

nº actual	nºs anteriores	información	organigrama	suscripción	patrocinadores
normas	cartas	consultas	foros	enlaces	inicio

## contenido

### artículo original

Publicamos en este número de *ICB Digital* el artículo firmado por Begoña Gómez, Mercè Placeres, Yolanda López y Patricia Domínguez , titulado [Certificación de los procesos de gestión de muestras en investigación clínica en un servicio de farmacia hospitalario según normativa UNE-ISO-9001:2000](#).

### revisiones bibliográficas

Resúmenes de artículos recientes sobre [metodología](#) y [ética](#) de los ensayos clínicos. Sección a cargo de Inma Fuentes, Roser Llop, Alexis Rodríguez y Pilar Hereu.

### noticias

[Nuevas directrices sobre estudios posautorización \(EPA\)](#).

### foros ICB digital

Se describe en detalle el funcionamiento y se accede a los contenidos de esta sección en [foros de ICB digital](#).

### próximo número

nº 61 - febrero-marzo de 2010



MEDICINA CLÍNICA

[www.elsevier.es/medicinaclinica](http://www.elsevier.es/medicinaclinica)



Investigación Clínica y Bioética

## Certificación de los procesos de gestión de muestras en investigación clínica en un servicio de farmacia hospitalario según normativa UNE-ISO-9001:2000

Certification of investigational medicinal products management according to normative ISO 9001:2000 in a hospital pharmacy service

Begoña Gómez <sup>a,\*</sup>, Mercè Placeres <sup>a,\*</sup>, Yolanda López <sup>b</sup> y Patricia Domínguez <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Farmacia, Agencia de Ensayos Clínicos, Hospital Clínic, Barcelona, España

<sup>b</sup> Unidad de Calidad, UASP, Hospital Clínic, Barcelona, España

<sup>c</sup> Servicio de Farmacia, Hospital Asepeyo, Sant Cugat del Vallès, Barcelona, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 3 de julio de 2009

Aceptado el 2 de septiembre de 2009

### Introducción

Cada vez son más las organizaciones dentro del ámbito sanitario que apuestan por integrar en su política de funcionamiento un Sistema de Gestión de la Calidad (SGC) con la finalidad de demostrar su habilidad en prestar servicios y/o elaborar productos. Uno de los modelos de SGC más implantados y con mayor repercusión global es el modelo de certificación según norma UNE-EN ISO 9001:2000.

La familia de normas ISO 9000 es un conjunto de normas y directrices internacionales para la gestión de la calidad, establecidas por la Organización Internacional para la Estandarización (ISO), que pueden aplicarse en cualquier tipo de organización. Se extendió desde su publicación inicial en 1987 y, principalmente, a partir de su versión de 1994. Su impulso fue rápido en el mundo de la empresa y, concretamente, en el sector industrial. Su misión se orientó a promover el desarrollo de la estandarización, con la visión de facilitar el intercambio internacional de bienes y servicios, y desarrollar la cooperación en la actividad intelectual, científica, tecnológica y comercial<sup>1</sup>.

Durante un período de cambios en nuestra organización, se detectó la necesidad de replantear ciertos circuitos y procesos internos. Se consideró que podría ser de gran utilidad contar con alguna herramienta que ayudara a realizar nuevos planteamientos de una manera ordenada y coherente, en línea con lo realizado en otros servicios hospitalarios diferentes<sup>2-5</sup>.

Se inició el proceso de implantación de un SGC en el Servicio de Farmacia (SF) del Hospital Clínic de Barcelona (HCB), según el modelo UNE-EN ISO 9001:2000, para que facilitara el consenso entre los implicados en cada proceso, fomentara la propuesta de acciones de cambio por parte del personal involucrado y estableciera patrones únicos de actuación que sirvieran de guía en el desarrollo del trabajo diario. A la vez, identificar y cumplir con las necesidades y requisitos de los usuarios del SF, y garantizar la prestación de un servicio con el máximo nivel de profesionalidad, calidad y seguridad, suponía la base de la política de actuación que se debía seguir.

Su implantación obligó a realizar una reflexión sobre la identidad, la misión, la visión estratégica y la política de organización, así como a disponer de una clara identificación y definición de los productos o servicios a ofrecer en función de las necesidades de los clientes de cada organización. Dos consecuencias prácticas importantes de la implantación de esta norma fueron el aumento del orden en el trabajo cotidiano y la estandarización de la documentación asociada a todos los procesos que se realizan. Además de asegurar que los procesos se realizan de la misma manera, la certificación según la normativa ISO implica que los procesos estarán dentro de una dinámica de continua revisión y actualización.

Se decidió que el alcance del sistema de calidad comprendiera la prestación del servicio dentro de los siguientes ámbitos: adquisición, almacenamiento, dispensación y distribución de medicamentos, evaluación e información de medicamentos, preparación, elaboración y reenvasado de medicamentos, atención farmacéutica, docencia, y gestión de muestras y evaluación de protocolos de ensayos clínicos.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: BGOMEZ@clinic.ub.es (B. Gómez).

En el desarrollo de este trabajo se describe específicamente el proceso de integración de los requisitos del modelo UNE-EN ISO 9001:2000 en la Agencia de Ensayos Clínicos (AEC), área donde se lleva a cabo la gestión de fármacos en investigación clínica, además de la evaluación y seguimiento de los ensayos clínicos que se realizan en la zona de ámbito de actuación de su Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC).

### Objetivos

Describir el conjunto de actividades que han conducido a la certificación, según la normativa de calidad UNE-EN-ISO-9001/2000, así como los documentos resultantes, de la gestión de las muestras de fármacos en investigación clínica, en las diferentes actividades que comprende (recepción, almacenamiento, acondicionamiento y/o preparación, dispensación y retorno al promotor de medicación sobrante).

### Método

En el año 2003 se inició la implantación de un SGC en el SF, al cual pertenece la AEC. El propósito era conseguir la certificación según modelo ISO 9001:2000.

Durante la primera fase de implantación, se identificaron y definieron los procesos esenciales que se desarrollan en el área de investigación clínica. Estos procesos fueron esquematizados sobre el papel en forma de diagramas de flujo. En ellos se han expuesto todas las actividades que forman parte de los procesos, siguiendo un orden secuencial y especificando el tipo de profesional responsable de realizar cada una de ellas (fig. 1).

Para la elaboración de los diagramas, así como para consensuar conceptos y decidir qué documentación debía complementar el proceso en forma de instrucciones de trabajo o pautas de actuación, fue necesaria la realización de múltiples reuniones. Estas fueron dirigidas por la empresa consultora Consultors Politécnics Associats (CPA), contratada para dar soporte a la implantación del sistema y para dirigir y supervisar el proyecto. En estas reuniones se contaba con una participación activa, tanto del responsable de la AEC, como de los responsables de calidad del SF y de la Unitat d'Avaluació, Suport i Prevenció (UASP) del HCB.

Es importante señalar que la documentación elaborada durante el proceso de implantación del SGC está basada en la normativa vigente de ensayos clínicos Directiva 2001/20/CE<sup>6</sup> del parlamento Europeo y del Consejo, así como en normas locales (Real Decreto 223/2004)<sup>7</sup>, que establecen las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas sobre la aplicación de buenas prácticas clínicas en la realización de ensayos clínicos con medicamentos de uso humano.

### Resultados

El principal y, a la vez, más satisfactorio resultado fue la obtención, por parte de la empresa externa APPLUS<sup>+</sup>, de la certificación según normativa ISO 9001:2000 el 14 de noviembre de 2005.

En el SF del HCB existen en este momento alrededor de 400 ensayos clínicos en marcha, es decir, 400 estudios de los cuales se dispone de medicación, o se está a la espera de ella. Este elevado volumen del número de ensayos hace imprescindible una buena organización y planificación para asegurar una óptima calidad en la asistencia.

El SF considera imprescindibles tres documentos antes de gestionar cualquier tipo de muestra en investigación; éstos son: la autorización del CEIC que actúa como comité de referencia para este ensayo, la conformidad del centro (del Hospital Clínic o

centro tutelado por éste) y la autorización de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS).

A continuación, se describen los diagramas de proceso con la secuencia de actividades, y documentos generados durante el proceso de implantación del sistema de calidad.

#### 1. Mapa del proceso de gestión de muestras en ensayos clínicos

Según puede verse en la figura 1, el proceso comienza con una visita de inicio, primera toma de contacto entre el farmacéutico del área de ensayos clínicos y el promotor (cliente) para establecer la pauta de actuación concreta y definir cómo se realizará la gestión de las muestras. En esta visita se consensúan el circuito que se debe seguir y las obligaciones de cada una de las partes implicadas (área de ensayos clínicos de farmacia, promotor y equipo investigador).

El monitor del estudio realiza esta visita de inicio como representante del promotor, aunque él puede pertenecer a la plantilla del mismo laboratorio promotor o trabajar para una empresa de investigación por contrato (CRO). En esta visita debe quedar especificado qué medicación será suministrada por el promotor etiquetada para ensayo clínico, qué otras medicaciones se emplearán y cuál será la vía de suministro de todas ellas, la forma farmacéutica de presentación del o los fármaco/s del ensayo, cómo se realizará la confirmación de los envíos de medicación, quién se encargará de controlar el stock de medicación, cuáles son las condiciones de conservación de los medicamentos, quién realizará la asignación aleatoria de los tratamientos (si el estudio es aleatorizado), cómo se realizará la dispensación y a quién, cómo deben registrarse las dispensaciones, si es necesaria algún tipo de manipulación de la medicación, cuál es el procedimiento a seguir en caso de que sea necesaria la preparación previa de los medicamentos, si los pacientes o los investigadores retornarán la medicación sobrante o no utilizada a farmacia, o cómo se calculará el cumplimiento terapéutico de los pacientes.

Tras la visita de inicio, el farmacéutico introduce en una base de datos propia (Access<sup>®</sup>) las características del ensayo y abre una carpeta física donde se guardará toda la documentación generada en la farmacia para este ensayo: protocolo, manual del investigador, autorizaciones y documentos varios (dependientes del tipo de ensayo y del promotor, pero referidos a la contabilidad del fármaco). La información debe quedar registrada y ordenada de la manera más esquemática posible ya que, seguramente, serán varias las personas que deberán tener acceso, y no todas ellas pueden estar presentes en la visita de inicio. Además, normalmente existe un tiempo más o menos largo entre la primera visita y la inclusión del primer paciente (o de los sucesivos pacientes), de manera que es bastante probable que la información recibida del monitor se diluya si no se toma buena nota de ella. En cualquier caso, la disposición y el contenido de las carpetas pueden ser variables según las necesidades de cada uno. En la base de datos se registran los procedimientos normalizados de trabajo para el ensayo concreto, destacando aquellos aspectos en los que el estudio difiera de otros existentes.

Las actividades reflejadas en el diagrama de flujo son las siguientes:

1. Recepción de las muestras: cada vez que el promotor envía medicación para un estudio, el AEC debe verificar su contenido, de acuerdo con una pauta preestablecida (tabla 1). Dicha pauta incluye datos tales como: código del promotor (debe aparecer completo, de manera que pueda ser diferente para cada estudio, aun si se realizan con la misma molécula o por parte del mismo promotor); número de unidades del envío y forma galénica; vía de administración; nombre de la entidad

## Mapa del proceso de GESTIÓN DE MUESTRAS EN ENSAYOS CLÍNICOS

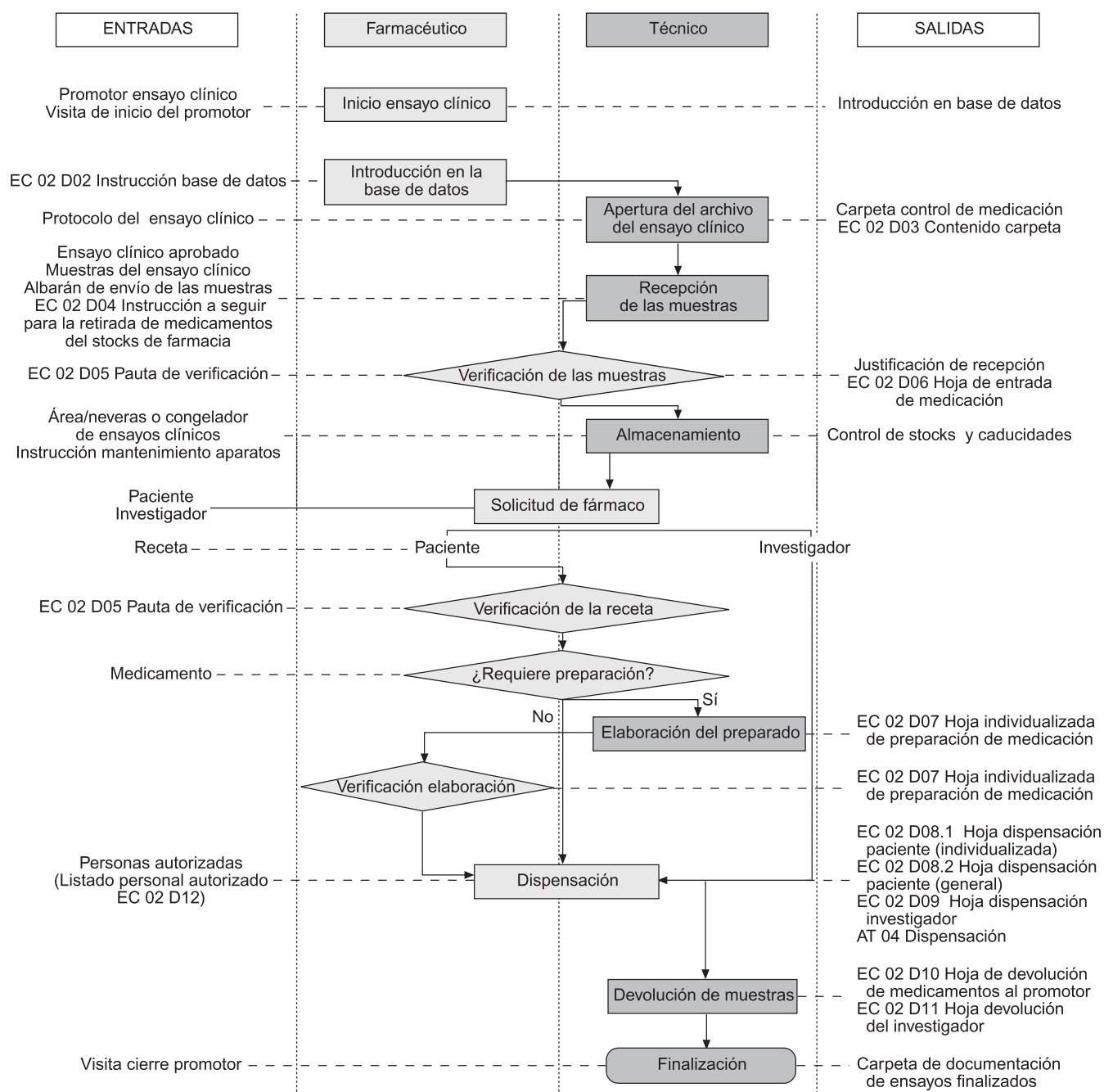


Figura 1. Mapa del proceso de gestión de muestras en ensayos clínicos.

farmacéutica elaboradora; número de lote; fecha de caducidad; condiciones de conservación, y la inscripción «Muestra para investigación clínica» o equivalente. Una vez verificado el envío, y tanto si éste es correcto como si no lo es, se enviará acuse de recibo de la recepción, y se anotará en un formulario (*Hoja de entrada de medicación*). La forma de confirmar el envío puede ser variable según los deseos del promotor y el diseño del estudio. Algunos ejemplos son:

- Enviar copia del acuse de recibo por correo ordinario en sobre prefranqueado.
- Enviar el acuse de recibo por fax al número indicado en el mismo.
- Por llamada a un sistema telefónico automático accediendo a través de un número de identificación y contraseña, eligiendo diferentes opciones dentro de un menú, y tecleando el número de envío o los números de paquete enviados, puntualizando los que se han recibido correctamente y los que no.
- Envío de plantillas en papel, donde se registran círculos negros o vacíos según una serie de claves estipuladas previamente (se utiliza cada vez menos).
- Confirmación a través de una página web de acceso restringido. Es el sistema más rápido, gráfico e intuitivo, y tiene la ventaja de que las reconfirmaciones se reciben a través de un correo electrónico en tiempo real.

**Tabla 1**

Pauta de verificación (recepción de medicación y receta de ensayo clínico)

Datos que se deben verificar en la recepción del ensayo clínico
Código del promotor (asignado por el promotor)
Número de unidades y forma galénica
Vía de administración
Nombre de la entidad farmacéutica elaboradora
Número de lote
Fecha de caducidad, si procede
Condiciones especiales de conservación, si procede
La inscripción «Muestra para investigación clínica»
Verificación de recetas
La receta está debidamente cumplimentada y firmada por el investigador principal o por alguno de los investigadores colaboradores autorizados
Está identificado correctamente el sujeto o paciente mediante sus iniciales
Está correctamente identificado el ensayo a que corresponde mediante su código
Está identificado el fármaco a dispensar, así como su dosis, pauta, vía de administración y, si es posible, cantidad necesaria hasta la próxima visita

Esta actividad se encuadra dentro de las que el Real Decreto 561/1993<sup>8</sup>, en su artículo 18, atribuyó en su día a las farmacias: «Los Servicios de Farmacia acusarán recibo por escrito de la entrega de los productos en investigación, y se responsabilizarán de su correcta conservación y dispensación». En cuanto al etiquetado, la pauta de verificación está fundamentada en el artículo 15 de la directiva 2003/94/CE<sup>9</sup>, por la que se establecen los principios y directrices de las prácticas correctas de fabricación de los medicamentos de uso humano y de los medicamentos en investigación de uso humano, que dice: «El etiquetado de los medicamentos en investigación deberá garantizar la protección del sujeto y la trazabilidad, permitir la identificación del producto y el ensayo, y facilitar el uso correcto del medicamento en investigación». Además, en el Anexo 13 de las Normas de Correcta Fabricación<sup>10</sup> se establece qué información debe constar en el etiquetado, tanto en el embalaje primario como en el secundario.

2. Almacenamiento: el almacenamiento de la medicación según sus necesidades de conservación (temperatura, humedad) también comporta un control periódico y continuo de los stocks y caducidades.

Una de las funciones del SF en cuanto al almacenamiento de los medicamentos en investigación es asegurar que realmente sólo las personas responsables y autorizadas tienen acceso a la medicación. Por tanto, es imprescindible disponer de puertas que aislen la zona de almacenamiento garantizando el acceso restringido, o considerar que la medicación deberá estar contenida en armarios provistos de cerradura y llave.

3. Solicitud de fármaco y dispensación: la medicación puede solicitarse y posteriormente dispensarse por diversos cauces. La dispensación directa al investigador o alguien de su equipo conlleva generalmente que el SF no sepa a qué paciente va destinada. Por tanto, en lugar de utilizar prescripciones para registrar la dispensación de medicación, se utilizarán otros formularios adecuados para este fin. Estos son a veces aportados por el promotor del ensayo, aunque suele ser más fácil si el SF dispone de unos formularios propios donde consten los siguientes datos (EC 02 D09 Hoja Dispensación Investigador, véase [fig. 1](#)):

- Datos del estudio: código del protocolo, identificación del fármaco, nombre del promotor, nombre del investigador principal, servicio al que pertenece, teléfono y dirección electrónica.
- Datos de cada dispensación: fecha de entrega, muestra dispensada (texto libre según el estudio), lote de fabrica-

ción, nombre y firma de la persona a quien se entrega, y firma de la persona del equipo farmacéutico que lo entrega. La dispensación al participante (normalmente paciente) suele realizarse mediante una receta especial que llamamos «receta de ensayo clínico». El formato de esta receta varía según los centros. También, como en el caso anterior, el promotor puede presentar su propia receta, igual para todos los centros participantes.

Los datos que quedan recogidos en nuestro modelo de receta son: código del protocolo; investigador principal del estudio; número EudraCT; identificación del paciente; número de paciente; número de aleatorización, si procede; medicamento, dosis, frecuencia, duración del tratamiento y unidades que se requieren; firma de la persona del SF que dispensa; medicación entregada, con su número de lote correspondiente y fecha de caducidad o próximo reanálisis; fecha de la dispensación; firma del médico que realiza la petición; número de colegiado del médico que realiza la petición y fecha de la petición.

El farmacéutico debe verificar la receta comprobando los siguientes aspectos (EC 02 D05 Pauta de verificación de la receta; véanse [fig. 1](#) y [tabla 1](#)):

- La receta debe estar debidamente cumplimentada y firmada por el investigador.
- Debe estar correctamente identificado el sujeto o paciente mediante sus iniciales.
- Debe estar identificado correctamente el ensayo a que corresponde la receta mediante su código.
- Debe estar identificado el fármaco que debe dispensarse, así como su dosis, pauta, vía de administración y, si es posible, cantidad necesaria hasta la próxima visita.

La mala cumplimentación de las recetas de ensayo es una importante fuente de errores en la dispensación. Por esta razón, lo más recomendable sería contar con un programa informático en el que el médico pudiera prescribir de forma restringida sus ensayos, es decir, pudiera prescribir sólo aquellos en los que actúa como investigador o colaborador autorizado.

Habitualmente, dispensar a los pacientes supone también recoger la medicación sobrante o no utilizada en cada visita, así como contabilizarla, para calcular la adhesión al tratamiento. Un método muy simple consiste en anotar, en el reverso de la misma receta que presenta el paciente para solicitar más medicación, la cantidad de medicación que devuelve, la fecha en que esto ocurre y la fecha de dispensación de la medicación en devolución, que consta en los frascos. A partir de esta información, el monitor podrá cumplimentar sus propios formularios, si así lo estima conveniente.

4. Acondicionamiento y/o preparación: si las muestras en investigación requieren un especial acondicionamiento o manipulación, éste se registrará mediante la utilización de formularios especiales, siendo los procesos validados y finalmente verificados por el farmacéutico.

Los procedimientos de manipulación y preparación de los fármacos en investigación son tan variados como los propios ensayos, e incluyen desde la simple reconstitución de polvo liofilizado, hasta el enmascaramiento de los tratamientos, la fabricación de placebos, las sucesivas diluciones, etc., en función de las características del fármaco y del ensayo. Se debe disponer de formularios de preparación, donde consten los siguientes datos (EC 02 D07 Hoja individualizada de preparación de medicación; véase [fig. 1](#)):

- Código del protocolo.
- Identificación del fármaco en estudio.
- Iniciales del sujeto.



- Código de aleatorización o número de identificación.
- Investigador principal.
- Servicio donde se realiza el estudio.
- Fármaco, concentración, número de viales necesarios para la preparación, miligramos, suero empleado en la dilución, y mililitros que van a administrarse.
- Estabilidad y condiciones de conservación del producto final.
- Especificaciones de protección de la luz.
- Fecha y hora prevista de administración.
- Fecha y hora de preparación.
- Firma de la persona que lo prepara.
- Lote de la medicación.
- Persona que lo verifica.
- Observaciones.

Aquí aparece una nueva figura, un segundo farmacéutico (p. ej., el responsable de la zona estéril) que verifica las preparaciones una vez terminadas.

5. Devolución de muestras: la devolución de medicación, tanto procedente de los propios pacientes como de los investigadores, que deberán retornar a farmacia con un documento en el que conste específicamente la medicación devuelta o rellenar un formulario (EC 02 D11 Hoja devolución del investigador; véase [fig. 1](#)), deben revisarse por el monitor, que procederá a su destrucción (EC 02 D10 Hoja de devolución de medicamentos al promotor; véase [fig. 1](#)). La destrucción puede llevarse a cabo en el propio centro, aunque lo más habitual es que una empresa de mensajería retire la medicación de la farmacia y la lleve a las dependencias del promotor, donde se procederá a su destrucción controlada. El monitor debe documentar esta retirada de medicación y dejar copia en la farmacia.

## 2. Documentos internos

Estos documentos, algunos de ellos ya definidos en el apartado anterior, permiten la clasificación racional sobre la base de la actividad del SF de los diferentes ensayos que se realizan en el hospital, así como la homogeneización de la documentación y los requisitos que los promotores solicitan según sus propios procedimientos normalizados de trabajo.

## 3. Indicadores de calidad

Se han establecido por consenso unos indicadores asociados a cada uno de los procesos: indicadores cuantitativos e indicadores de calidad. Los primeros sirven como indicadores de actividad laboral del personal involucrado, y los segundos nos permiten evaluar si nuestros procesos se están desarrollando como hemos definido, informándonos de la calidad ofrecida durante la realización de nuestras propias actividades. Ejemplo de algunos de ellos son:

- Número de dispensaciones erróneas al mes.
- Número de prescripciones no registradas al final de la semana y dispensadas en la misma semana.
- Número de veces que no se encuentra un fármaco en el listado de ubicación o en el lugar indicado.
- Número de dispensaciones a pacientes.
- Número de dispensaciones a investigador.
- Número de preparaciones en cabina de flujo laminar (zona estéril).

Los indicadores se registran diariamente y se comunican tabulados mensualmente al responsable de calidad del SF.

## 4. Procedimientos de control de los equipos

Se ha establecido una sistemática de actuación para mantener el control de todos los equipos disponibles (cámaras frigoríficas y congeladores), con la finalidad de que durante el manejo, la conservación y el almacenamiento de las muestras de ensayo, éstas no se vean alteradas a causa de un mal funcionamiento de los mismos. Se dispone del documento «Procedimientos de control de los equipos» en el que se expone, en líneas generales, cómo se lleva a cabo la gestión de los equipos e instalaciones en el SF. Además, cada equipo cuenta con su correspondiente «Ficha de control de equipo» ([fig. 2](#)) en la que queda definido el tipo de control y la periodicidad a la cual está sometido cada uno de ellos, y en la que se registran las actividades derivadas. También se dispone del «Plan general de control de equipos» que incluye, a modo de calendario, la planificación temporal de las operaciones de calibración, verificación y mantenimiento asociadas a cada equipo.

## 5. Listado de personas autorizadas para realizar actividad profesional en el área de EC

Los promotores disponen de la composición de la plantilla de farmacéuticos y de técnicos en farmacia, responsables de las actividades definidas en el mapa de procesos, con registro de su identificación, firma, tipo de vinculación laboral al área, y fechas de incorporación y cese de actividades en ella.

## Seguimiento


Además de la auditoría en la que se consiguió la acreditación del servicio (2005) y su revisión pertinente y reacreditación a los 3 años (2008), hasta el momento se han llevado a cabo 5 auditorías internas, en las cuales tan sólo se han detectado pequeñas incidencias, desviaciones menores y algunos comentarios/observaciones. Tras cada una de ellas se han comunicado los informes correspondientes y se han celebrado reuniones para su seguimiento y resolución de incidencias o desviaciones en caso de que las hubiera, entre el responsable de la AEC, los responsables de calidad del SF y de la UASP del HCP.

## Conclusiones

La implantación de un sistema de calidad en los procesos de gestión de muestras de ensayos clínicos ha sido beneficiosa en múltiples aspectos. Por ejemplo, permite la unificación de los criterios de actuación de todo el personal implicado directa o indirectamente en el proceso (farmacéuticos y técnicos). Como consecuencia de los diferentes diseño, patología, medicación, y promotor de cada estudio, existe una gran diversidad en cuanto a los requerimientos de actividades del SF del hospital. Los mapas de proceso consensuados permiten una homogeneidad de actuación, al menos en cuanto a tipo de participación del área (dispensación a pacientes, al investigador o preparación en cámara estéril). Todo ello favorece que cada persona sepa qué y cómo debe realizar las actividades, lo cual facilita el trabajo diario y la formación de plantilla nueva o inexperta.

Otros puntos favorables que se deben destacar, serían:

- Se mejora la calidad de las prestaciones ofrecidas por el SF que, al ser evaluadas de forma sistemática, permiten la búsqueda de nuevas alternativas más actuales y acordes con las actividades reales.
- Quedan satisfechas las necesidades de nuestros clientes: pacientes, promotores, monitores, equipo investigador y CEIC.
- Se mejora la organización interna y la división y asunción de responsabilidades, a la vez que conciencia a las personas

		FICHA DE CONTROL DE EQUIPO		CE 01 D02 Revisión 01 Ed. Jul-05 Pág. 1 de 2
Ficha N.º: _____ pág.: _____				
DESCRIPCIÓN DEL EQUIPO / INSTRUMENTO:				
Equipo:		Localización:		
Marca:		Responsable:		
Modelo:		Adquisición:		
Nº Serie:		S. Técnico / Tfno:		
Nº Registro:		Persona contacto:		
SOMETIDO A PLAN DE: (Indicar SI o NO y si es interno o externo, y en éste caso la empresa responsable)				PERIODICIDAD:
Calibración				
Mantenimiento				
Verificación				
OBSERVACIONES:				
DATOS TÉCNICOS:				
Rango de medida:			Unidad escala:	
Tolerancia/s admisible/s:				
INSTRUCCIONES (Si procede)				

		FICHA DE CONTROL DE EQUIPO		CE 01 D02 Revisión 01 Ed. Jul-05 Pág. 1 de 2
---	--	----------------------------	--	---

Ficha N.º: \_\_\_\_\_ pág.: \_\_\_\_\_

REGISTRO DE CALIBRACIÓN / VERIFICACIÓN / MANTENIMIENTO / AVERÍAS			
Fecha	Motivo de operación	Operaciones realizadas (indicar N.º. de informe, si procede)	Estado (Conforme / No conforme) Responsable
__/__/__			_____ _____ _____
__/__/__			_____ _____ _____
__/__/__			_____ _____ _____
__/__/__			_____ _____ _____
__/__/__			_____ _____ _____

Figura 2. Ficha de control de equipo.

que forman el grupo de que son parte importante e indispensable de los procesos en los que se trabaja.

- Se optimizan los recursos logísticos y de personal de los que se dispone.
- Los documentos elaborados son una herramienta básica de actuación, revisables y consensuados.

En resumen, la organización se beneficia del sistema de gestión de la calidad según modelo ISO a través de un mayor compromiso con los requisitos de los clientes, de la reducción de incidencias en la prestación del servicio, de la mejora del funcionamiento, coordinación y productividad, así como de la imagen del equipo en su totalidad, o lo que es lo mismo, de la mejora continua.

#### *Información adicional*

La sección Investigación Clínica y Bioética (ICB) es una iniciativa de la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC) dirigida a los Comités Éticos de Investigación Clínica. El objetivo de ICB es apoyar el adecuado desarrollo de la investigación clínica en España (<http://www.icbdigital.org/>).

Las siguientes instituciones colaboran de forma desinteresada en esa sección: Chiesi España, Grupo Ferrer Internacional, Grünenthal España, Bayer HealthCare, Pharma Mar, Roche Farma y Astra Zeneca.

#### **Bibliografía**

1. International Organization for Standardization. [Accedido 6 Mar 2009]. Disponible en: <http://www.iso.org/iso/about.htm>.
2. Llodrá V, Morey MA, Perelló X, Vaquer X. Acreditación de un servicio de farmacia según la norma ISO9002. Experiencia en la Fundación Hospital Manacor. *Farmacia Hospitalaria*. 2001;25:229–39.
3. Traversa ML, Salamazo MC, Pérez B, Botta Galletto CA, Sopranzetti Campetella V, Colautti Garçha ML. Aplicación de un programa de acreditación en servicios de farmacia hospitalarios en Argentina. *Farmacia Hospitalaria*. 2002;26:356–365.
4. Villalba R, Eisman M, Fornés G, Mesa A, De Torres P, Ariza MJ, et al. Implementation of a quality plan (ISO 9002) in a regional tissue bank. *Cell and Tissue Banking*. 2001;2:45–9.
5. Martínez C, Barrueco N, Giménez A, et al. Implementation of a quality plan (ISO 9001) in a hospital pharmacy service. *Eur J Hospital Pharmacy Practice*. 2005;11:25–8.
6. Directiva 2001/20/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 4 de abril de 2001 relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas de los Estados Miembros sobre la aplicación de las buenas prácticas clínicas en la realización de ensayos clínicos de medicamentos de uso humano. DOCE de 1 de mayo de 2001 m L121, p. 34–44.
7. Real Decreto 223/2004 de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos. BOE de 7 de febrero de 2004; n.º 33, p. 5429–43.
8. Real Decreto 561/1993 de 16 de abril, por el que se establecen los requisitos para la realización de ensayos clínicos con medicamentos. BOE n.º 114, de 13 de mayo [RCL 1993, 1476].
9. Directiva 2003/94/CE de la Comisión de 8 de octubre de 2003 por la que se establecen los principios y directrices de las prácticas correctas de fabricación de los medicamentos de uso humano y de los medicamentos en investigación de uso humano. Unión Europea. DOCE de 14 de octubre de 2003, n.º 262, p. 22–6.
10. Guía de Normas de Correcta Fabricación de la Unión Europea: EudraLex The Rules Governing Medicinal Products in the European Union Volume 4. EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use. [Accedido 6 Mar 2009]. Disponible en español en: <http://www.agemed.es/actividad/sglInspeccion/NCF-tabla-3edi.htm>.



## revisiones bibliográficas

### ética

- Weinfurt KP, Hall MA, King N, Friedman JY, Schulman KA, Sugarman J. Dis-closure of financial relationships to participants in clinical research. *NEJM* 2009;361:916-921.

Artículo de opinión sobre la información de los conflictos de intereses a los sujetos participantes en una investigación clínica. El *Institute of Medicine* de los Estados Unidos ha elaborado un informe en el que enfatiza la necesidad de vigilar los conflictos de intereses de los investigadores para garantizar la integridad de la investigación clínica. Según los autores, este documento, que apunta la necesidad de informar de los intereses financieros de los investigadores a las instituciones y a los revisores por pares, se diferencia de otras guías previas en su mayor insistencia en la necesidad de limitar los intereses financieros de los investigadores que en la necesidad de revelar estos intereses a los sujetos participantes. Los autores establecen la necesidad de gestionar los conflictos de intereses en base a unos objetivos claramente especificados y, siempre que sea posible, basados en información empírica válida. El artículo analiza los pros y los contras de seis posibles objetivos de la información de los conflictos de intereses a los participantes (promoción de la decisión autónoma del sujeto, respeto a la percepción del paciente del derecho a conocer, establecimiento o mantenimiento de la confianza de los sujetos, minimización del riesgo de responsabilidad legal, limitación de las relaciones financieras problemáticas, y protección del bienestar del participante). Los autores concluyen el artículo con unas recomendaciones que incluyen, entre otras: 1) implicar como mínimo a los CEIC en la valoración del riesgo aceptable en la relación financiera del investigador, 2) informar a los participantes de manera breve y simple durante el proceso del consentimiento con el fin de facilitar la formulación de preguntas por su parte, 3) informar y formar a las personas que participan en la inclusión de pacientes en los estudios con el fin de poder aclarar a los participantes aspectos sobre la relación financiera del investigador o la institución.

### metodología

- Altman DG, Bland JM. Parametric v non-parametric methods for data analysis. *BMJ* 2009;339:170.

La presión arterial, la fracción de eyección, el FEV1 o el nivel de colesterol son ejemplos de variables continuas. Los métodos de análisis de resultados sobre variables continuas son de dos tipos, según hagan suposiciones sobre su distribución, o no las hagan. Las distribuciones teóricas se describen con parámetros denominados cuantitativos, como la media y la desviación estándar.

Los métodos en los que se aplican suposiciones sobre la distribución de los datos se denominan paramétricos, porque con ellos se estiman los parámetros de la distribución supuesta de los datos (por ej., t de Student y análisis de la varianza para la comparación de grupos, o bien regresión de cuadrados mínimos o regresión para el estudio de la relación entre variables). Con estos métodos se supone que de un modo u otro los datos siguen una distribución normal y que la diseminación de los datos (varianza) es uniforme entre los grupos o en los márgenes estudiados. La importancia de estas suposiciones de distribución normal de los datos disminuye a medida que aumenta el tamaño de la muestra.

Hay otros métodos, como la prueba de los signos, la de Mann-Whitney y la correlación de rangos, que no necesitan que la distribución sea normal. Se basan en el orden o rango de las observaciones, y no en los propios valores medidos. Estos métodos que no obligan a hacer suposiciones sobre la distribución se denominan métodos no paramétricos. Este término (no paramétrico) se aplica al método estadístico, pero no a los propios datos. Como pruebas de significación estadística, los métodos de rango tienen casi tanto poder estadístico como los métodos de t para detectar una diferencia real cuando las muestras son grandes.

Los métodos de rango o no paramétricos no requieren la suposición sobre la distribución de los datos, pero tienen una desventaja: están pensados sobre todo para el contraste de hipótesis, pero no permiten obtener un estimador útil, como por ej., la diferencia media entre los valores de dos grupos. Estos estimadores y sus intervalos de confianza se pueden obtener con los métodos t.

Los métodos de rango son objeto de debate: algunos los prefieren para todos los análisis, mientras que otros creen que no tienen lugar en estadística. Los autores piensan que los métodos de rango son útiles en algunas ocasiones, pero que los métodos paramétricos son generalmente preferibles porque dan estimadores y sus intervalos de confianza.

- Hennekens CH, DeMets DL. The need for large-scale randomized evidence without undue emphasis on small trials, meta-analyses, or subgroup analyses. *JAMA* 2009;302:2361-2.

La FDA publicó recientemente recomendaciones para las compañías farmacéuticas en las que se da una importancia excesiva a los resultados de metanálisis de ensayos clínicos en fase II de tamaño insuficiente para verificar hipótesis realistas en prevención (secundaria) cardiovascular. Incluso a pesar de ser agregados, estos resultados deben ser considerados más como generadores de hipótesis que como pruebas o contraste de hipótesis. Lo que se necesita son ensayos clínicos de tamaño suficiente para que tengan el poder estadístico requerido.

La calidad y utilidad de cualquier metanálisis depende de la calidad y comparabilidad de los datos obtenidos en los ensayos que lo integran. Sobre todo, en estos ensayos se debe haber documentado una adhesión elevada al tratamiento y tasas de seguimiento suficientes; los fármacos de comparación, sus dosis y las variables clínicas principales deben ser razonablemente semejantes. Las características de los participantes y la magnitud del efecto registrada en cada ensayo deben ser suficientemente similares para que su combinación no dé lugar a un estimador de efecto distorsionado. Por lo tanto, los metanálisis pueden reducir el efecto del azar en la interpretación, pero pueden introducir sesgos y confusión.

- Hartling L, Ospina M, Liang Y, Dryden DM, Hooton N, Seida JK, Klassen TP. Risk of bias versus quality assessment of randomised controlled trials: cross sectional study. *BMJ* 2009;339:1017. ID 86995.

Con el fin de evaluar la validez interna de los ensayos clínicos, en febrero de 2008 la *Cochrane Collaboration* introdujo el concepto de riesgo de sesgo. Los autores se plantearon investigar la variabilidad interobservador en la evaluación de este nuevo parámetro, y comparar su validez de manera concurrente con la de otros dos instrumentos de evaluación de la validez interna: la escala de Jaddad y la estrategia de Schulz sobre el enmascaramiento de la aleatorización. Asimismo, se preguntaron si existe relación entre el riesgo de sesgo y los estimadores de la magnitud del efecto.

Se realizó un estudio transversal en una muestra (no obtenida al azar, "*convenience sample*") de 163 ensayos clínicos en pediatría.

Las conclusiones fueron que se apreció un acuerdo entre evaluadores que varió de pequeño a considerable según el ámbito de aplicación del instrumento de evaluación del sesgo. Además, la correlación entre las evaluaciones de riesgo de sesgo y los otros dos instrumentos fue baja. Los autores concluyen que el instrumento de evaluación del riesgo de sesgo podría ser más adecuado para evaluar la validez interna de un ensayo, pero necesita más juicio personal y más tiempo.

- Anónimo. Understanding statistical terms: 5 - systematic reviews and meta-analyses. *Drug Ther Bull* 2009;47:95-6.

Quinto número de la serie de revisiones sobre conceptos en estadística. En este se revisan de manera sintética conceptos como revisión sistemática, metanálisis, heterogeneidad, modelo de efectos fijos o de efectos al azar, y diferencia de medias estandarizada.

---

**Inma Fuentes, Roser Llop, Alexis Rodríguez.** *Fundació Institut Català de Farmacologia. Barcelona*  
**Pilar Hereu.** *Servei de Farmacologia Clínica. Hospital Universitari de Bellvitge*

## noticias

### Nuevas directrices sobre estudios posautorización de tipo observacional

El pasado día 25 de diembre de 2009 el BOE recogía la Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se publican las **directrices sobre estudios posautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano**. *ICB digital* se hará eco de este tema en los próximos números con la publicación de dos manuscritos. Uno de Bernard y cols, mostrando la perspectiva desde una CRO y en un momento previo a la publicación de la nueva orden y otro, de De la Fuente y cols (Miembros del Comité de Coordinación de Estudios Posautorización) que ofrecerán la perspectiva de los creadores de la nueva normativa sobre EPA.

## foros de ICB digital

Las normas de esta sección se encuentran en [foros de ICB digital](#). Para proponer un foro al Comité de redacción se ruega utilizar el formulario [propuesta de foro de ICB digital](#). Una vez aceptado por el Comité de redacción, *ICB digital* publicará el planteamiento de los foros propuestos. Para enviar un mensaje a un determinado foro, pulsar [foros de ICB digital: formulario para mensaje](#). La información actualizada de cada foro, que comprende todos los mensajes que se reciban, puede consultarse en [foros de ICB digital: foros activos](#). Una vez completado el foro, el resumen del mismo y las conclusiones que se hayan obtenido, serán publicadas en *ICB digital*.

**Moderadora:** Mónica Saldaña y Cándido Hernández

[monicasaldanavalderas@yahoo.es](mailto:monicasaldanavalderas@yahoo.es)

[cahelo01@yahoo.es](mailto:cahelo01@yahoo.es)

## próximo número

**nº 61**  
febrero-marzo de 2010

---