promotor, da una explicación detallada en los SF de cómo se va a organizar el EC ?

- Si, siempre que se trate de temas que incumban al SF
- No, ya se ha explicado todo lo necesario al investigador
- Sólo cuando el SF muestra interés en el tema
- Otros \_\_\_\_\_

6. En los casos que el SF participa activamente en la dispensación/devolución de la medicación, ¿Con que regularidad visita el monitor de EC (promotor) los SF?.

- Al inicio y al final del EC para la entrega y recogida de la medicación
- En cada visita de monitorización para comprobar la dispensación/devolución de la medicación
- Cuando sea necesario para posibles aclaraciones/anomalías

7. En cuanto a la caducidad de los medicamentos, ¿hace el promotor un seguimiento exhaustivo de ello?

- Si, se toman las medidas oportunas (reanálisis, nueva medicación...) en el caso que corresponda.
- No, puesto que es responsabilidad del SF.
- Si, si se tiene en cuenta y se intenta solucionar siempre que se pueda.
- Otros \_\_\_\_\_

7.1 Si es necesario hacer un reetiquetado de la medicación aportando una nueva fecha de caducidad

¿Quien se encarga de ello? \_\_\_\_\_

TENIENDO EN CUENTA SU OPINION Y EXPERIENCIA EN LOS EC:

8. Un miembro del SF ha de estar siempre presente en las reuniones de los CEIC. ¿ Cree su presencia necesaria a la hora de evaluar un protocolo ?

- Si
- No

¿ Por qué ? \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

8.1 En caso afirmativo, ¿ cuáles de los siguientes conocimientos deberían de ser evaluados por un farmacéutico específicamente ?

- Formulación farmacéutica
- Dosificación
- Farmacología clínica
- Evaluación de los riesgos considerando datos previos en animales y humanos
- Estudios de toxicidad
- Otros \_\_\_\_\_

9. ¿ Considera importante la participación de los SF en los EC

a) desde la preparación del protocolo ?

- Si
- No
- Indiferente

¿ Por qué ? \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

b) ¿ Considera asimismo importante la participación de los SF en la entrega de la medicación en los EC ?

- Si
- No
- Indiferente

¿ Por qué ? \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

10. Considerando las posibles diferencias entre unos SF y otros, y siempre que le fuera posible elegir, ¿ a quien preferiría dejar la medicación para su posterior dispensación al paciente ?

- A la persona encargada en el SF
- Al investigador responsable del EC
- Otros \_\_\_\_\_

¿ Por qué ? \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

11. ¿ Consideraría adecuado algún tipo de remuneración económica para los SF que participan en los EC ?

- No, es parte de su función
- Si, proporcionalmente a lo que se paga en el EC
- Si, pero sólo en el caso de que lo soliciten (Ayudas a congresos, material para el SF, pago en metálico...)
- Otros \_\_\_\_\_

12. ¿Cuál es su opinión personal sobre el funcionamiento de los SF actuales en general ?

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

**Presidentes:**

Dr. J. L. las Heras Garcia

**Vocales:**

Dr. J. Cerezo Paez

Dr. G. Lopez Audinier

Dr. P. Duro de Weale

**Secretario:**

Dr. M. I. de Ardis Amio

Reunido, en el día de hoy, el Tribunal que en

virtud de expresa, para juzgar este testamento,

acordó por unanimidad calificarla

de Apto con laude

Madrid, 26 de Febrero de 1896

**El Secretario del Tribunal**

*M. I. de Ardis Amio*