

ENSAYOS CLINICOS: ELABORACION DE UNA LISTA-GUIA PARA LA VALORACION DE PROTOCOLOS

Galduf, J., *Farmacéutico Residente III*; **Gallego, C.**, *Doctora en Farmacia, Especialista en Farmacia Hospitalaria, Adjunta*; **Escrivá, J.**, *Doctor en Farmacia, Especialista en Farmacia Hospitalaria, Jefe de Sección*; **Montserrat, V.**, *Farmacéutico Residente III*.

Servicio de Farmacia. Hospital Universitario La Fe. Valencia.

Palabras clave:

Ensayos clínicos. Evaluación de protocolos. Comité ético de investigación clínica.

Resumen:

Mediante revisión bibliográfica de los aspectos legales y metodológicos de los ensayos clínicos hemos elaborado una Lista-Guía que contempla los aspectos necesarios para realizar su valoración en el contexto multidisciplinario de los comités éticos de ensayos clínicos. Ello ha sido posible dada la participación de un farmacéutico clínico del servicio de farmacia como miembro permanente del mismo y a la asistencia de un farmacéutico residente a las reuniones de la comisión como parte de su formación clínica. La Lista-Guía elaborada se compone de nueve secciones que a su vez se subdividen en apartados que se contestan de forma cualitativa. Las secciones son: evaluación preensayo, tipo del ensayo, diseño del ensayo, datos del tratamiento, población en estudio, evaluación de la respuesta, aspectos éticos, análisis estadístico y aspectos prácticos. Se discuten los aspectos de mayor relevancia para la evaluación de protocolos. Asimismo, se comenta la valoración del análisis farmacoeconómico, aunque no se contempla en las secciones de la Lista-Guía.

Key words:

Clinical trials. Assessment of protocols. Ethics Committee for Clinical Research.

Summary:

In order to make the assessment of clinical trials within the multi-discipline context of the Ethics Committee for Clinical trials, we have prepared a guide-list with the necessary items obtained from the bibliographic review of the le-

gal and methodological aspects of clinical trials. This has been possible because the participation of a clinical pharmacist from the pharmacy service as a permanent member of the Committee, and the assistance of a resident pharmacist to the commission's meetings as part of his/her clinical education. The guide-list consists of nine sections divided in sub-sections prepared in a qualitative way. These sections are: pre-trials assessment, type of trials, design of the trials, treatment data, assessment of the response, ethical and practical aspects, and statistical analysis. The most important items for assessing protocols are also discussed. In the same way, the assessment of the pharmaco-economical analysis is studied, although it is not included in the sections of the guide-list.

Farm Hosp 1995; 19: 17-23

INTRODUCCION

Gran parte de la investigación en los hospitales se realiza a través de los ensayos clínicos (EC). Según la Ley del Medicamento 25/1990 en su artículo 59 se considera EC «toda evaluación experimental de una sustancia o medicamento, a través de su aplicación a seres humanos, orientada hacia algunos de los siguientes 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, y c) conocer el perfil de sus reacciones adversas y establecer su seguridad». En el diseño de un EC existe la posibilidad de introducir sesgos que distorsionen la imagen que el investigador puede hacerse de cada uno de los tratamientos (1), de ahí que cada EC deba ser cuidadosamente valorado antes de su comienzo por un equipo pluridisciplinar que asegure una investigación clínica de cali-

Tabla 1.

Funciones de los CEIC. Valorar los siguientes aspectos:

1. Idoneidad del investigador.
2. Idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio, con la posibilidad de alcanzar conclusiones sólidas con la menor exposición posible de sujetos y la justificación de los riesgos y molestias previsibles, ponderados en función de los beneficios esperados para los sujetos y la sociedad.
3. Información escrita, en cuanto a que sea adecuada y completa, que se dará a los sujetos, parientes, tutores y, si fuera necesario, representantes legales.
4. La forma en que dicha información será proporcionada y el tipo de consentimiento que va a obtenerse.
5. Previsión de la compensación y tratamiento que se ofrecerá en caso de lesión o muerte atribuible al ensayo clínico y del seguro e indemnización para cubrir la responsabilidad del investigador y del patrocinador.
6. El alcance de las compensaciones que se ofrecerán a los investigadores y a los individuos por su participación.

dad desinteresada y que aporte conocimientos de reconocido interés terapéutico, profiláctico y diagnóstico significativos para los pacientes y la sociedad, teniendo en cuenta la relación beneficio/riesgo para los pacientes involucrados. En la **Tabla 1** se describen las funciones reconocidas legalmente de los comités éticos de investigación clínica (CEIC) (2).

Para facilitar la valoración de los protocolos se han elaborado diversas Listas-Guía (Check-List) (3, 4, 5, 6, 7); estas guías son cuestionarios que abarcan aspectos metodológicos, éticos y prácticos del EC y permiten valorar de manera completa y eficaz la idoneidad del EC.

El servicio de farmacia (SF) participa en la valoración y control de EC al formar parte del equipo pluridisciplinar del CEIC (2). En nuestro hospital un farmacéutico clínico del SF es miembro del CEIC y asiste a sus reuniones un farmacéutico residente del SF como parte de su programa de formación clínica (8).

El número de EC que se realizan en el hospital ha experimentado un incremento espectacular en los últimos años, como consecuencia ha aumentado considerablemente el trabajo del CEIC. Para facilitar la valoración de los protocolos hemos elaborado una Lista-Guía que se adapta a las necesidades del hospital y pretende abarcar todos los aspectos que debe cumplir un EC. En el **anexo** se expone la Lista-Guía elaborada por nosotros.

METODOS

Se ha estudiado el marco legal y las Listas-Guía existentes actualmente, adaptándose a las características del hospital que dispone de 1.946 camas distribuidas en: Hospital General (946 camas), Hospital de Rehabilitación (350) y Hospital Materno-Infantil (650).

RESULTADOS

La Lista-Guía elaborada se compone de nueve secciones, que a su vez contemplan diversos apartados en forma de preguntas a las cuales se responde de forma sencilla mediante «sí» o «no» o bien «adecuado» o «inadecuado».

Primera sección: Evaluación preensayo. Comprende datos preclínicos (farmacología y toxicología en animales de experimentación) y clínicos (en personas sanas) del medicamento en investigación (9). Deficiencias en estos aspectos son motivo de denegación, independientemente de otras consideraciones.

Segunda sección: Tipo del EC. La fase del mismo, el objetivo y centros sanitarios implicados en el mismo.

Tercera sección: Diseño del EC:

a) **Objetivo.** El aspecto más delicado es sin duda el objetivo del EC. Debe ser ante todo concreto y bien definido para poder comprobar una hipótesis de trabajo específica. A mayor ambigüedad del objetivo mayor será la complejidad para llevar a cabo el EC. Este es un aspecto que puede orientar de forma decisiva sobre la aceptación del protocolo desde el punto de vista metodológico y práctico (10).

b) **Grupos control y experimental.** Los controles sirven para contrastar los resultados obtenidos. Permiten realizar inferencias sobre las consecuencias de la intervención en el grupo experimental. Es esencial que los grupos control y experimental sean comparables, lo que significa que todos los factores pronósticos (incluso los desconocidos) influyan de igual forma sobre ambos grupos antes de iniciar el EC (11). Son evidentes las dificultades prácticas de este propósito. Si se comparan observaciones actuales con otras anteriores se denominan controles históricos.

c) **Tipos de ensayos.** El término paralelo se refiere a la coincidencia en el tiempo de los tratamientos mediante la utilización de controles concurrentes (12). En los ensayos paralelos se designan grupos de tratamiento experimental y control y se sigue su evolución en el tiempo; son sencillos, pues se administra un solo tratamiento a cada grupo con un número de sujetos previamente fijado. Los ensayos cruzados utilizan a los pacientes como sus propios controles. El ensayo cruzado puede ser de dos o de varias vías, en el de dos vías los pacientes reciben los dos tratamientos de forma secuencial. Los ensayos secuenciales son aquellos en los que el número de sujetos no está predeterminado y el análisis de las observaciones se realiza a medida que se dispone de ellas, de forma que se seguirán incluyendo pacientes en función de los resultados obtenidos y los criterios clínicos y estadísticos establecidos.

d) **Aleatorización.** Un punto clave es la designación aleatoria de los tratamientos a los pacientes.

Según el EC se usará uno u otro tipo de randomización. La aleatorización simple mantiene constante la probabilidad de ser asignado a cada grupo y está fijada de antemano (13). La mayor desventaja radica en que puede dar lugar a una desigual distribución de los factores pronósticos determinantes. La aleatorización restrictiva más sencilla es la que fija «a priori» el número

ANEXO

COMITE ETICO DE INVESTIGACION CLINICA

Hospital Universitari La Fe

Lista-Guía de evaluación de protocolos de ensayos clínicos

Servicio de Farmacia

Indice:

- | | |
|--------------------------|--------------------------|
| 1. Evaluación preensayo. | 6. Evaluación respuesta. |
| 2. Tipo de ensayo. | 7. Aspectos éticos. |
| 3. Diseño del ensayo. | 8. Análisis estadístico. |
| 4. Tratamiento. | 9. Aspectos prácticos. |
| 5. Población. | |

Fecha/...../.....

Título

Fármaco/s a ensayar (DCI)

Forma farmacéutica y vía de administración

Promotor

Investigador Dr..... Servicio

1. EVALUACION PREENSAYO

Información preclínica:

- Adecuada.
- Inadecuada.

Información clínica:

- Adecuada.
- Inadecuada.

Deficiencias en estos aspectos son motivo de denegación independientemente de otras consideraciones

2. TIPO DE ENSAYO

Fases I, II, III y IV.

Objetivo/s del ensayo:

- Eficacia terapéutica:
- Sí. — Principal.
 - No. — Secundario.

Seguridad:

- Sí. — Principal.
- No. — Secundario.

Profilaxis:

- Sí. — Principal.
- No. — Secundario.

Diagnóstico:

- Sí. — Principal.
- No. — Secundario.

Farmacodinamia:

- Sí. — Principal.
- No. — Secundario.

Farmacocinética:

- Sí. — Principal.
- No. — Secundario.

Otros:

Unicéntrico.

Multicéntrico:

- Nacional. — Internacional.

3. DISEÑO DEL ENSAYO

Objetivo claro y concreto:

- Sí. — No.

Control definido «a priori»:

- Sí. — No.

Secuencial:

- Sí. — No.

Randomización ciega:

- Sí. — No.

Mantenimiento del ciego:

- Adecuado. — Inadecuado.

Período de preinclusión:

- No. — Sí, placebo.
- Sí, fármaco. — Sí.

Seguimiento del ensayo postérmino:

- Sí. — No.

Tipo de grupo control:

- C. históricos. — Paralelos.
- Cohorte. — Cruzados.
- Casos-contrroles. — Otros.

Pareado:

- Sí. — No.

Aleatorización (tipo y método):

- Sí. — No.

ANEXO (continuación)

Ciego:

- Pacientes. — Análisis
- Investigador.

Tipo de control:

- Placebo. — No tratamiento.
- Principio activo.

Período de lavado:

- No. — Sí, placebo.
- Sí, fármaco. — Sí.

4. TRATAMIENTO

Datos farmacéuticos (posológicos y galénicos):

- Adecuados. — Inadecuados.

Datos grupo control:

- Adecuados. — Inadecuados.

Datos grupo experimental:

- Adecuados. — Inadecuados.

5. POBLACION

Número de pacientes:

Tipo:

- Ancianos. — Neonatos.
- Adultos. — Otros (especificar).
- Niños.

Criterios de inclusión y exclusión:

- Adecuados. — Inadecuados.

6. EVALUACION DE LA RESPUESTA

Definición variable:

- Adecuada. — Inadecuada.

Consideración del tratamiento concomitante:

- Adecuada. — Inadecuada.

Seguimiento de RAMs:

- Adecuado. — Inadecuado.

Cumplimiento terapéutico:

- Adecuado. — Inadecuado.

7. ASPECTOS ETICOS

Consentimiento informado:

- Adecuado. — Inadecuado.

Recomendación COMITE ETICO DE INVESTIGACION CLINICA:

- Aceptar protocolo
- No aceptar protocolo
- Aceptar con modificaciones

Comentarios:

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

Declaración de Helsinki:

- Cumple. — No cumple.

Confidencialidad:

- Adecuada. — Inadecuada.

Seguro:

- Sí. — No.

Condiciones económicas:

- Constan. — No constan.

Condiciones publicación:

- Constan. — No constan.

8. ANALISIS ESTADISTICO

Cálculo «a priori» de número de pacientes:

- Sí. — No.

Considera error «alfa»:

- Sí. — No.

Considera poder estadístico:

- Sí. — No.

Considera diferencias clínicamente relevantes:

- Sí. — No.

Considera abandonos:

- Sí. — No.

Especifica test estadísticos adecuados a la variable en estudio:

- Sí. — No.

Otros:

9. ASPECTOS PRACTICOS

Sigue buenas prácticas clínicas:

- Sí. — No.

Calidad científica investigador:

- Discutible. — Indiscutible.

Monitorización del ensayo:

- Adecuada. — Inadecuada.

Calendario y recogida de datos:

- Adecuados. — Inadecuados.

de pacientes de cada grupo. Un método más complejo es la aleatorización estratificada (13).

El pareado (emparejamiento) consiste en seleccionar pares de sujetos randomizados para recibir uno control y el otro medicamento experimental, con factores pronósticos similares (1). Es altamente interesante el considerar órganos de un propio sujeto para el método de pareado (por ejemplo, los ojos, las piernas, etc.) (13).

El ciego permite dentro de lo posible evitar la subjetividad inherente a la investigación clínica. Se suelen clasificar diversos niveles de ciego (enmascaramiento): simple ciego cuando los pacientes desconocen el tratamiento que reciben y doble ciego cuando tanto los pacientes como los investigadores desconocen la asignación de tratamientos (13). Un **EC óptimo debe ser controlado y aleatorizado a doble ciego**. El análisis ciego se refiere a que los que evalúan los resultados del ensayo permanezcan sin conocer la clave de la aleatorización (triple ciego) (13). La aleatorización ciega (blinded randomization) (12) se refiere a la importancia que tiene en los ensayos a doble ciego el que las personas que realicen la asignación aleatoria no participen directamente en el EC.

e) *Grupo control y experimental*. Dentro de un EC el término placebo se puede definir como «un preparado sin sustancias farmacológicamente activas, pero de idéntica apariencia y con las mismas características organolépticas que el preparado de experimentación usado para tratar el grupo control con el fin de enmascarar los tratamientos» (13). No obstante, existe la posibilidad de que en pacientes sanos el placebo origine efectos adversos durante los EC de fase I (14). Si como sustancia control se usan medicamentos de referencia, existen distintas técnicas de enmascaramiento. Una de ellas es la doble simulación («double dummy») (12) que consiste en utilizar la formulación de la especialidad farmacéutica del medicamento. Se administra por un lado medicamento experimental y placebo del medicamento de referencia a unos pacientes y a otros se administra placebo del medicamento experimental junto con el medicamento de referencia. El período de preinclusión se refiere a la existencia de un período previo a la randomización con el objeto de estabilizar la situación clínica de los pacientes antes de su inclusión o no en el ensayo.

f) *Períodos previos*. Período de lavado se refiere a la existencia de un período que tiene por objetivo eliminar la influencia de tratamientos previos (1). Este período de lavado puede instaurarse antes de iniciarse el estudio o realizarse entre tratamientos en el caso de ensayos cruzados (18).

Cuarta sección: Datos del tratamiento. Se debe indicar la descripción cualitativa y cuantitativa de los medicamentos en estudio, incluidos excipientes, y la del placebo. Deben estar claramente especificadas la forma farmacéutica la dosis, pauta y duración del tratamiento, tanto del control como del tratamiento experimental (13).

Quinta sección: Población. Un protocolo de EC debe especificar el origen de los pacientes que participarán, ya que determinará la representatividad y homogeneidad de la población ensayada (1). Para poder extrapolar los resultados del estudio a una población similar

no participante en el EC se deben indicar los criterios de inclusión y exclusión (13). Como criterios de inclusión debe especificarse la definición y factores que caracterizan a la enfermedad, sobre todo en los casos limítrofes, las características principales de los candidatos a participar (edad, sexo, etc.). Como criterios de exclusión dependen de la fase del ensayo; en los de fase III se deben tener en cuenta los trastornos subyacentes, los tratamientos concomitantes, el embarazo, la posibilidad del mismo o la lactancia, o bien cualquier contraindicación para alguno de los tratamientos.

Sexta sección: Evaluación de la respuesta. Se refiere en primer lugar a la mención explícita de una variable (técnica, medida, parámetro bioquímico y/o fisiológico, etc.) que será considerada como la más importante en la evaluación final de los resultados. Debe ser relevante desde el punto de vista clínico y lo más objetiva posible. Posteriormente se ha de valorar el modo en que se monitorizarán las reacciones adversas (RAMs) (también llamadas acontecimientos adversos para evitar juicios de valor prematuros de los fármacos en investigación) y el tipo de metodología para establecer el grado de imputabilidad de las mismas (13).

Séptima sección: Aspectos éticos. Deberá comprobarse si se especifican todos los aspectos examinados a proteger a los sujetos de la investigación. Deben cumplirse todos los requisitos legales (RD 561/1993, de 16 de abril), especialmente en relación con el consentimiento informado y la adhesión a normas elementales sobre investigación clínica (Declaración de Helsinki, Buenas Prácticas Clínicas...). En el llamado informe Belmont, elaborado por una Comisión del Consejo Norteamericano, se enunciaban los principios éticos básicos que deben regir la investigación clínica: el respeto a las personas, la beneficencia y la justicia. La beneficencia se define como el principio bioético según el cual debe tratarse a las personas protegiéndolas de daños y asegurando su bienestar, lo que implica maximizar el beneficio y minimizar el riesgo (19).

Octava sección: Análisis estadístico. Este apartado ha sido revisado en la bibliografía como uno de los más conflictivos en relación a la calidad de los EC. No obstante, existen «check-list» exclusivos para realizar la valoración del diseño estadístico del ensayo (5). La homogeneidad de las poblaciones y participantes, la cuantía de las diferencias que se pretenden poner de manifiesto y los errores de tipos I y II condicionan el tamaño de la muestra (1). Es esencial realizar un cálculo «a priori» del número de pacientes necesarios para detectar una determinada diferencia, basándose en el error alfa (por lo general de un 5 por 100), en el poder estadístico o en el error beta (10-20 por 100) y en lo que se considera diferencia clínicamente significativa (13). Se debe valorar si el protocolo del EC indica claramente el tipo de análisis estadístico previsto para analizar los resultados. Debe concretarse a las variables principales de valoración. En las **Tablas 2 y 3** se muestra la relación de pruebas estadísticas en función de las variables en estudio.

Novena sección: Aspectos prácticos. Se debe valorar si el protocolo menciona cumplimiento de las normas de Buena Práctica Clínica (2), la monitorización de

Tabla 2. Pruebas estadísticas para el análisis de datos apareados (13)

Prueba	Variable dependiente/independiente
Chi cuadrado	B/I, N/O, N/N, B/N
Logaritmo lineal	B/O, N/O
Regresión logística	B/I
U de Mann-Whitney	O/B
Kruskall Wallis	O/N
t de Student	I/B
ANOVA	I/N
Correlación Spearman o Kendall .	O/O, O/I, I/O
Regresión	I/I

B: Binaria. N: Nominal. O: Ordinaria. I: Intervalo.

los pacientes durante y tras finalizar el ensayo (frecuencia de visitas, personal encargado, datos a confrontar con la historia clínica, etc.). También deben reflejarse los plazos de tiempo estimados de duración del ensayo y de pasos intermedios. Debe valorarse la existencia y adecuación del cuaderno de recogida de datos al desarrollo del EC.

DISCUSION

Recientemente se han desarrollado algunas Listas-Guía que comparten los mismos objetivos, pero que difieren en su forma, contenido y extensión. Se pueden agrupar en dos grandes grupos: cualitativas y cuantitativas (3). En las primeras se analizan aquellos aspectos más significativos del protocolo del EC, aunque pueden ser, en términos relativos, demasiado generales. En los segundos se usan escalas numéricas para valorar el protocolo del EC, lo que les permite cierta objetividad, pero sufren las desventajas de intentar cuantificar con números aspectos intrínsecamente subjetivos.

La Lista-Guía por nosotros escogida no se debe considerar como una herramienta «rígida» de medida, sino como una forma sistemática y orientativa de valorar los protocolos de EC por el CEIC del hospital.

Los aspectos «básicos» en la valoración del protocolo son (15):

La **justificación y objetivos**, donde se debe poder cuantificar la hipótesis de trabajo. Se ha obviado valorar en este apartado si los beneficios que conlleva el incremento de conocimientos compensan los riesgos y el esfuerzo que comporta el EC dado que no hemos encontrado criterios que permitan esta decisión. El **número de pacientes** incluidos (tamaño de la muestra) que debe tener en cuenta la magnitud de la diferencia que se pretende observar, la variabilidad de la variable principal del estudio y la consideración de los errores « α » y « β » en el análisis posterior del EC. Se debe tener previsto en el análisis del EC la **influencia de los pacientes retirados del EC** que pueden invalidar los resultados del mismo. El **incumplimiento terapéutico** puede anular el valor de los resultados de los EC más exigentes y perfectos desde el punto de vista metodológico.

Tabla 3. Pruebas estadísticas para datos apareados o variables medidas en más de una ocasión en todos los sujetos (13)

Prueba	Variable dependiente/independiente
Prueba de rangos apareados de Wilcoxon	O/ B
Pruebas de «b» de Student para datos apareados	I/B
Análisis de variancia de Friedman	O/N
ANOVA de medidas repetidas	I/N

B: Binaria. N: Nominal. O: Ordinaria. I: Intervalo.

La **variable principal de valoración** debe estar claramente especificada y en ciertos casos el protocolo debe aportar datos acerca de la sensibilidad, exactitud y reproducibilidad de la medición de la misma. Debe registrarse la forma exacta en que se detectarán los **acontecimientos adversos**; los resultados de laboratorio deben tener en cuenta las unidades, el método de determinación, los límites de normalidad aceptados y los factores que consideran que sean aceptados como patológicos. Este aspecto es especialmente importante en EC multicéntricos. El **consentimiento informado** es un aspecto importante desde el punto de vista ético. El **análisis estadístico** puede exigir sus propias Lista-Guía y de hecho existen algunas publicadas, por lo cual sería conveniente la participación de expertos en estadística.

Desde una perspectiva práctica es muy importante la existencia de adecuados **cuadernos de recogida de datos** donde se registre toda la información recogida del EC para su posterior evaluación por el investigador principal. En este sentido se debe asegurar el seguimiento de las normas de Buena Práctica Clínica mediante los procedimientos adecuados de trabajo (2, 16).

Un aspecto que no hemos contemplado en la Lista-Guía y que tampoco contemplan las que hemos consultado, es la valoración del análisis farmacoeconómico del EC. Es muy posible que en el futuro se recomiende incluir análisis farmacoeconómicos en la metodología de los EC, sobre todo en aquellos en los que el medicamento no suponga una aportación importante en cuanto a novedad terapéutica. El análisis farmacoeconómico se puede realizar en cualquier fase del EC y puede ser uno de los objetivos secundarios del mismo (17). De hecho los EC que contemplen análisis farmacoeconómico pueden aportar resultados que permitirán que la inferencia hacia poblaciones no expuestas considere también aspectos económicos presentes en la práctica clínica diaria. Por otra parte, el análisis farmacoeconómico puede ser el objetivo principal de un estudio cuya valoración se incluya dentro del CEIC sin llegar a considerarse EC, ya que se parte de alternativas cuya seguridad y eficacia están probadas, por lo que las exigencias en cuanto a evaluación del protocolo serán diferentes, aunque sería esencial una minuciosa asignación aleatoria de tratamientos y una selección específica de pacientes.

Nuestra Lista-Guía ha contribuido a la sistematización de la revisión de protocolos de EC por el CEIC, por lo que podemos concluir que es útil facilitar la la-

bor de los CEIC mediante la elaboración y adaptación de las Lista-Guía publicadas por distintos organismos, a las necesidades de cada hospital. La elaboración de Lista-Guía como la que aquí se describe supone un esfuerzo más en el intento de unificación de criterios para la evaluación de la investigación clínica y contribuye a la toma de decisiones de CEIC de un modo dinámico, sistemático y objetivo.

BIBLIOGRAFIA

1. Laporte J R: *Principios de investigación clínica*. Zeneca Farma. Madrid, 1993.
2. Real Decreto 561/1993, de 16 de abril, por el que se establecen los requisitos para la realización de ensayos clínicos con medicamentos. Ministerio de Sanidad y Consumo. «BOE» 1993; 114: 14346-64.
3. Sacristán J A, Soto J y Galende I: *Evaluación crítica de ensayos clínicos*. Med Clín 1993; 100: 780-7.
4. Fowkes F G R y Fulton P M: *Critical appraisal of published research: Introductory guidelines*. Br Med J 1991; 302: 1136-40.
5. Gardner M J, Machin D y Campbell M J: *Use of check-list in assesing the statistical content of medical studies*. Br Med J 1986; 292: 810-2.
6. Weintraub H: *How to critically asses clinical drug trials*. Drug Ther 1982; 12: 131-48.
7. García-Cases C, Duque A, Borja J, Izquierdo I, De la Fuente V, Torrent J y Jane F: *Evaluation of the methodological quality of clinical trial protocols: A preliminary experience in Spain*. Eur J Clin Pharmacol 1993; 44: 401-2.
8. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Boletín informativo. Número extraordinario. *Acreditación docente de servicios de farmacia hospitalaria*. Ed. Garsi. Madrid, 1991.
9. Montojo C y Domínguez-Gil A: *Ensayos clínicos en fase I*. El Farmacéutico Hospitales 1994; 52: 21-32.
10. Anónimo: *Aspectos que deben ser considerados en el diseño y evaluación de los protocolos de ensayos clínicos*. Invest Clin Bioet 1992; 2: 5-9.
11. Chalmers T C, Smith H, Balckbum B, Silverman B et al.: *A method for assesing the quality of a randomized control trial*. Controlled Clin Trials 1981; 2: 31-49.
12. Meinert C L: *Clinical trials. Design, conduct, and analysis*. Oxford University Press. New York, 1986.
13. Bakke O, Carné X y García F: *Ensayos clínicos con medicamentos*. Ed. Doyma. Barcelona, 1994.
14. Rosenzweig P, Brohier S y Zipfel A: *The placebo effect in healthy volunteers: Influence of experimental condictions on the adverse profile during phase I studies*. Clin Pharmacol Ther 1993; 54: 578-83.
15. Vallvé C: *Criterios de evaluación de ensayos clínicos*. El Farmacéutico Hospitales 1994; 52: 18-20.
16. Maños L: *Aplicación de las BPC en ensayos clínicos*. El Farmacéutico Hospitales 1994; 52: 33-6.
17. Bootman J L, Larson L N, McGhan W F y Townsend R J: *Pharmacoeconomic research and clinical trials: Concepts and issues*. DICP, Ann Pharmacother 1989; 23: 693-7.
18. Cleophas T J: *Carry-over biases in clinical pharmacology*. Eur J Clin Chem Biochem 1993; 31: 808-9.
19. Galende I: *Problemas éticos de la utilización de seres humanos en investigación biomédica. Consecuencias sobre la prescripción de medicamentos*. Med Clín 1993; 101: 20-3.