



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO DE FIN DE GRADO

Papel de las Unidades de Ensayos Clínicos en el
desarrollo de nuevos medicamentos

Clinical Trials Unit's role in the development of new drugs

Autor: Lucía Suárez Alvariño

Directora: María Blanca Sánchez Santiago

Santander, junio de 2018

Tabla de contenido

Resumen	3
Introducción.....	4
Objetivos	7
Capítulo 1: El ensayo clínico.....	8
Consideraciones generales sobre el Ensayo clínico	8
El grupo control, el ensayo aleatorizado y las técnicas de enmascaramiento	9
Las Fases de un ensayo clínico.....	10
Capítulo 2: Los pacientes en el ensayo clínico	13
El voluntario sano.	13
Poblaciones especiales	16
Capítulo 3: Las Unidades de Ensayos Clínicos.....	20
Qué es una Unidad de Ensayos Clínicos	20
Infraestructura y equipamiento general de una Unidad de Ensayos Clínicos	22
Personal de la Unidad de Ensayos Clínicos	23
Acreditaciones en las Unidades de Ensayos Clínicos	24
Situación actual de Unidades de Ensayos Clínicos en España	25
Conclusiones	30
Bibliografía	31

Resumen

La investigación clínica con medicamentos constituye el elemento básico que permite que los medicamentos sean autorizados por las agencias de medicamento y comercializados por sus titulares con las garantías que la legislación exige y que lleguen finalmente a la práctica clínica para beneficio de los pacientes.

Los ensayos clínicos son los estudios clave que permiten el desarrollo de nuevos fármacos y su complejidad y necesidad de garantizar la seguridad de los sujetos que participan (especialmente en las fases más precoces del desarrollo). Han dado lugar a la aparición de las llamadas Unidades de Ensayos clínicos en fases tempranas; lugares super-especializados en la ejecución de ensayos, con infraestructura y espacios bien definidos, orientados al control de la calidad de los procedimientos y de la seguridad. Estas Unidades también tienen un personal con formación estricta en investigación, legislación, gestión de la calidad y manejo de pacientes en situaciones críticas. Estas Unidades han permitido separar la actividad puramente asistencial de la actividad investigadora, pero manteniendo las dos dentro del entorno hospitalario.

Palabras clave

Ensayos clínicos, Unidad de Ensayos Clínicos, medicamentos, seguridad, gestión de calidad.

Abstract

Clinic research allow drugs to be authorized by the drug agencies and to be commercialized by drug holders ensuring the guarantees that the legislation demands and finally, to be applied to the final patient for his benefit.

Clinic trials are studies that allow the development of new drugs and its complexity, and guarantee safety of the trial subjects (especially in the first development stages). With clinic trials come up CTUs (Clinical Trial Units). CTUs are super specialized places where clinic trials are executed. They are well-defined spaces and infrastructures, oriented to ensure quality of the trials and its security. These units have staff that has a strong knowledge in research, legislation, quality management and critical-situation patient management. These units allow to separate the assistance from the research activity but maintaining both inside the hospital environment.

Keywords

Clinic trials, Clinic Trial Units, drugs, security, quality management.

Introducción

La investigación biomédica es necesaria para el progreso de la medicina porque proporciona las pruebas sobre las que basar la práctica clínica. Los ensayos clínicos se consideran la regla de oro de los diseños en el caso de los estudios clínicos, es decir, el camino óptimo para resolver un problema en investigación clínica. Para examinar con éxito este campo es necesario echar un vistazo a la historia de la medicina (1).

Durante siglos grandes filósofos y científicos se han esmerado en definir qué es la ciencia y el nexo común de todas sus reflexiones se basa en que el conocimiento ordinario es insuficiente para entender y explicar la complejidad de la realidad y es allí precisamente donde surge la necesidad del conocimiento científico y de la investigación clínica (1).

La investigación clínica es una investigación sistemática de la biología, salud o enfermedad humanas, realizada sobre las personas, está diseñada para desarrollar o contribuir a alcanzar un conocimiento generalizable. Implica un conjunto de actividades orientadas a probar una hipótesis, obtener unas conclusiones y de esta manera contribuir a la obtención de un conocimiento útil para la sociedad. El sujeto individual participante en la investigación clínica puede por tanto obtener o no beneficio de su participación, pero el objetivo de la investigación es servir al bien común generando un conocimiento útil para mejorar la práctica médica o la salud pública. (2)

Dado los importantes beneficios que todo ello supone para la sociedad, resulta obvio que la investigación debe considerarse una obligación moral para los profesionales sanitarios. Por lo tanto, aunque suele discutirse frecuentemente los aspectos éticos relacionados con la realización de investigaciones sanitarias, también habría que preguntarse si es ético no investigar para intentar resolver las lagunas de conocimiento, dudas e incertidumbres que se plantean en el quehacer diario del profesional. (3)

El campo de la ética de la investigación está dedicado al análisis sistemático de estas cuestiones para asegurar que los participantes en un estudio estén protegidos en todo momento y, en último término, que la investigación clínica sea conducida de manera que sirva para cubrir las necesidades de dichos participantes y de la sociedad en su conjunto. (3)

Los ensayos clínicos controlados son necesarios para la autorización de un medicamento, de acuerdo con la Ley General de Sanidad. La Ley de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios dedica su título tercero a los ensayos clínicos y se desarrolla mediante el RD 1090/2015. Por su parte, la Unión Europea ha venido publicando diferentes directivas para regular los Ensayos clínicos, hasta el actualmente vigente Reglamento. 536/2014. (4)

El RD 1090/2015 define ensayo clínico como un estudio clínico que cumpla cualquiera de las siguientes condiciones:

1. La asignación de antemano al sujeto de ensayo a una estrategia terapéutica determinada, que no forma parte de la práctica clínica habitual. (4)

2. La decisión de prescribir los medicamentos en investigación se toma junto con la de incluir al sujeto en el estudio clínico. (4)
3. La aplicación de procedimientos de diagnóstico o seguimiento a los sujetos de ensayo que van más allá de la práctica clínica habitual (4).

Los ensayos clínicos se clasifican en fases en función del estado del desarrollo y conocimiento de la molécula testada. Así la Fase I es aquella en la que se lleva a cabo la primera administración en humanos, aportando conocimiento de la farmacocinética y de la farmacodinámica de la misma; la Fase II es un testado incipiente de la eficacia del fármaco y principalmente se centra en la búsqueda de dosis más apropiada y la Fase III se ocupa del testado definitivo de la eficacia de la sustancia activa comparándola con los tratamientos ya aprobados; pero un hecho común en todas las fases es la evaluación de la toxicidad, determinado si es o no aceptable para continuar el testado en la fase siguiente.

Este tipo de estudios, apartados de la práctica clínica habitual en sus fases más tempranas (Fases I, II) e incluso en Fase III, en las que el conocimiento de las nuevas moléculas es el procedente de fases preclínicas o muy precario, plantean problemas de seguridad importantes que obligan a un control muy estrecho de los participantes. También los requerimientos en cuanto a procedimientos para medir los objetivos de eficacia y seguridad se apartan de la práctica clínica siendo mucho más exigentes en los ensayos clínicos y suponiendo unos recursos técnicos y humanos difíciles de asegurar en ocasiones en los entornos sanitarios convencionales.

Es así como surgen las Unidades de ensayos clínicos, para garantizar la seguridad de los sujetos participantes en los ensayos especialmente en fases tempranas, para garantizar que los procedimientos establecidos en los protocolos de ensayos clínicos se ejecuten dentro de lo previsto a pesar de su alta complejidad y que los resultados obtenidos estén garantizados por una ejecución impecable.

No hay mucha información disponible en cuanto al origen de estas Unidades, si bien el consenso es que nacieron en el Reino Unido en torno a los tempranos años 50, al amparo del Medical Research Council británico, e históricamente son las guías británicas, como las de la Asociación de la Industria farmacéutica británica (ABPI), las que marcan cómo se configuran, sus requerimientos humanos y de equipamiento y muchas de sus estrategias; su seguimiento se considera a nivel mundial un estándar de calidad. (5)

En el Reino Unido, las Unidades de ensayos Clínicos son evaluadas por el UKCRC, recibiendo un estatus de registro provisional o completo. Todas las Unidades autorizadas deben aportar evidencia de que su trabajo es de alta calidad demostrando: -experiencia en la coordinación de ensayos multicéntricos aleatorizados y controlados, -la presencia de una plantilla experta en el desarrollo y ejecución de ensayos, - la presencia de sistemas de calidad robustos, así como procesos que cumplen con la legislación y la regulación, y -evidencia de la viabilidad a largo plazo. Todo lo anterior demuestra un sistema robusto, comprometido con la investigación y la seguridad de los pacientes, pero este sistema no es necesariamente replicable en el resto del mundo, aunque se considere probablemente el mejor del mundo. (5)

Este trabajo pretende acercarse a lo qué son las unidades de ensayos clínicos, las peculiaridades en nuestro entorno, la situación en España actualmente en lo referente a estas Unidades (qué hospitales cuentan con unidades de investigación clínica en fases tempranas y qué ventajas aportan sobre aquellos que carecen de ellas); sobre todo, centrándose en la minimización del riesgo para los pacientes que se prestan a participar en un ensayo clínico en fases tempranas.

Objetivos

A continuación, se recogen los objetivos del presente trabajo.

1. Definir qué es un ensayo clínico, cuáles son sus fases y entender su importancia en medicina.
2. Revisar los diferentes tipos de pacientes en el ensayo clínico: el voluntario sano y las poblaciones vulnerables.
3. Detallar en qué consiste una Unidad de Ensayos Clínicos.
4. Conocer la situación actual en España en relación a las Unidades de investigación clínica en fases tempranas.
5. Reflexionar y entender la importancia de los ensayos clínicos y el papel que juegan las Unidades de ensayos en el desarrollo de estos.
6. Una mirada al futuro de la investigación biomédica en España.

Capítulo 1: El ensayo clínico

Consideraciones generales sobre el Ensayo clínico

La investigación clínica con medicamentos constituye el elemento básico que permite que los medicamentos sean autorizados por las agencias de medicamentos y comercializados por sus titulares con las garantías que la legislación exige y que lleguen finalmente a la práctica clínica para beneficio de los pacientes. Permite también investigar nuevas formas de uso o formas más eficientes una vez que los medicamentos se encuentran ya comercializados. (6)

Para ello la investigación clínica debe desarrollarse en un entorno que garantice la protección de las personas que participan en ella y en consonancia con los elementos como la Declaración de Helsinki, aprobada por la Asociación Médica Mundial, y el Convenio del Consejo de Europa para la protección de los derechos humanos y la dignidad del ser humano con respecto a las aplicaciones de la biología y la medicina, suscrito en Oviedo. (6)

En España, todo esto está amparado bajo el Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de investigación con medicamentos y el Registro Español de los Estudios Clínicos.

Un ensayo clínico es un estudio de investigación, en el que participan voluntarios sanos o pacientes, para el desarrollo de un nuevo fármaco. Se realiza bajo la supervisión de médicos y otros investigadores cualificados y se lleva a cabo por las industrias farmacéuticas y biotecnológicas, y en ocasiones por Promotores independientes. Su objetivo es evaluar la seguridad y eficacia de un fármaco en seres humanos desde las fases más tempranas de su desarrollo (primera administración en humanos) hasta la post comercialización del mismo. (7)

El ensayo clínico es el estudio clínico que posee el nivel de evidencia más alto para demostrar que el procedimiento médico que se analiza es el más adecuado con los conocimientos científicos que existen en ese momento, debido al diseño del estudio, donde las variables estadísticas están controladas para evitar los sesgos. (8)

Aproximadamente 1 de cada 1000 compuestos que entran a la etapa de estudios preclínicos (estudios en animales) llega a su testado en investigación clínica; por cada cinco compuestos que entran en testado clínico, sólo uno lo hace hasta el final, es decir, llega a ser comercializado. (8)

El ensayo clínico aleatorizado o el ensayo clínico controlado corresponde a un diseño analítico. Las condiciones bajo las cuales se conduce el estudio están controladas por los investigadores, lo que le da el carácter experimental; de acuerdo con su temporalidad, los ensayos clínicos son siempre de diseño prospectivo (factor de riesgo → enfermedad) y en función de su direccionalidad son progresivos (exposición → resultado). (8)

Al inicio del ensayo, antes de la asignación de los tratamientos o intervenciones, debe realizarse una medición basal de las variables de interés con la finalidad de asegurar que

no existen diferencias entre los grupos, por ejemplo, edad, sexo, gravedad clínica de la enfermedad, etcétera. (8)

El grupo control, el ensayo aleatorizado y las técnicas de enmascaramiento

En la disciplina de los ensayos clínicos, los conceptos de grupo control y aleatorización han marcado la diferencia fundamental con el resto de estudios en la investigación clínica y les han aportado las máximas consideraciones en cuanto a su calidad de resultados.

En los estudios analíticos se pretende estimar la asociación o el efecto de un factor de estudio sobre una variable de respuesta; por ejemplo, qué reducción del colesterol sérico (variable de respuesta) se consigue con un determinado tratamiento hipolipemiente (factor de estudio). En estos diseños, además del grupo que está expuesto al factor de estudio, es necesario utilizar un grupo control que sirva de referencia sobre lo que ocurre en los sujetos no expuestos a dicho factor, de forma que puedan compararse los resultados obtenidos en ambos grupos. (3)

El objetivo básico de los estudios experimentales es evaluar los efectos de una intervención, intentando establecer una relación causa-efecto con los resultados observados (son pues, estudios analíticos). Está intervención suele ser un tratamiento farmacológico.

La función de un grupo control es estimar cuál sería el valor de la variable de respuesta en el caso de que no existiera asociación con el factor de estudio, por lo que debe formarse de manera que sea comparable con el grupo de estudio en todos los aspectos excepto en la exposición o el tratamiento que recibe. (3)

Así, en un ensayo clínico serviría para determinar la respuesta esperada en ausencia de la intervención, y podría contemplar el uso del mejor tratamiento disponible en ese momento o bien el placebo; en este segundo caso las consideraciones éticas para su uso están marcadas en la Declaración de Helsinki. (3)

Un aspecto fundamental en un ensayo clínico es el proceso de asignación de los tratamientos o intervenciones a cada uno de los grupos en estudio, a través del procedimiento de aleatorización o asignación aleatoria. El objetivo de la asignación aleatoria es lograr que las características existentes entre los individuos queden distribuidas igual en los diferentes grupos de tratamiento. Este procedimiento persigue disminuir las diferencias que puedan generarse al constituir los distintos grupos de individuos a los que se asignarán las intervenciones. El propósito es equilibrar entre los grupos factores que puedan influir sobre la variable dependiente o resultado. Puede utilizarse el procedimiento de asignación aleatoria simple, sistemática o por conglomerados. El procedimiento de aleatorización se aplica después de la selección de los sujetos y posterior a la firma del consentimiento informado. (8)

Este tipo de ensayo, en su forma más sencilla y habitual, es un estudio de diseño paralelo con dos grupos, que consiste en la selección de una muestra de pacientes y una asignación de forma que la probabilidad de que un sujeto de estudio se someta a la intervención experimental o a la intervención control sea la misma en el momento de

dicha asignación. En ambos grupos se realiza un seguimiento de forma concurrente durante un período determinado, cuantificando y comparando las respuestas observadas.

El número de ensayos clínicos aleatorios está aumentando mucho en los últimos tiempos y cada vez se exige más rigor metodológico en su diseño, ejecución y análisis. Lo que ha llevado al desarrollo de instrumentos para la valoración de su calidad metodológica, guías para su lectura rápida y recomendaciones sobre su publicación, como la propuesta CONSORT. (9)

Dado que la asignación aleatoria es la clave de un ensayo clínico aleatorio, debe realizarse correctamente, de modo que ni las preferencias del médico ni del paciente influyan. Por ello es esencial que se produzca después que el paciente haya sido incluido en el estudio y que la secuencia de asignación esté oculta para el investigador. Generalmente, la asignación se realiza tras completar una serie de pruebas para comprobar si los pacientes cumplen los criterios de selección. (8)

Un último concepto a revisar dentro de este epígrafe de consideraciones generales del ensayo clínico es el enmascaramiento y las técnicas de enmascaramiento. Se definen como aquellos procedimientos realizados con el fin de que algunos de los sujetos relacionados con el estudio no conozcan algunos hechos u observaciones que pudieran ejercer un cambio en sus acciones o decisiones o sesgar los resultados. (3)

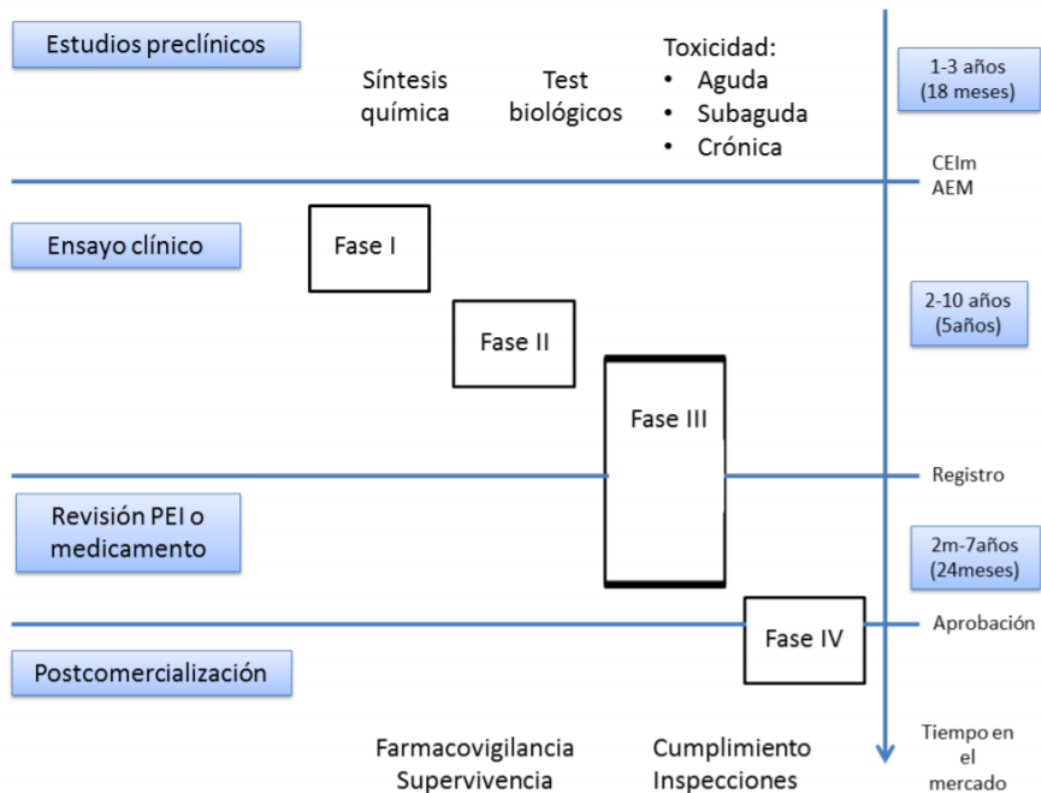
La técnica de **simple ciego** consiste en que los investigadores, o más frecuentemente, los propios participantes, desconozcan a qué intervención han sido asignados. (3)

La técnica de **doble ciego** consiste en que tanto los investigadores como los participantes desconocen el tratamiento administrado. Cuando ambos grupos reciben un tratamiento activo, suele implicar un doble enmascaramiento de las intervenciones, recibiendo cada grupo el tratamiento activo que le corresponde y un placebo del tratamiento el otro grupo. (3)

Por último, existe también la técnica del **triple ciego**, en la que, además, hay otras personas que también desconocen el tratamiento que recibe cada sujeto, en general evaluadores de procedimientos utilizados para medir las variables de eficacia y/o de toxicidad (Ej. Radiólogos, raters para encuestas de control de dolor, cognitivas, etc.). (2)

Las Fases de un ensayo clínico

Ya en la introducción de este trabajo se ha hecho referencia a las distintas fases en las que se clasifican los Ensayos, pero profundicemos un poco más en sus diferencias.

*Fases del ensayo clínico*

La Fase I: Consiste en la primera administración en humanos de la nueva molécula que ya se ha probado en animales. Corresponden fundamentalmente a estudios de farmacocinética (aportan conocimiento sobre cómo es la absorción, distribución, eliminación y metabolismo en el humano) y farmacodinamia. Se encargan además de una evaluación preliminar de tolerancia. (2)

La Fase I para una molécula suele completarse en un periodo de 3 a 5 años. Se lleva a cabo en unas pocas decenas de sujetos. (2)

Proporcionan información preliminar sobre la seguridad del producto en sujetos sanos o en algunos casos en pacientes (caso de los citostáticos que se testan directamente en esta fase en pacientes oncológicos), y orientarán la pauta de administración más apropiada para ensayos posteriores. Las vías de administración que vayan a utilizarse serán las mismas que vayan a emplearse más tarde en el uso clínico, y nunca podrá experimentarse otra vía que no haya sido previamente ensayada en animales. (2)

Estos estudios, habitualmente, se realizan en Unidades de Ensayos Clínicos con un equipamiento específico para una monitorización especial y un personal muy cualificado y en un ratio por sujeto en ensayo mucho más alto que el esperado en una planta de hospitalización lo que facilita un alto grado de vigilancia a lo largo de todo el proceso. (2)

La Fase II: Esta fase comprende la investigación clínica inicial del efecto del tratamiento. Se realiza con un número limitado de pacientes o sujetos que padecen la enfermedad o entidad clínica de interés (alrededor de unas pocas centenas). (2)

La fase II “temprana” refleja los estudios iniciales (estudios piloto) para recabar la primera evidencia de eficacia. Pero sobre todo inciden en la búsqueda de la dosis más adecuada que será la que se siga testando en las fases posteriores. (2)

En la fase II “tardía” se diseñan los estudios para dar respuestas definitivas a preguntas cruciales sobre la seguridad del fármaco, exigiendo una monitorización también rigurosa de cada paciente. Los estudios fase II pueden servir como un proceso de selección para elegir aquellos fármacos con verdadero potencial para ser desarrollados en fase III proporcionando información preliminar sobre la eficacia del fármaco y suplementar los datos de seguridad obtenidos en la fase I. (2)

La **Fase III**: Incluye un amplio rango de ensayos en los que participan numerosos investigadores para valorar la eficacia y seguridad de un fármaco nuevo bajo condiciones similares a aquellas que se puedan esperar de dicho fármaco cuando éste se encuentre en el mercado y considerando su eficacia frente a las alternativas terapéuticas disponibles en la patología estudiada en ese momento. La valoración de la eficacia es pues prioritaria. (2)

Se realizan en una muestra de pacientes más amplia que en las fases anteriores (desde varios cientos hasta miles) y representativa de la población general a la que irá destinado el medicamento. Por tanto, son ensayos multicéntricos, internacionales y en ocasiones abarcan centros en varios continentes.

La seguridad sigue siendo uno de los objetivos principales. Los efectos tóxicos predecibles del fármaco en estudio tendrán que haber sido descubiertos en las fases I o II. La fase III debe de establecer la incidencia de los efectos secundarios comunes e, idealmente, indicar qué tipo de pacientes tienen un riesgo especial para desarrollar efectos secundarios menos frecuentes.

Estos estudios constituyen el soporte para la autorización del registro y comercialización de un fármaco a una dosis, por una vía de administración y para una indicación determinada. Por ello deben ser controlados (a ser posible doble ciegos) y aleatorizados, incluyendo un número suficientemente elevado de pacientes que permita demostrar la eficacia y seguridad comparativa entre los tratamientos en estudio. (2)

La **Fase IV**: Corresponden a los estudios post-marketing, es decir, aquellos que se realizan con fármacos comercializados. Se llevan a cabo para efectuar la farmacovigilancia del producto incluyendo la detección de efectos secundarios a largo plazo, así como posibles efectos del fármaco sobre la patología en sí misma o estudios de morbilidad y mortalidad que aparecen con una frecuencia baja y para cuya detección es necesaria una exposición de población mucho mayor que en las fases anteriores. (2)

También se utiliza la fase III para estudiar nuevas indicaciones del producto, nuevas formulaciones y formas de dosificación o la comparación con otros fármacos ya conocidos. Estos ensayos podrían ser similares a los descritos en las fases I, II y III si estudian algún tipo de efecto no valorado o condiciones de uso distintas de las autorizadas (ej.: nueva indicación).

Capítulo 2: Los pacientes en el ensayo clínico

Los ensayos clínicos deben respetar las disposiciones legales que tienen implicaciones directas para la investigación en ciencias de la salud. Las fuentes legislativas que les afectan pueden ser específicas de los ensayos clínicos (nacionales o comunitarias) o relacionadas, como la legislación referente al registro de medicamentos o a la regulación de los datos de carácter personal. (2)

La selección de la población de estudio debe regirse por criterios de elegibilidad, que se basan en los beneficios potenciales, en la posibilidad de efectos adversos y en las condiciones que hagan poco deseable la participación del sujeto en el estudio. Generalmente la elegibilidad se plantea en términos de criterios de inclusión y exclusión (10)

Los sujetos pueden acceder a un ensayo clínico de cualquiera de las siguientes maneras (11):

- A través base de datos (electrónicas o no) de personas que han dado su consentimiento para ser potenciales candidatos a participar en un ensayo clínico.
- Por anuncios en un periódico o revista o en tableros de anuncios en lugares como universidades, hospitales, o institutos de investigación, o en la radio o televisión o en una página web.
- Por el “boca a boca”.
- Reclutados directamente por un médico.

En España, toda la publicidad en relación al reclutamiento de sujetos de ensayos clínicos debe ser aprobada previamente a su uso por el Comité de Ética de la investigación con medicamentos. Esta publicidad no puede ser coercitiva ni inducir a la participación del sujeto en base a postulados faltos de ética. (12)

Todos los sujetos de ensayo por el hecho de serlo requieren una atención especial y un seguimiento aún más estrecho que un paciente bajo un tratamiento en práctica clínica habitual. Los riesgos en las fases más tempranas del testado clínico y el nivel de incertidumbre, son muy altos. Pero dentro de los sujetos de ensayo, existen grupos en los que el grado de vulnerabilidad es mayor, como por ejemplo los voluntarios sanos, que no esperan un efecto terapéutico de la molécula en investigación puesto que no están enfermos, y los ancianos, los niños y las mujeres en edad fértil. Aquellos ensayos que se realizan en las poblaciones antes citadas también (13) son susceptibles de ser desarrollados en Unidades de ensayos Clínicos teniendo en cuanta los especiales requerimientos de seguridad que exigen. (13)

El voluntario sano.

Según el Royal College of Physicians británico, un voluntario sano es un sujeto que, según la información disponible, no padece ninguna enfermedad significativa o con relevancia para el estudio propuesto, cuyas proporciones corporales y peso están dentro de los límites normales, y que tiene un estado mental que le permite comprender y

otorgar su consentimiento válido para el estudio. Otros autores añaden que es un sujeto que no va a obtener ningún beneficio terapéutico de su participación en el ensayo clínico, y por eso los ensayos en los que participan, los Fase I, también se conocen como ensayos clínicos sin beneficio terapéutico (13)

Cualquiera que sea el método de reclutamiento los sujetos deben ser incluidos por voluntad propia sin sentirse obligados a formar parte del ensayo clínico ni sufrir ninguna represalia si deciden no participar. Además, sólo podrán ser incluidos si:

- Son capaces de dar el consentimiento informado.
- Han sido ampliamente informados, de manera adecuada y han comprendido correctamente la naturaleza y el propósito del ensayo; los riesgos que el mismo conlleva, bien sean ya conocidos o supuestos; y cualquier inconveniente o discomfort que vayan a experimentar; que pueden dejar de formar parte del ensayo en el momento en que ellos decidan sin necesidad de aportar explicaciones y, también, que el investigador puede excluirles a ellos si no siguen el protocolo o si considera que su salud está en riesgo. (13)

En los dos puntos anteriores no existe diferencia entre los voluntarios sanos y cualquier otro participante en ensayo, sin embargo, esta condición de no enfermos y de no posibilidad de obtención de un beneficio terapéutico, permite a través de la legislación de algunos países que sean compensados económicamente, lo que en ocasiones puede empujarles a su participación en estos estudios. Además, su participación en los ensayos de Fase I, primera administración en humanos, lleva aparejado un riesgo muy difícil de predecir lo que les hace candidatos óptimos para las Unidades de Ensayos Clínicos.

La participación de los voluntarios sanos en ensayos de Fase I en Unidades de Ensayos Clínicos está muy regulada:

Todas las unidades de ensayos clínicos en fases tempranas tienen que tener archivos de los sujetos que hayan participado para evitar una sobreexposición en este tipo de ensayos. El número de ensayos que una persona puede realizar en un período de 12 meses dependerá del tipo de fármaco a estudio y de la vida media del mismo, así como de sus rutas de administración. (11)

También depende de la frecuencia y la duración de la exposición al fármaco en cuestión, de los procedimientos en que participe el sujeto y del total del volumen de sangre extraído del voluntario. (11)

Los voluntarios sanos no pueden participar en más de un ensayo clínico a la vez ni recibir más de 10 mS de radioactividad en un período de 12 meses. En general, los sujetos a estudio no deben recibir de manera sistemática dosis de fármaco en períodos menores a 3 meses. (11)

Los voluntarios sanos que vayan a participar en el ensayo clínico tienen que proporcionar un documento de identidad antes de formar parte del ensayo. También deben ser observados cuidadosamente y someterse a los siguientes procedimientos (11):

- Asesoramiento adecuado al sujeto por parte de las Unidades de ensayos.
- Debe permitir el Contacto con su médico de Atención Primaria, para verificar su estado de salud
- En aquellas unidades que dispongan de un registro de sus ensayos, permitiendo tomar evidencia fotográfica de su apariencia de tal forma que pueda consultarse posteriormente si fuera necesario.
- Exploración adecuadamente buscando signos de ensayos previos como marcas de pinchazos. Analítica completa para evaluación.
- En algunos países como Reino Unido, existen registros centrales de voluntarios (TOPS: The Overvolunteering Prevention System - sistema de prevención de sobrevoluntariado) utilizados por muchas unidades de fase 1 en Reino Unido.

Una vez incluido el voluntario sano en el registro, los criterios de inclusión marcados en el protocolo de ensayo clínico permiten definir el perfil del sujeto que se quiere admitir en el estudio. Generalmente corresponden a características clínicas, demográficas y de ubicación geográfica y temporal. Estos criterios permiten definir la población de la cual se podrá extraer la muestra que será estudiada.

Los criterios de exclusión, por su parte, son las características que obligan a excluir del estudio a los sujetos, aunque cumplieran los criterios de inclusión. Las principales razones para esto son de tipo médico, ético y de conveniencia.

Si los criterios de inclusión han definido la población de la cual se puede extraer la muestra, los criterios de exclusión definen la población a la cual se podrá extrapolar los resultados del estudio, puesto que la definen más precisamente.

A continuación, se recogen los Criterios de selección más comúnmente utilizados para voluntarios sanos en los ensayos clínicos de fase I. (11)

Criterios de inclusión
Sexo: varones o varones y mujeres. Mujeres excluidas en los primeros estudios en humanos
Edad: de 18 a 30-45 años
Peso: 10% del peso ideal
Índice de masa corporal (peso/talla ²): 20-28
Historia clínica: ausencia de enfermedad
Exploración física normal
Electrocardiograma sin alteraciones
Análisis (hematología, bioquímica y orina) sin alteraciones
Drogas de abuso y serología VHB, VHC y VIH negativos

Capacidad para comprender la información sobre el ensayo
Consentimiento informado por escrito

Criterios de exclusión
Antecedentes de enfermedad
Antecedentes de alergias medicamentosas
Antecedentes de reacciones adversas a fármacos similares
Tratamiento farmacológico actual o reciente
Fumadores
Abuso de alcohol o drogas
Participación en otro ensayo clínico en los 3 meses previos
Donación de sangre en los 3 meses previos
Dificultad para colaborar
Cualquier condición que pudiera suponer un aumento del riesgo o dificultar la interpretación de los resultados.

Poblaciones especiales

A continuación, presentamos otras poblaciones especialmente vulnerables y que requieren especial atención desde el punto de vista de garantizar su seguridad dentro de estos estudios.

- **Mujeres:** Durante mucho tiempo, los estudios clínicos sobre enfermedades y trastornos que afectan tanto a hombres como a mujeres se hacían casi exclusivamente con poblaciones de hombres. Una de las razones era la suposición de que las diferencias entre la salud de los hombres y las mujeres se limitan, a grandes rasgos, a sus órganos reproductivos. Otro motivo importante era proteger a los fetos. (14) (13)

Aunque aún es un tema que genera controversia en la actualidad se tiende a incluir a un mayor número de mujeres en los ensayos clínicos; esto es así porque a finales de los 90 la comunidad científica tomó conciencia de que, en realidad, diversas enfermedades se manifiestan de forma distinta en cada sexo y del mismo modo, los fármacos también actúan de forma distinta en hombres y mujeres. (14) (13)

Una mujer en edad fértil podrá participar en un ensayo clínico solo si: (14) (13)

- Los estudios sobre toxicidad se han completado y los resultados no contraindican la participación de la mujer en el ensayo clínico.
- Si no está embarazada, de acuerdo con su historia menstrual y un test de embarazo.
- Si no está planificando quedarse embarazada durante el ensayo o durante un período de tiempo después del mismo.
- Conoce los posibles riesgos a los que se expone.

Las mujeres que estén tomando anticonceptivos orales podrían ser excluidas del ensayo por interacciones farmacológicas o bien tendrían que utilizar un método de anticoncepción distinto hasta que dichas interacciones queden formalmente excluidas. (14) (13)

- **Ancianos:** La discriminación del anciano en la atención sanitaria es un tema controvertido. El acceso a recursos diagnósticos y terapéuticos novedosos en edades avanzadas exige una valoración cuidadosa sobre aspectos médicos y éticos desde el primer contacto con el paciente. (15)

Solemos argumentar que la discriminación negativa, vulnera el principio ético de la justicia. Sin embargo, los principios éticos de autonomía, no maleficencia y beneficencia tampoco se respetan cuando se discrimina por razones de edad avanzada. (15)

Lo cierto es que vivimos en una sociedad donde cada vez hay más ancianos (mayores de 65 años) y más ancianos de edad avanzada (más de 80 años). Los cuales tienen más enfermedades y toman un mayor número de fármacos tanto prescritos como no prescritos. También tienen más reacciones adversas y otras enfermedades concomitantes.

En general, los ensayos clínicos en ancianos están justificados si el fármaco a estudio está diseñado para su uso en población anciana, y especialmente si sus efectos y su metabolismo son diferentes de aquellos que se prueban en adultos jóvenes. (13)

- **Niños y adolescentes:** En los últimos años se ha dado la paradoja de que entender a los niños como grupo vulnerable ha hecho que se cree una tendencia a exagerar los límites éticos y, en consecuencia, crear una relativa situación de desamparo en la práctica clínica pediátrica. (13)

Los niños no son adultos pequeños y necesitan ensayos clínicos específicos que respondan a sus necesidades y que no se pueden llevar a cabo en adultos.

El dolor, el miedo o la ansiedad por separación de sus padres también han de tenerse en cuenta y ser minimizados tanto como se puedan cuando éstas sean inevitables. (16)

Sólo podrá realizarse un ensayo clínico en menores si, además de las condiciones establecidas para adultos recogidas en el Real Decreto 1090/2015, de 4 de

diciembre, se cumplen todas las que se enumeran en el artículo 32 del Reglamento (UE) nº536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de abril de 2014. (6)

Además, el Comité de Ética de investigación con medicamentos que se encargue de evaluar el informe de evaluación de un ensayo clínico con menores debe contar entre sus miembros con expertos en pediatría o haber recabado asesoramiento sobre las cuestiones clínicas, éticas y psicosociales en el ámbito de la pediatría. (6)

También será necesario que se haya obtenido el consentimiento informado previo de los padres o representante legal del menor, a quien deberá oírse si, siendo menor de 12 años, tuviera suficiente juicio. Cuando las condiciones del sujeto lo permitan y, en todo caso, cuando el menor tenga doce años o más, deberá prestar además su consentimiento para participar en el ensayo. (6)

En España, todo esto está amparado bajo el Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de Investigación con medicamentos y el Registro Español de los Estudios Clínicos. (6)

Un informe reciente de mayo de 2017 llevado a cabo por miembros de la European Network of Paediatric Research at the EMA (Enpr-EMA), una red de búsqueda de investigadores y centros expertos en investigación en niños, pone de manifiesto la importancia de la interacción y colaboración de todas las partes implicadas en el desarrollo de un ensayo clínico en menores, incluyendo a las Unidades de ensayos clínicos y a la industria farmacéutica para asegurar la calidad del mismo. Enfatizando en la necesidad de una globalización y entendimiento entre la Unión Europea y los Estados Unidos para el avance en la búsqueda pediátrica de nuevos y mejores tratamientos. (17)

- **Otras Poblaciones vulnerables:** se trata de poblaciones con características específicas que merecen una mención especial:
 - Estudiantes o empleados de la institución encargada de realizar el ensayo clínico. Estos sujetos podrían sentirse vulnerables a presiones de terceros que puedan, de alguna forma, influenciar sus carreras. En caso de participar en el ensayo deberán ser tratados como cualquier otro sujeto ajeno a la institución, sin que su trabajo influya sobre el ensayo. (6)
 - Pacientes/enfermos (no voluntarios sanos) que participan en la fase 1 de un ensayo clínico como sujetos que se encuentran bien pero que tienen una enfermedad crónica (como diabetes mellitus tipo 2 o asma) pueden recibir una dosis única o un número corto de dosis del fármaco a estudio del cual no se beneficiaran terapéuticamente (pero no pueden ser entendidos como voluntarios sanos por su patología de base). Esos ensayos, especialmente si suponen un desafío terapéutico, puede ayudar a decidir si proceder o no con otros con un número mayor de pacientes, que quizá si obtendrían un beneficio terapéutico. (6)

Agentes citotóxicos en desarrollo para el tratamiento del cáncer solo pueden ser probados en pacientes con cáncer (nunca en voluntarios sanos) (6)

- Personas con la capacidad modificada para dar su consentimiento. Solo podrá realizarse un ensayo clínico en adultos que no estén en condiciones de dar su consentimiento informado y que no lo hayan dado, ni se hayan negado a darlo, con anterioridad al comienzo de la ausencia de capacidad, cuando, además de lo indicado en el Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, se cumplan todas las condiciones enumeradas en el artículo 31 del Reglamento (UE) n.º 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de abril de 2014. (6) (18).

Además, el protocolo debe ser aprobado por un Comité de ética que cuente con expertos en la enfermedad en cuestión o que haya recabado asesoramiento de este tipo de expertos sobre las cuestiones clínicas, éticas y psicosociales en el ámbito de la enfermedad y del grupo de pacientes afectados. (6)

Por último, será necesario que se haya obtenido el consentimiento informado previo del representante legal de la persona participante en un ensayo clínico o el consentimiento de la persona vinculada a ella por razones familiares o de hecho, según proceda. (6)

En España, todo esto está amparado bajo el Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de Investigación con medicamentos y el Registro Español de los Estudios Clínicos.

Capítulo 3: Las Unidades de Ensayos Clínicos

El ensayo clínico debe estar diseñado para reducir al mínimo posible el dolor, la incomodidad, y cualquier otro riesgo previsible en relación con la enfermedad y edad o grado de desarrollo del sujeto ; tanto el umbral de riesgo como el grado de incomodidad deben ser definidos de forma específica y monitorizados durante el ensayo, especialmente cuando los sujetos del ensayo sean menores, adultos incapaces o constituyan una población especialmente vulnerable en razón de su situación económica, médica o social. (18)

Pero, además, el compromiso con la realización en tiempo y forma de todos los procedimientos establecidos en el Protocolo autorizado, debe ser claro. El no cumplimiento de la ejecución de estos procedimientos o su realización fuera de lo previsto motivarán desviaciones de protocolo que podrán condicionar la seguridad del sujeto implicado y la falta de calidad de los resultados. Estas desviaciones si son mayores son de comunicación obligada a la Agencia Española del Medicamento y al Comité de ética de Investigación con medicamentos. (18)

De todas estas necesidades (garantizar la seguridad y la calidad en la ejecución de los procedimientos) surge la creación de las Unidades de Ensayos Clínicos.

Qué es una Unidad de Ensayos Clínicos

De forma somera podemos decir que una Unidad de Ensayos Clínicos es aquella que está preparada de manera específica para diseñar, conducir, analizar y publicar ensayos clínicos (y otros estudios bien diseñados). Apoya el desarrollo de estudios de intervención sobre pacientes de alta complejidad, y específicamente Ensayos Clínicos en fases I, II y III de investigadores que requieran de estos servicios. (4)

Tiene la capacidad de proporcionar al ensayo expertos en estadística, epidemiólogos y otros consejeros metodológicos que coordinen el diseño del mismo para que éste se realice con éxito. (5) Así como un equipo médico debidamente formado y personal de enfermería, etc. que se encarguen del estudio detallado de la historia clínica del paciente, la administración de los fármacos y su control, la realización de las pruebas diagnósticas necesarias y todo ello en un marco de vigilancia y seguridad para el paciente/voluntario sano. Y, por supuesto, procurándole el mayor confort posible.

Para todo ello se requieren infraestructuras y equipamientos propios que lo hagan posible.

Las funciones principales que realiza una Unidad de Ensayos Clínicos son: (19)

- **Identificar correctamente las variables a estudio** para realizar el diseño adecuado.
- **Reseñas sistemáticas** del ensayo (cuando proceda).
- **Comunicación con diferentes disciplinas** para cubrir todos los aspectos en relación con el ensayo (ejemplo: calidad de vida, recursos económicos, investigación traslacional).

- **Desarrollo de sub-estudios.**
- **Realizar el presupuesto del ensayo** y seleccionar el personal necesario para desarrollarlo y gestionarlo.
- **Comunicación con las redes de investigación clínica** en búsqueda de la viabilidad del proyecto y sus puntos de interés.
- Llevar a cabo el **examen de disposiciones reglamentarias** y las cuestiones de gobierno.
- **Negociar con colaboradores internacionales**, si procede.
- **Negociar con la industria farmacéutica**, si procede. Para la financiación de los ensayos.
- **Enlazar diferentes centros** interesados en cooperar para llevar a cabo su iniciación o el mantenimiento de los ya existentes. Mantener una buena relación con todo ellos y entre ellos.
- **Obtener permisos necesarios** para el desarrollo del ensayo (cuales)
- **Coordinación con otros centros médicos** para que lleven a cabo el reclutamiento de potenciales voluntarios/pacientes para participar en el ensayo.
- **Ejecución de ensayos clínicos**
- **Ser la sede central de los documentos esenciales del ensayo:** datos de los pacientes, datos técnicos, datos de otros centros que participan en el ensayo, permisos de gobierno, etc.
- **Seguimiento y supervisión** de los datos obtenidos en el ensayo.
- **Examen provisional durante el desarrollo y análisis final del ensayo.**
- Realizar los informes y las publicaciones pertinentes.

En concreto en la ejecución del propio ensayo, una Unidad de Ensayos Clínicos está preparada para el ingreso de pacientes o voluntarios sanos y en ella se puede llevar a cabo: (19)

- **Ensayos clínicos en fase I:** estudios de primera administración de fármacos en humanos, estudios farmacocinéticos (PK) y farmacodinámicos (PD), estudios de interacción con fármacos o alimentos, estudios de evaluación de marcadores biológicos y estudios farmacogenéticos, estudios de seguridad y bioequivalencia.
- **Ensayos clínicos en fase II y III**

Desarrollando las siguientes tareas (19):

- **Gestión de la agenda del paciente:** realización de visitas del estudio en colaboración con investigadores de cualquier servicio del hospital. Ingreso para realización de exploraciones, pruebas concretas en la misma unidad (electrocardiogramas, espirometrías...), y extracciones de sangre descritas en el protocolo de estudio. Control y monitorización directa del paciente durante su estancia en la Unidad.
- **Gestión de muestras:** preparación y envío de las mismas a laboratorios externos, si procede.
- **Gestión de pruebas:** coordinación con otros servicios del hospital para la realización en plazo de las pruebas marcadas por protocolo y disponibles en un

hospital de tercer nivel (Tomografía Axial Computarizada, Resonancia Electromagnética, Ecografías, Gammagrafías, etc.).

- **Gestión de documentación:** mantenimiento y actualización del archivo del ensayo, acceso a documentos fuente, preparación de historia dirigida ajustada a las visitas y requisitos marcados en protocolo.
- **Gestión y administración de la medicación en investigación.**
- **Actividades de farmacovigilancia:** evaluación de acontecimientos adversos graves y notificación según normativa si procede.
- **Soporte en auditorías e inspecciones.**
- **Monitorización de los ensayos clínicos.**

Las Unidades de Ensayos Clínicos son un puente entre el equipo investigador del ensayo y el Promotor o sus organizaciones delegadas (CRAs), dando apoyo a que la ejecución del ensayo sea impecable respetando los postulados éticos, metodológicos y legales que rigen en la investigación médica.

Infraestructura y equipamiento general de una Unidad de Ensayos Clínicos

Una Unidad de ensayos clínicos bien equipada, desde el punto de vista de seguridad del sujeto participante, se parece bastante a las llamadas Unidades de cuidados intermedios en las UCIs de nuestros hospitales; pero además incorporan otros sistemas para garantizar la calidad de los procedimientos marcados en el protocolo, que no son habituales en las zonas de hospitalización ni de consultas del hospital.

A grandes rasgos (y con particularidades entre ellas) una Unidad de Ensayos Clínicos debe contar entre su infraestructura y equipamiento con: (19)

- **Una consulta médica** con el equipo necesario para un completo examen médico.
- **Salas asistenciales** con asientos reclinables y equipos de monitorización para la tensión arterial, frecuencia cardíaca, electrocardiograma, saturación de oxígeno y temperatura.
- **Habitaciones con camas con** puestos monitorizados con las mismas características que en las salas asistenciales.
- **Laboratorio propio o al menos salas de manejo de muestras** (con centrífuga y congeladores con temperatura monitorizada)
- **Sala de descanso** para los pacientes/voluntarios sanos ingresados.
- **Archivo**, con acceso restringido y carácter temporal durante la realización del ensayo.
- **Medidas de seguridad** para los pacientes/voluntarios sanos ingresados: timbrería en todas las estancias, diseño de las habitaciones con control visual, carro de paradas y desfibrilador. Además, todo el personal deberá estar formado en Reanimación Cardiopulmonar instrumentada.
- **Otras medidas para garantizar el buen desarrollo del estudio:** relojes sincronizados, armarios y neveras de medicación con acceso controlado, congeladores para almacenaje de muestras, control continuo de temperaturas a través de un sistema informático centralizado, bombas de infusión de fármacos, etc.

- **Un sistema de Gestión de pacientes:** historias clínicas y rectas electrónicas, sistema de citación de pacientes y servicio de atención al usuario.
- **Servicio de Hostelería:** lencería y cocina.
- **Sistema de emergencia:** busca de paradas 24 horas al día.

Según las guías abpi británicas, las estancias anteriores deben estar bien definidas, así como los flujos de pacientes y de profesionales dentro de la propia Unidad. Además, las Unidades son muy variopintas, algunas se especializan en patologías concretas y otras son genéricas; algunas se encargan de ensayos en fases y tipos concretos y otras llevan a cabo ensayos de todo tipo y fase. Sus peculiaridades condicionan el equipamiento y las infraestructuras, si bien hay unos estándares mínimos para garantizar de nuevo como ya hemos reflejado anteriormente, la seguridad de los sujetos y la calidad de los procedimientos.

Personal de la Unidad de Ensayos Clínicos

Una unidad de Ensayos clínicos tiene que contar con personal técnico suficiente, con la cualificación y formación adecuadas de acuerdo con la naturaleza y tipos de estudios que se lleven a cabo y que incluya personal médico y de enfermería. (20)

La unidad debe funcionar bajo la dirección de personal médico que será el responsable de que el funcionamiento de la unidad se ajuste a lo que se establecido en sus procedimientos; así por ejemplo en aquellos ensayos con especial riesgo la presencia del personal médico deberá ser continuada. (17)

La guía de acreditación de unidades de la Comunidad de Madrid establece que los estudios que se lleven a cabo en las unidades deberán estar dirigidos o bajo la supervisión de médicos especialistas en farmacología clínica o médicos u otros profesionales sanitarios con dos años de experiencia, como mínimo, en las áreas y/o tipos de estudios que se lleven a cabo. Además, señalan que se designará a una persona como responsable del archivo de la documentación y de los datos relacionados con los estudios realizados en la unidad. Esta guía señala la necesidad de contar con una persona cualificada que se encargue de garantía de calidad, con el objetivo de que los ensayos clínicos que se llevan a cabo se realicen de acuerdo con el protocolo establecido y cumpliendo las normas de buena práctica clínica y la legislación vigente.

Como norma general, aquellas Unidades que trabajan bajo sistemas de calidad cuentan con la descripción actualizada del puesto de trabajo de cada una de las personas de la unidad.

El personal sanitario debe recibir formación inicial y continuada, especialmente en técnicas de emergencia y de resucitación, de acuerdo con las responsabilidades y funciones que tenga asignadas.

Esta formación debe incluir la participación en la revisión de los procedimientos establecidos en la unidad.

Todo el personal sanitario debe tener formación sobre las normas de buena práctica clínica vigentes, la legislación vigente aplicable en materia de ensayos clínicos y la versión actualizada de la Declaración de Helsinki, adecuada a sus responsabilidades.

Acreditaciones en las Unidades de Ensayos Clínicos

Como ya se hizo referencia en la introducción, las Unidades de Ensayos clínicos en el Reino Unido, para poder funcionar deben ser previamente evaluadas y acreditadas por el UK Clinical Research Collaboration (UKCRC), organismo establecido en 2004, con el objetivo de rediseñar el entorno de la investigación clínica en este país. Aunque la bibliografía en torno a la metodología, la legislación y la ética del ensayo clínico es muy abundante en el entorno europeo, sin embargo, es escasa aquella referente a como crear una unidad de ensayos, sus requerimientos, sus procedimientos normalizados de trabajo, o su posible acreditación, con la excepción de la que procede de Reino Unido. (5)

En Reino Unido, tras ser evaluadas pueden recibir estatus de acreditación provisional o completo. Todas las Unidades autorizadas deben aportar evidencia de que su trabajo es de alta calidad demostrando: -experiencia en la coordinación de ensayos multicéntricos aleatorizados y controlados, -la presencia de una plantilla experta en el desarrollo y ejecución de ensayos, - la presencia de sistemas de calidad robustos, así como procesos que cumplen con la legislación y la regulación, y -evidencia de la viabilidad a largo plazo. Todo lo anterior demuestra un sistema robusto, comprometido con la investigación, la seguridad de los pacientes, y la calidad, pero este sistema no es necesariamente replicable en el resto del mundo, aunque se considere probablemente el mejor del mundo. (5)

En España, no hay una normativa común para acreditar/certificar las Unidades de Ensayos Clínicos y la toma de decisiones a este respecto descansa en las Comunidades Autónomas. Algunas como Madrid, obligan a que estas Unidades se certifiquen y les exigen un equipamiento mínimo y disponer de unos Procedimientos normalizados de trabajo mínimos; pero la mayoría de las Comunidades no exigen acreditación. En ocasiones son las propias Unidades las que han elegido el camino de la calidad certificándose a través de algún sistema u organismo internacional como por ejemplo la ISO 9001. (21) (22)

Para solicitar una certificación inicial en la Comunidad de Madrid, la Unidad de Ensayos Clínicos deberá presentar (23):

- Organigrama de la Unidad: identificación de responsabilidades y descripción de puestos de trabajo
- Registros de cualificación y formación del personal
- Plano instalaciones
- Relación detallada del equipamiento de la unidad
- Listado de Procedimientos Normalizados de Trabajo (PNT)

En relación con los Procedimientos Normalizados de Trabajo, la Normativa de la Comunidad de Madrid exige como mínimo, procedimientos para las siguientes actividades (22):

- Provisión de primeros auxilios en aquellas situaciones de emergencia más probables, como pueden ser paro cardíaco, choque anafiláctico, hipotensión.
- Provisión de ayuda adicional y transferencia de los sujetos al hospital.
- Provisión de cobertura médica adecuada a los sujetos durante el tiempo que permanezcan en el estudio.
- Traslado de los sujetos a los servicios de urgencias e información mínima necesaria que debe facilitarse al personal de urgencias sobre la participación de los sujetos en el ensayo clínico.
- Comunicación con el personal médico responsable del sujeto de cualquier episodio relevante que se produzca e información mínima necesaria a dicho personal sobre la participación del sujeto en el ensayo clínico.
- Localización y contacto de los sujetos con el personal médico responsable del estudio fuera del horario de trabajo, para resolver problemas que puedan surgir.
- Comunicación de las reacciones y los acontecimientos adversos al promotor, al comité ético y a la Administración sanitaria.
- Uso, mantenimiento y, si procede, verificación y calibración de los aparatos y equipos de que disponga la unidad.
- Gestión de la medicación en investigación clínica y de los otros medicamentos disponibles en la unidad.
- Gestión y archivo de la documentación generada por el estudio para asegurar que se mantiene su integridad y la confidencialidad de la información.
- Sistema de garantía de calidad establecido en la unidad. – Gestión de residuos y lavado de materiales
- Acuerdos con otros servicios o unidades del hospital para técnicas que requiera el ensayo clínico
- Formación del personal de la unidad en técnicas de reanimación
- Reclutamiento de voluntarios. Procedimientos. Gestión de la participación de sujetos
- Requisitos mínimos de permanencia obligada de personal en la unidad durante el ensayo
- Gestión del Personal

Trabajar bajo Procedimientos normalizados de trabajo estandariza la actividad y minimiza los errores, además facilita la detección de desviaciones en los procesos. Su revisión periódica permite la mejora continua.

Situación actual de Unidades de Ensayos Clínicos en España

El Proyecto Best es un proyecto estratégico impulsado por la industria farmacéutica y en el que se integran todos los *stakeholders* públicos y privados para crear una plataforma de excelencia en investigación clínica de medicamentos en España. Actualmente en España existen 37 unidades de investigación clínica en fases tempranas que se encuentran integradas dentro de este proyecto. (24)

Algunas de estas unidades únicamente realizan estudios clínicos encaminados al desarrollo de nuevos agentes antitumorales, otras desarrollan ensayos clínicos en fase I en voluntarios sanos/pacientes y otras tanto en fase I como en fase II. (24)

Dichas unidades que se citan a continuación han sido extraídas del proyecto BEST (ordenada por Comunidades Autónomas más centro nacional) (24):



Distribución geográfica de las Unidades en España

1. Unidades de Fases Tempranas Abreviatura CA Unidad de Ensayos Clínicos Fase I y II (Hospital General. Hospitales U. Virgen Macarena - Virgen del Rocío) MACA-ROCÍO **Andalucía**
2. Unidad de Fase I Hospitales Universitarios Regional y Virgen de la Victoria V. VICTORIA **Andalucía**
3. Unidad de Investigación Clínica - Hospital Universitario Reina Sofía R. SOFÍA **Andalucía**
4. Unidad de Ensayos Clínicos - Hospital Universitario Virgen de las Nieves V. NIEVES **Andalucía**
5. Unidad de Ensayos Clínicos Valdecilla. HUM VALDECILLA **Cantabria**
6. CIM-Sant Pau (Centre d'Investigació del Medicament) CIM-S. PAU **Cataluña**
7. Programa de Desarrollo de Ensayos Clínicos. Instituto Catalán de Oncología ICO **Cataluña**
8. Unidad de Ensayos Clínicos (Hospital Universitario de Bellvitge) BELLVITGE **Cataluña**
9. UPIG Unidad de Fase I - Hospital Universitari Germans Trias i Pujol G. TRIAS **Cataluña**
10. Unidad de Ensayos Clínicos Sant Joan de Déu S. JOAN DEU **Cataluña**

11. Unidad de Investigación Clínica del Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques (IMIM) **Cataluña**
12. Unidad de Investigación de Nuevas Terapias. Inther Unit. Hospital Clínic de Barcelona CLÍNICA **Cataluña**
13. Unidad de Ensayos Clínicos Fase I de Oncología Médica del Hospital Vall D'Hebron V. HEBRON **Cataluña**
14. Unidad de Ensayos Clínicos de Alicante (UECA) UEC ALICANTE **C. Valenciana**
15. Unidad de Ensayos Clínicos Fase I de Hematología y Oncología Médica de INCLIVA INCLIVA **C. Valenciana**
16. Unidad de Investigación Clínica del Consorcio Hospital General Universitario de Valencia HGU VALENCIA **C. Valenciana**
17. UICAB- Instituto de Investigación Sanitaria La Fe UICAB-LA FE **C. Valenciana**
18. Unidad de Fase I Instituto Valenciano de Oncología IVO IVO CICAB **C. Valenciana**
19. Centro de Investigación Clínica del Área de Salud de Badajoz CICAB **Extremadura**
20. Unidades de Fases Tempranas Abreviatura CA Unidad de Ensayos Clínicos - Hospital Clínico Universitario de Santiago HCU SANTIAGO **Galicia**
21. Unidad de Fase I Servicio de Oncología Médica. Complejo Hospitalario Universitario A Coruña HU CORUÑA **Galicia**
22. Centro de Investigación Clínica del Anciano CICA. Hospital Universitario de Getafe CICA GETAFE **Madrid**
23. Unidad de Ensayos Clínicos Facultad de Medicina Universidad Autónoma de Madrid UAM **Madrid**
24. Unidad de Ensayos Clínicos del Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla G. ULLA **Madrid**
25. Unidad de Ensayos Clínicos del Hospital Universitario de La Princesa UECHUP LA PRINCESA **Madrid**
26. Unidad de Estudios de Farmacología Clínica del Hospital Clínico San Carlos CLÍNICO **Madrid**
27. Unidad de Investigación Farmacológica. Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda P. HIERRO **Madrid**
28. Unidad de Estudios de Medicamentos en Fase Temprana ONCO-FI. HUPH Majadahonda ONCO-P.HIERRO **Madrid**
29. Unidad de Estudios Clínicos en Fase Temprana en Oncología - UFTO. Hospital Universitario 12 de Octubre HU 12 OCTUBRE **Madrid**
30. Unidad de Ensayos Clínicos. Hospital Ramón y Cajal R. Y CAJAL **Madrid**
31. Unidad Central de Investigación Clínica y Ensayos Clínicos. Hospital Universitario La Paz LA PAZ **Madrid**
32. Unidad de Ensayos START Madrid - CIOCC. Hospital HM Universitario Sanchinarro HM-START **Madrid**
33. Unidad de Fase I Oncología FJD-START. Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz FJD-START **Madrid**
34. Unidad de Investigación Clínica y Traslacional de Oncología Médica. HGU Gregorio Marañón G. MARAÑÓN **Madrid**
35. Unidad de Investigación Clínica - Clínica Universidad de Navarra CUN CU NAVARRA **Navarra**
36. Unidad de Ensayos Clínicos IIS Bioaraba. Hospital Universitario de Araba HU ARABA **País Vasco**

37. Unidad de Terapias Avanzadas - Onkologikoa Donostia ONKOLOGIKOA **País Vasco**

38. net GEICAM Grupo de Investigación netGEICAM **Nacional**

El proyecto BEST es un escaparate para aquellos Promotores que quieren llevar a cabo la ejecución de un ensayo clínico en uno o más centros; les da información inicialmente de cómo es su infraestructura, su personal, pero también del tipo de actividad y experiencia que desarrolla y posee cada una. (24)

Entre los ítems considerados en la descripción general se encuentran (24):

- **Titularidad:** sólo 5 son de titularidad privada, 1 es de público-privada, 1 no especificada y 30 son de titularidad pública.
- **Pacientes:** todas tratan con pacientes y la mayoría también con voluntarios sanos.
- **Inicio de actividades:** la primera comenzó en el año 1982 (IMIM en Barcelona) y la última en emprender su actividad ha sido la Unidad de Ensayos Clínicos del Hospital Universitario de Santiago en 2015.
- **Superficie útil:** de las Unidades suma 15.144 m², un promedio de 445 m² de superficie útil por Unidad.
- **Número de camas:** 268 camas, con un promedio de 7 camas por Unidad.
- **Personal:** el número total de personas dedicadas a la realización de los ensayos clínicos en las Unidades suma 684 personas (teniendo en cuenta que hay Unidades que no aportan datos a este respecto).
- **Número de ensayos clínicos:** de 2009 a 2014 sumaba un total de 2.818 ensayos (cada Unidad un promedio de 13 por año).
- **Promotores:** 78% fueron multinacionales mientras que solo un 22% fueron promotores españoles.

El proyecto también aporta información sobre otros apartados como (24):

- **Acreditaciones y auditorías:** hace referencia a las acreditaciones que la Unidad ha obtenido por parte de su comunidad autónoma o cualquier otro organismo local, estatal o internacional dentro de los últimos 3 años; las auditorías de las que la Unidad ha sido objeto por parte de alguna agencia reguladora durante los últimos 3 años; las auditorías que la Unidad ha sido objeto por parte de algún promotor durante los últimos 3 años; auditorías internas que se realizan en la Unidad por año y si la Unidad emplea sus propios Procedimientos Normalizados de Trabajo (PNTs) así como si estos están disponibles para el Promotor.
- **Instalaciones:** cada Unidad deberá especificar su superficie útil, el número de camas, número de ensayos simultáneos, el número de sillones o butacas de que dispone y si cuenta con carro de emergencia.
- **Servicios:** fundamentalmente cada Unidad deberá especificar si dispone de laboratorio central propio, departamento de bioanálisis, sistema de genotipado y fenotipado, departamento de Biometría y Estadística, Drug Accountability (si la Unidad utiliza de forma habitual hojas de control de recepción, preparación y dispensación de medicación), departamento de análisis farmacocinético, departamento de Medical Writing, departamento de Garantía de Calidad,

departamento de Project Management, sala de almacén y preparación médica y archivo propio.

- **Sujetos en el ensayo clínico:** tipo de poblaciones a las que tiene acceso la Unidad; dentro de aquellos que realizan ensayos oncológicos especificar qué tipo de tumores maneja la Unidad (sólidos, hematológicos o ambos) y si sólo trata pacientes adultos o también pediátricos; si la Unidad dispone de despachos de Screening separados del área de ingreso y si la Unidad dispone de una base de datos de voluntarios.
- **Evaluación farmacodinámica/farmacocinética:** se recoge el número de aparatos para la toma de la tensión arterial con los que cuenta la Unidad, el número de pulsioxímetros, el número de aparatos de Electrocardiogramas con 12 derivaciones, si la Unidad tiene experiencia en la evaluación del intervalo QT, si la Unidad dispone de pruebas de evaluación de los efectos de los fármacos sobre el Sistema Nervioso Central, si la Unidad tiene experiencia en análisis poblacional y modelización PK/PD, incluyendo la realización de informes y si la Unidad tiene experiencia en la captura electrónica de datos.
- **Experiencia y anexos:** donde la Unidad certifica mediante bibliografía y documentación su experiencia, acreditaciones, etc.

En aquellas Unidades que han elegido el sistema ISO para certificarse, la descripción de su proceso general, la ejecución del ensayo clínico puede conllevar la inclusión de alguno o de todos los anteriores PNT, pero además incorporan un sistema de evaluación del proceso mediante indicadores de medida de la calidad y análisis de la matriz de riesgos, así como un sistema de mejora continua por objetivos.

En la actualidad, en España, tan solo hay tres unidades certificadas por el sistema ISO 9001:2015:

- la Unidad Central de Investigación Clínica y Ensayos Clínicos del Hospital Universitario La Paz,
- la Unidad de Ensayos Clínicos Valdecilla.

Ambas vinculadas al sistema Público sanitario

- la Unidad de capital privado Teknalia ubicada en el hospital Txagorritxu en Vitoria.

Conclusiones

Las Unidades de Ensayos Clínicos aportan claras ventajas en la ejecución de estos protocolos:

1. Trabajar en un entorno específicamente dedicado a la investigación clínica
2. Disponer de un equipamiento revisado y calibrado anualmente que evita sesgos de medida
3. Ratio personal sanitario/sujeto de ensayo mucho más favorable que en consultas o en hospitalización que facilita la detección y el abordaje de los eventos adversos. Además, este personal, está formado en investigación clínica, BPCs además de su formación médica especializada.
4. Realización de las actividades bajo el paraguas de los PNTs, mejoran la calidad de las actuaciones y permiten detectar errores y controlarlos
5. Las Unidades que tiene implantados sistemas de control de la calidad y de mejora continua obtienen resultados más fiables.

Los ensayos clínicos en fases tempranas, que son los que requieren mayor nivel de complejidad en materia de investigación y permiten el acceso de los pacientes a las nuevas terapias de forma precoz, han registrado un crecimiento sostenido en España en la última década. Entre los factores que han contribuido a este crecimiento se consideran primordiales el elevado nivel científico de los profesionales del Sistema Nacional de Salud, el compromiso por la I+D de la industria farmacéutica establecida en el país y sobre todo la consolidación de las Unidades de fases tempranas.

Los ensayos clínicos en fases tempranas suponen ya el 51,4% del total, frente al 47,5% del periodo 2010-2014 y al 41,5% de 2004-2009, según los últimos datos del Proyecto BEST de excelencia en investigación clínica.

Seguir incrementando la participación en fases tempranas o Nuevos retos como los ensayos clínicos con terapias avanzadas pasarán por la implicación de estas Unidades teniendo en cuenta su complejidad y super-especialización, éste es el camino que llevan los países a la cabeza en la investigación biomédica.

Bibliografía

1. **Demirdjian, Graciela.** scielo.org. [En línea] Arch. argent. pediatr. 2006. Vol. 104 n.1.. http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0325-00752006000100010.
2. **A. Idioate y Á. Idoipe.** Biblioteca Virtual sefh.es. [En línea] [Citado el: 14 de febrero de 2018.] SEFH, Biblioteca virtual. <https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/fhtomo1/cap24.pdf>.
3. **Josep M^a Arigimon Pallás y Jusep Jiménez Villas.** Métodos de Investigación Clínica y Epidemiológica. 4. 3, pág. 15.
4. **Barcelona, Universidad de.** [En línea] [Citado el: 14 de febrero de 2018.] <http://www.ub.edu/legmh/ereensay.htm>.
5. **Leeds, University of.** UKCRC Registered Clinics Trial UnitsCTU Role & Services. [En línea] [Citado el: 10 de febrero de 2018.] UKCRC CTU Network. <http://www.ukcrc-ctu.org.uk/?page=CTURole>.
6. **BOE.** Real Decreto 1090/2015. De 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos. 24 de diciembre de 2015. Núm. 307. Sec. I. Pág. 121923. Sec. I. Pág. 121926. Sec. I. Pág. 121931, 12932 y 12933.
7. **Durán Quintana y José Antonio.** *Investigación en Terapéutica clínica: Ensayos clínicos con medicamentos.* s.l. : Educ. méd., 2009.
8. **María Eugenia Jiménez Corona y Aída Jiménez Corona.** Epidemiología y Estadística en Salud Pública. s.l. : Mc-Graw Hill Medical, 10.
9. **CONSORT.** *Transparent reporting of trials.* [En línea] 2010. <http://www.consort-statement.org/>.
10. **Juan Manuel Lozano y Rodolfo José Dennis.** Epidemiología Clínica. Investigación clínica aplicada. Bogotá : Editorial Médica Panamericana, 2004, 13, pág. 242.
11. **ABPI.** Guidelines for phase 1 clinical trial. 2012. págs. 15, 16 18, 19, 20.
12. **Dr, Aquilino Polaino-Lorente y A, Brugarolas Masllorens.** Manual de Bioética General. 1. s.l. : Rialp España, 1994, págs. 311, 312.
13. **Gabaldón, Sabel.** Butlletí del Comitè de Bioètica de Catalunya. [En línea] abril de 2012. http://146.219.25.61/butlletins/public/media/upload/noticies_newsletter/files/Investigaci%C3%B3n%20en%20ni%C3%B1os%20y%20adolescentes_f1a222a25b3bae2a4f134c5808cbb38e1280.pdf.
14. **CORDIS.** *Servicio de Información Comunitario sobre Investigación y Desarrollo.* [En línea] https://cordis.europa.eu/news/rcn/27270_es.html.
15. **Alhambra, M^a Angeles García.** Discriminación diagnóstica y terapéutica en los muy ancianos en la práctica clínica diaria. [ed.] Revista Española de Geriátrica y Gerontología. 2012, Vol. 47, págs. 3, 4.
16. **europa.eu.** [En línea] agosto de 2016. https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/clinicaltrials/2016_06_pc_guidelines/gl_1_consult.pdf.
17. **Mark Turner y Irmgard Eichler.** [En línea] mayo de 2017. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2017/07/WC500231884.pdf.

18. **Europeo, Reglamento.** N°536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo del 16 de abril de 2014 sobre los ensayos clínicos de medicamentos de uso humano, y por el que se deroga la Directiva 2000/20/CE.

19. **IDIVAL.** [En línea] VALDECILLA, 13 de octubre de 2015. [Citado el: 20 de abril de 2018.] <https://www.idival.org/es/Portals/0/Documentos/UnidadEC/CARTERA%20DE%20SERVICIOS%20UEC.pdf?ver=2016-03-14-174718-850>.

20. **Navarra, Clínica Universidad de.** *Unidad Central de Ensayos Clínicos. Clínica Central de Navarra.* [En línea] 2015. Disponible en: <https://www.cun.es/investigacion/unidad-central-ensayos-clinicos>.

21. **AENOR.** *Certificación de sistemas de gestión de la calidad ISO 9001.* [En línea] 2016. http://www.aenor.es/aenor/certificacion/calidad/calidad_9001.asp#.WwvXOYiFM2w.

22. **madrid.org.** Requisitos técnicosanitarios de las unidades donde se llevan a cabo ensayos clínicos en fase temprana con medicamentos en la Comunidad de Madrid. [En línea] http://www.madrid.org/cs/Satellite?blobcol=urldata&blobheader=application%2Fpdf&blobheadername1=Content-Disposition&blobheadervalue1=filename%3DRequerimientos+FASE_I_Nov.2010+76953.pdf&blobkey=id&blobtable=MungoBlobs&blobwhere=1352921486937&ssbinary=true.

23. **Madrid, Portal de salud de la comunidad de.** Certificación cumplimiento normas Buena Práctica Clínica. Unidades investigación Fase I. [En línea] http://www.madrid.org/cs/Satellite?cid=1354627256025&language=es&pageid=1142688289034&pagename=PortalSalud%2FPTSA_Generico_FA%2FPTSA_pintarGenerico&vest=1142688289034.

24. **BEST, Proyecto.** Guía de Unidades de Investigación Clínica de Fases Tempranas en España. [En línea] octubre de 2015.

25. **Francisco Abad Santos, Esther Martinez Sancho y María Angeles Gálvez Múgica.** El ensayo Clínico en España. Madrid : farmaindustria, 2001, 13, págs. 123, 124.

26. **HM, Fundación.** ¿Qué es la Unidad de ensayos clínicos? [En línea] mayo de 2018. <https://www.fundacionhm.com/lineas-de-investigaci%C3%B3n/unidades/ensayos-clinicos>.

27. **EUPATI.** *Academia Española de Pacientes.* [En línea] febrero de 2018. <https://www.eupati.eu/es/desarrollo-y-ensayos-clinicos/nuevas-estrategias-de-ensayos-clinicos-disenos-de-adaptacion/>.