

La investigación clínica con medicamentos: una oportunidad práctica para el farmacéutico hospitalario

P. M. Santos, M. G. G. Oliveira¹, L. A. Costa, L. Noblat¹

Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Professor Edgard Santos. Universidad Federal de Bahía. Brasil.

*¹Servicio de Farmacia Hospitalaria y Atención Farmacéutica. Facultad de Farmacia.
Universidad Federal de Bahía. Brasil*

Resumen

Objetivo: Describir el campo de acción del farmacéutico en ensayos clínicos con medicamentos

Método: Evaluación no sistemática de la literatura científica disponible a través de bases de datos internacionales consultadas en el periodo del 5 a 31 de mayo de 2005.

Resultados: Se rescataron 36 artículos relacionados con la participación del farmacéutico hospitalario en el desarrollo de ensayos clínicos con medicamentos. Las actividades más comúnmente desarrolladas fueron la dispensación, almacenamiento e inventario. La participación en comités de ética y actividades de coordinación de estudios representa una práctica en expansión.

Conclusiones: La investigación clínica con medicamentos constituye un excelente campo de práctica para el farmacéutico de hospital. Las actividades de control de los medicamentos bajo investigación tales como la dispensación, gestión de los esquemas de aleatorización y el seguimiento de los pacientes son ejemplo de esta actuación. En Brasil este escenario es nuevo pero en franco crecimiento.

Palabras clave: Ensayo clínico. Servicio de farmacia. Medicamento experimental. Farmacia hospitalaria. Farmacéutico.

Summary

Objective: To describe a pharmacist's field of activity in drug-related clinical trials.

Method: A non-systematic assessment of available scientific literature in international databases queried during the period of May 05 to 31, 2005.

Results: In all, 36 papers were obtained regarding the role of hospital pharmacists in the development of drug-related clinical trials. Most common activities included dispensation, storage, and inventory. Participation in ethics committees and study coordination represent an expanding area.

Conclusions: Drug-related clinical research is an excellent practical setting for the hospital pharmacist. Activities related to investigational drug control, including dispensation, randomization scheme management, and patient follow-up, are an example. This is a novel though rapidly expanding scenario in Brazil.

Key words: Clinical trial. Pharmacy service. Investigational drug. Hospital pharmacy. Pharmacist.

Santos PM, Oliveira MGG, Costa LA, Noblat L. La investigación clínica con medicamentos: una oportunidad práctica para el farmacéutico hospitalario. Farm Hosp 2006; 30: 124-129.

Recibido: 15-06-2005
Aceptado: 09-02-2006

Correspondencia: Lúcia Noblat. Rua Quintino de Carvalho, 126, Apto. 204. Jardim Apipema, Salvador. Bahia. Brasil. CEP 40155-280.

INTRODUCCIÓN

El uso de medicamentos para curar, controlar las enfermedades y mejorar la calidad de vida de los pacientes ha aumentado con la disponibilidad de agentes terapéuticos más eficaces y seguros. Diversas investigaciones para el desarrollo de nuevos medicamentos están siendo realizadas en todo el mundo¹, siendo el ensayo clínico el método utilizado en estos estudios.

La aplicación de ensayos clínicos controlados con el objetivo de comprobar la eficacia clínica de una nueva intervención ha sido descrita desde mediados del siglo pasado². Este tipo de diseño de estudios constituye uno de los principales avances científicos entre los métodos de

investigación del siglo XX. Más recientemente, los ensayos clínicos aleatorizados, han sido descritos como el "gold-standard" en la evaluación de cuestiones terapéuticas³.

Un ensayo clínico se define como un estudio experimental prospectivo en el que se evalúa el efecto y el valor de una intervención en humanos⁴. Esta intervención, profiláctica o terapéutica, es generalmente comparada con grupos control, utilizando el principio de aleatorización, el cual se basa en el hecho de que los participantes de un determinado estudio tienen la misma probabilidad de recibir la intervención que va a ser evaluada que la control⁵. Puede referirse también a la administración de medicamentos o a la utilización de técnicas y procedimientos⁶.

Los ensayos clínicos con medicamentos son frecuentemente clasificados en cuatro fases⁷. Thomas C. Jones, en el artículo titulado "Call for a new approach to the process of clinical trials and drug registration"⁸, propone una nueva división de los ensayos clínicos con medicamentos, dividiéndolos en cinco fases. Este nuevo abordaje difiere de la clasificación tradicional ya que considera que la fase IV se inicia durante los años de registro y continúa después de que el producto haya sido comercializado. Según Jones, esta etapa tiene el objetivo de evaluar cuestiones relevantes respecto a su uso, promoviendo así, la experiencia con la utilización del mismo. Por fin, la fase V, es donde se realizan los estudios de farmacovigilancia postcomercialización.

Los hospitales son los principales lugares donde se realizan los ensayos clínicos con medicamentos. Estos centros necesitan seguir procedimientos que garanticen la ejecución adecuada del ensayo, condición crucial para el desarrollo de un proyecto de investigación separando, de este modo, problemas metodológicos y éticos que pueden invalidar los resultados del mismo. La agencia que regula la aprobación de medicamentos en el mercado americano, *Food and Drug Administration* (FDA), encontró algunas deficiencias durante las inspecciones de rutina a hospitales de los EE.UU. que desarrollan ensayos clínicos. En el 50% de los casos la FDA encontró problemas relacionados con el consentimiento informado. Otro gran problema fue el registro inadecuado (27%), la no adhesión al protocolo clínico (27%), y el control inadecuado de los medicamentos bajo investigación (15%)⁹. En Brasil, de momento, no existen registros de estos datos.

La participación del farmacéutico en investigaciones con medicamentos ha sido descrita en EE.UU. y países de Europa desde finales de la década de los setenta. Esta práctica se consolidó por la existencia de guías de investigación y leyes regulatorias en estos países. Los servicios de farmacia son, en su mayoría, un punto de intersección de muchos datos relativos a los medicamentos en investigación¹⁰, donde los farmacéuticos hospitalarios asumen responsabilidad para con el paciente y el hospital, garantizando así el desarrollo de las investigaciones de modo seguro y eficaz¹¹.

En EE.UU. la Sociedad Americana de Farmacéuticos del Sistema de Salud (ASHP) ha publicado guías para la participación de farmacéuticos en ensayos clínicos basándose en regulaciones del FDA. En Brasil, la primera regulación oficial sobre investigación en el área de salud fue la Resolución del *Conselho Nacional de Saúde* (CNS) n.º 01 de 1988. En 1996 y 1997, el CNS publicó una serie de leyes que regularon la investigación clínica, particularmente las resoluciones CNS 196/96 y CNS 251/97 que son las referencias actuales para el desarrollo de los ensayos clínicos en Brasil. Estas resoluciones están fundamentadas en los cuatro pilares de la bioética: beneficencia, no-maleficencia, autonomía y justicia. No obstante, ninguna de estas regulaciones nacionales establece las funciones y responsabilidades del farmacéutico en los ensayos clínicos con medicamentos.

Como profesión, la farmacia tiene entre sus objetivos garantizar el uso seguro y efectivo de todos los medicamentos. El farmacéutico hospitalario es uno de los profesionales responsables de todas las actividades de control del uso de medicamentos en el hospital. Compete al mismo desarrollar el proceso de selección, adquisición, almacenamiento, dispensación, información sobre el medicamento y garantizar su uso racional. Tales actividades pueden ser realizadas en los ensayos clínicos de medicamentos lo que constituye un importante escenario de práctica para el farmacéutico.

Lo que justifica el desarrollo de este trabajo es que este nuevo ambiente de práctica del farmacéutico aún es poco conocido en Brasil lo que lleva a la no existencia de registros sobre su actuación en estudios clínicos con medicamentos. No obstante, algunos servicios de farmacia, entre ellos el del Hospital Universitário Professor Edgard Santos de Bahía, logran desarrollar tales actividades.

El objetivo del presente estudio es describir el campo de actuación del farmacéutico en ensayos clínicos con medicamentos, así como describir las actividades relacionadas con el farmacéutico hospitalario en ensayos clínicos con medicamentos.

MÉTODO

Evaluación no sistemática de la literatura científica disponible a través de bancos de datos internacionales consultadas en el periodo del 5 a 31 de mayo de 2005.

Fuentes de estudio

Las fuentes de estudio utilizadas (donde no había restricciones concernientes a la fecha, idiomas, o de cualquier otro tipo) fueron *Medline*, *Lilacs*, *SciELO*, *Web of Science*, la base de datos de Revisiones Sistemáticas y Metaanálisis del Centro Cochrane y el banco de tesis de la CAPES. Además, se utilizó el portal de periódicos de

la CAPES, el conjunto de artículos científicos de la Facultad de Farmacia de la Universidad Federal de Bahía, así como páginas web de busca en internet como Medscape y Yahoo. También se revisó la bibliografía de todos los artículos encontrados.

De todos los artículos seleccionados fueron tabulados los datos relativos a la participación de los farmacéuticos en ensayos clínicos en Brasil, EE.UU. y Europa, considerando los puntos clave de actuación en el área hospitalaria.

Estrategia de búsqueda

Se utilizaron las siguientes palabras clave en inglés: *clinical trial, research, Investigational services, investigational drug, pharmacy, pharmacist, pharmacy practice, review*; y portugués: *farmacia hospitalar, pesquisa clínica, farmacêutico, ensaio clínico*. La disposición en que fueron utilizadas se adaptó a cada base de datos consultada. Los términos fueron filtrados hasta la actuación del farmacéutico en actividades de investigación clínica con medicamentos (Tabla I). Fueron seleccionados artículos en inglés, español y portugués.

Tabla I. Estrategia de búsqueda

Nº	Términos o combinaciones utilizadas
# 1	<i>Pt ensaio clínico</i>
# 2	<i>Pt clinical trial</i>
# 3	<i>Pt Pharmacist</i>
# 4	<i>#3 and clinical trial</i>
# 5	<i>pharmacist and investigational services</i>
# 6	<i>#5 and review</i>
# 7	<i>Pt investigational drug</i>
# 8	<i>Pharmacist and investigational drug</i>
# 9	<i>#8 and research</i>
# 10	<i>Pharmacy and investigational drug</i>
# 11	<i>Pt pharmacy practice</i>
# 12	<i>Farmacêutico and Pesquisa Clínica</i>
# 13	<i>Farmacêutico and ensaios clínicos</i>
# 14	<i>Farmácia hospitalar and Pesquisa Clínica</i>
# 15	<i>Investigational services.</i>
# 16	<i>Tw pharm and Tw investig</i>
# 17	<i>Tw pharmacist and Tw ivestigational</i>

Nota: Pt: Publication type; Tw: Text words.

Fueron incluidos los artículos científicos nacionales e internacionales que hacen referencia a las actividades del farmacéutico y de los departamentos de farmacia en hospitales que realizaban actividades en ensayos clínicos de nuevos medicamentos. Las fuentes terciarias fueron excluidas de esta revisión.

Fue utilizada una muestra por conveniencia. Todos los estudios identificados se analizaron para su inclusión o rechazo.

El cálculo de frecuencias se realizó utilizando el programa SPSS versión 9.0 para windows.

RESULTADOS

Se rescataron 36 artículos relacionados con la participación del farmacéutico hospitalario en el desarrollo de ensayos clínicos con medicamentos. De estos, 16 fueron seleccionados. Los demás no se ceñían al objetivo del estudio. Con el objetivo de mostrar la evolución temporal del farmacéutico en el área de ensayos clínicos, se exponen los artículos en estricto orden cronológico.

Donehew y cols. evaluaron la participación del farmacéutico como miembro de los comités de ética (CE) en investigación. Concluyeron que los mismos pueden actuar en los CE preservando el respeto a los principios éticos de investigación en humanos, revisando los proyectos de investigación en cuanto al uso seguro y racional de los medicamentos, garantizando el cumplimiento de la ley y las buenas prácticas en el desarrollo del proyecto de investigación¹².

Eriksen y cols. publicaron en 1986 una encuesta sobre la participación de farmacéuticos noruegos en ensayos clínicos con medicamentos¹³. Se realizó un cuestionario a las farmacias comunitarias (288), farmacias de hospital (98), e industria farmacéutica (52). De las farmacias de hospital, el 34% se implicaron en uno o más ensayos clínicos con medicamentos. El 96% de los farmacéuticos hospitalarios consideraron el ensayo clínico una actividad de responsabilidad farmacéutica. Fueron consideradas causas para la no participación en estos estudios: la falta de información sobre el planeamiento y desarrollo de los mismos, la falta de recursos y de formación específica en el área.

Cohen y cols.¹⁴ evaluaron en 1989 farmacias de hospital del estado de Michigan en EE.UU., en relación al cumplimiento de la regulación en estudios clínicos con medicamentos de la ASHP, del FDA y de la *Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations* (JCAHO). De 190 cuestionarios fueron respondidos 84% donde el 27,7% (44) de los farmacéuticos declararon que se desarrollaban estudios con medicamentos en sus hospitales y que los protocolos de seguridad estaban disponibles en el 73,0% (116). Las siguientes actividades fueron las más desarrolladas en concordancia con las regulaciones: la preparación de notas informativas (75%), almacenamiento de los medicamentos (97%), control de *stock* (79,5%) y mantenimiento de inventario permanente (79,5%).

Ordovás y cols.¹⁰ publicaron en 1992 un artículo en el que se abordaban las oportunidades de práctica de los farmacéuticos en el ámbito de la investigación clínica de medicamentos en hospital, dividiendo las actividades en asistenciales básicas (adquisición, preparación de formulaciones especiales, reenvasado, almacenamiento, inventario, dispensación, archivo de datos y como miembro del

comité de ética), actividades clínicas (información de medicamentos, identificación y notificación de eventos adversos) y las de investigación (desarrollo de propuestas de investigación clínica y el farmacéutico como investigador).

Rockwell y cols. realizaron en 1997 una encuesta a nivel nacional sobre la participación de farmacias hospitalarias norteamericanas en estudios clínicos con medicamentos. Previamente, otros dos estudios ya habían sido realizados en 1982 por Young y cols.¹⁵ y por Rockwell en 1993¹⁶. En el estudio de 1997 Rockwell investigó 99 items de interés enviando 1.495 cuestionarios, de los cuales 320 (21%) fueron respondidos. Se concluyó que la participación de los servicios de farmacia en las actividades de investigación era del 68%, número que varió de acuerdo con la cantidad de camas de los hospitales. El número de ensayos clínicos llevados a cabo por las instituciones tuvo una relación directa con el número de camas, siendo la media de 51 protocolos para los servicios que proporcionaban soporte integral. El tiempo medio empleado por el soporte farmacéutico a los ensayos clínicos fue de 37,8 h/semana. De los medicamentos en estudio, el 68% eran dispensados directamente por el farmacéutico. Las actividades más comúnmente citadas fueron la dispensación y el control de *stock*. Como actividades especiales, las más señaladas fueron la preparación de dosis especiales (53%), la gestión de los esquemas de aleatorización (45%) y la participación en el creación de protocolos (34%). Participaron en CE 84% de los farmacéuticos. Solamente un 6% de las farmacias tenían programas educativos para estudiantes y 14% poseían programas para residentes¹⁷.

La ASHP publicó una guía en estudios clínicos de medicamentos abordando las diferentes responsabilidades del farmacéuticos en relación a los ensayos clínicos¹⁸. Este documento establece que el farmacéutico debe ser responsable de: la elaboración e implementación de procedimientos de control de los medicamentos bajo investigación, preparación de boletines informativos para el equipo de profesionales implicados en el estudio, además de garantizar el almacenamiento adecuado de estos medicamentos. Debe también responsabilizarse de mantener un control de *stock* permanente y del inventario de los medicamentos almacenados, de orientar a los pacientes en lo que respecta a la terapia medicamentosa (incluyendo la monitorización de eventos adversos) y responsabilizarse del retorno de todas las muestras de medicamentos al patrocinador del estudio para su destrucción.

Phillips en 1999 publicó un artículo en el que hizo un abordaje de las oportunidades de práctica del farmacéutico, fundamentada en el manual de buenas prácticas clínicas (GCP) del FDA y en la Guía de la ASHP. Fueron consideradas como actividades básicas el mantenimiento de los registros de inventarios, proveer informaciones sobre medicamentos a pacientes y otros profesionales de la salud, así como asegurar una asistencia adecuada a los pacientes de otros hospitales que estén implicados en el

proyecto, documentar los medicamentos dispensados y devueltos, garantizar la obtención del consentimiento informado y de la evaluación del protocolo por el CE, para preservar la identidad de los pacientes y responsabilizarse en garantizar que solamente los investigadores del estudio serán autorizados para prescribir. Actividades de gestión y coordinación de los estudios clínicos con medicamentos son oportunidades de práctica en crecimiento y que representan un gran escenario de actuación del farmacéutico¹¹.

McDonagh y cols. publicaron en 2000 un artículo describiendo la economía generada por las actividades de los farmacéuticos en los costes de los estudios desarrollados en dos hospitales de los EE.UU. entre los años 1996 y 1997. Concluyeron que el control de *stock*, la garantía del acceso restringido al medicamento, la mejora en el sistema de dispensación, la información sobre los medicamentos y la educación de los pacientes fueron actividades responsables del 8% en la reducción de los gastos con medicamentos en investigación¹⁹.

Mutnick y cols. publicaron los resultados de una encuesta realizada en 2001 sobre las actividades de investigación clínica en farmacias de hospitales universitarios de EE.UU. coordinados por la *University Health System Consortuim*. De los 85 hospitales, 46 respondieron a las encuestas. Concluyeron que la mayoría de las instituciones tiene el servicio de farmacia implicado en alguna investigación (89%). El método más utilizado para dar soporte financiero de estas actividades fue el creación de tasas (98%). Las principales actividades realizadas fueron el mantenimiento de inventarios de medicamentos bajo investigación (98%), almacenamiento de los medicamentos (93%), preparación y dispensación (93%), control de la aleatorización de los estudios (93%), desarrollo de procedimientos operacionales con los investigadores (89%), preparación de placebo (85%), elaboración de tarjetas informativas sobre los medicamentos del estudio (76%), participación en consultoría para el discusión del diseño del estudio (72%), participación como miembro del CE (72%), servir como preceptor e instructor de recursos humanos (65%) y actuar como revisores independientes de protocolos clínicos (24%)²⁰. Simpson y cols. publicaron en 2001 un artículo sobre la opinión de los farmacéuticos en relación a la participación en un ensayo clínico, identificando la motivación inicial del mismo en participar en estos estudios. Se destacaron como los factores más importantes el deseo de mejorar la profesión, la oportunidad de aprender más sobre el manejo de las patologías y la posibilidad de ofrecer nuevos servicios al paciente²¹.

La Sociedad Canadiense de Farmacéuticos Hospitalarios (CSHP) publicó en 2001 una guía para el uso de medicamentos en ensayos clínicos dentro del ambiente hospitalario²², donde se hizo una descripción de las responsabilidades del farmacéutico en estos estudios. En 2002, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria publicó un documento sobre la estructura y característi-

cas de hospitales de España y Europa. Concluyó que el 53% de los medicamentos sometidos a ensayos clínicos eran gestionados por los servicios de farmacia. Este valor aumentó hasta un 70% cuando la evaluación fue hecha solamente en farmacias de hospitales españoles²³.

En esta revisión el artículo publicado por Haddad y cols. en 2003 fue la única referencia brasileña encontrada que aborda la participación del farmacéutico en el desarrollo de investigaciones clínicas con medicamentos²⁴. En este estudio la preparación de los medicamentos y el control de la aleatorización estuvieron a cargo del profesional de farmacia.

LaFleur y cols. publicaron un artículo en 2004 en el que se hace un abordaje de los beneficios económicos que los servicios de farmacia de investigación podrían ofrecer al hospital. Estos servicios deben proveer diversas actividades para los distintos sectores de investigación tales como almacenamiento, inventario, dispensación, monitorización del paciente, información de medicamentos, revisión del protocolo y control de la aleatorización. La propuesta del estudio fue determinar los costes evitables y rendimientos asociados con un servicio de farmacia de investigación así como evaluar el impacto de este servicio en el *staff* farmacéutico medido por el número de dosis dispensadas. Se concluyó que los servicios de farmacia consiguen una sustancial reducción de costes para el hospital. Estos costes variaron de acuerdo con el tipo de estudio y categoría de enfermedad investigada²⁵.

Ciñéndose al método del estudio, a las palabras clave utilizadas y bases de datos consultadas, no se encontraron artículos publicados en 2005 que cumpliesen los criterios de inclusión de la presente revisión.

En la Tabla II se describen las frecuencias de aparición de las principales actividades.

Tabla II. Frecuencia de las distintas actividades en la bibliografía seleccionada

Actividad	Sí N (%)	No N(%)	Total trabajos
Inventario	9 (64,3)	5 (35,7)	14 (100)
Almacenamiento	8 (57,1)	6 (42,9)	14 (100)
Dispensación	8 (57,1)	6 (42,9)	14 (100)
Gestión de esquemas de aleatorización	5 (35,7)	9 (64,3)	14 (100)

DISCUSIÓN

El desarrollo de nuevos medicamentos, la existencia de leyes reguladoras, guías y procedimientos, ha producido una evolución en el área de los ensayos clínicos y, consecuentemente, en las actividades del farmacéutico.

Esta revisión evidencia que las actividades más comúnmente desarrolladas por los farmacéuticos de hospital respecto a los ensayos clínicos con medicamentos fue-

ron la dispensación, almacenamiento e inventario. Ordoz, la ASHP y Mutnik describieron otras actividades como la preparación de dosis, preparación de placebo, seguimiento de los pacientes en investigación clínica, información sobre los medicamentos, identificación de eventos adversos, la notificación de los mismos y por último, la monitorización de los parámetros de respuesta que son fundamentales para garantizar los resultados de estos estudios. Donhew, Rockwell y Phillips añaden la participación en CE, la gestión de los esquemas de aleatorización y el desarrollo de actividades de coordinación de estudios, lo que representa una práctica en expansión.

El desarrollo de programas educativos y formación de recursos humanos en ensayos clínicos son actividades citadas en los artículos de Rockwell y Mutnick. Responsabilizarse de la devolución de los medicamentos para su destrucción por el promotor sólo fue citado por ASHP y CSHP, pero comprenden prácticas importantes en el manejo de estos estudios.

En los ensayos clínicos tales procedimientos requieren un control más exhaustivo, imprescindible como garantía de calidad y rigor científico. Estos deben ser más estrictos en este tipo de estudio que en la práctica habitual.

Los artículos publicados por Cohen, ASHP, CSHP y Phillips abordaron las responsabilidades del farmacéutico en el control de medicamentos bajo estudio clínico considerando el cumplimiento de las legislaciones que regulan estas actividades. En países como EE.UU. y otros de Europa la existencia de guías y leyes dan soporte a las actividades desarrolladas por el farmacéutico.

El artículo brasileño, publicado por Haddad y cols., basado en un ensayo clínico doble ciego, no es una publicación con enfoque hacia las oportunidades del farmacéutico o del servicio de farmacia en investigación clínica con medicamentos. Este estudio menciona en su método que el equipo de farmacia tiene la responsabilidad de mantener el control de la aleatorización y preparación de los medicamentos. Fue incluido en la revisión por ser el único trabajo brasileño que menciona la participación del equipo de farmacia en un ensayo clínico con medicamentos, lo que demuestra la necesidad de más publicaciones brasileñas al respecto. La investigación clínica con medicamentos constituye un excelente campo de práctica para el farmacéutico de hospital. Las actividades de control de los medicamentos bajo investigación tales como la dispensación, gestión de los esquemas de aleatorización y el seguimiento de los pacientes son un ejemplo de esta actuación. En Brasil este escenario es nuevo pero en franco crecimiento.

AGRADECIMIENTOS

A Fernando José Alonso Luaces estudiante de Farmacia y Diplomado en Nutrición Humana y Dietética por la Universidad Alfonso X El Sabio por su colaboración a la revisión y traducción de la misma al español.

Bibliografía

1. ASHP guidelines for pharmaceutical research in organized health-care settings. *Am J Hosp Pharm* 1989; 46: 129-30.
2. Matthews JR. The birth of the modern clinical trial: the central role of the Medical Research Council. In: Matthews JR. editor. *Quantification and the quest for medical certainty*. New Jersey: Princeton University Press; 1995.
3. WHO. Council for International Organizations of Medical Sciences. *International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects*. Washington: OPAS, 1996.
4. Friedman LM, Furberg CD, Demets DL. *Fundamentals of Clinical Trials*. In: Furberg B editor. *All that glitters is not gold: what clinicians need to know about clinical trials*. Winston-Salem; 1994.
5. Yusuf S, Collins R, Peto R. Why do we need some large, simple randomized trials? *Stat Med* 1984; 3: 409-20.
6. Escosteguy CC. *Metodologia de Ensaio Clínicos Randomizados*. Arq. Bras. Cardiol 1999; 72: 139-43.
7. Idoate A, Idoipe A. Investigación y ensayos clínicos. In: Bonal J, Domínguez-Gil A, editores. *Farmacia Hospitalaria*. Madrid: 3ª Ed. Editorial Médica Internacional; 2002. p. 325-62.
8. Jones TC. Call for the new approach to the process of clinical trials and drug registration. *Br Med J* 2001; 322: 920-3.
9. Wermeling DP. Clinical Research: regulatory issues. *Am J Health-Syst Pharm* 1999; 56: 252-6.
10. Ordovás JP, Jiménez-Torres NV. El Servicio de farmacia en el ámbito de la investigación clínica de medicamentos en el hospital. In: Barlett A, Serrano MA, Torrent J, editores. *El ensayo clínico como tarea cooperativa*. Monografías Dr. Antonio Esteve. Barcelona, 1992; 27-35.
11. Phillips MS. Clinical research: ASHP guidelines and future directions for pharmacists. *Am J Health Syst Pharm* 1999; 56: 344-6.
12. Donerew GR, Schaumberg JP. The pharmacist's role as a member of the institutional review board. *Hosp Pharm* 1979; 14: 508-9.
13. Eriksen IL, Andrew E. Pharmacist involvement in Norwegian clinical drug trial: a questionnaire study. *Drug Intell Pharm* 1986; 20: 391-5.
14. Cohen IA, Foote ML, Kirking DM, Tankanow RM, Conlon PF. Investigational drug practices in Michigan hospitals. *Am J of Hosp Pharm* 1989; 46: 1370-5.
15. Young LM, Haakenson CM, Weber JH. National survey of pharmacy-coordinated investigational drug services. *Am J of Hosp Pharm* 1984; 44: 1069-74.
16. Rockwell Junior K. Pharmacy-based investigational drug services: a national survey. *Top Hosp Pharm Management* 1993; 13: 1-15.
17. Rockwell Junior K, Bockheim-Mcgee C, Jones E, Know IG. Clinical research: national survey of U. S. pharmacy-based investigational drug services-1997. *Am J of HealthSyst Pharm* 1999; 56: 337-44.
18. ASHP Guidelines on Clinical Drug Research. *Am J Health-Syst Pharm* 1998; 55: 369-76.
19. Mcdonagh MS, Miller AS, Naden E. Costs and savings of investigational drug services. *Am J Health Syst Pharm* 2000; 57: 40-3.
20. Mutnick AH, Armistead JA, Cooley TW, Rockwell Junior K, Matuszewski KA. A Survey of Investigational Drug Services at Academic Health Centers. *Pharmacy and Therapeutics* 2002; 27: 623-5.
21. Simpson SH, Tsuyuki RT, Johnson JA, Biggs C, Biggs RS, Kunts A, et al. Practice-Based research: Lessons from Community Pharmacist Participants. *Pharmacother* 2001; 21: 731-9.
22. Canadian Society of Hospital Pharmacists. *CSHP Guidelines for the Use of Drugs in Clinical Trials in Health Care Facilities*. CSHP Official Publications 2001; 135-8.
23. Tamés MJ, Echarri E. La farmacia hospitalaria española en relación con la del resto de Europa. In: *La Farmacia de hospital en Europa*. Madrid: Ed. Mayo; 2002.
24. Haddad AL, Matos LF, Brunstein F, Ferreira LM, Silva A, Costa Junior D. A clinical, prospective, randomized, double-blind trial comparing skin whitening complex with hydroquinone vs. Placebo in the treatment of melasma. *International Journal of Dermatology* 2003; 42: 153-6.
25. LaFleur J, Tyler LS, Sbarma RR. Economic benefits of investigational drug services at an academic institution. *Am J Health-Syst Pharm* 2004; 61: 27-32.