

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

contenido

artículo original

Publicamos en este número el artículo titulado [Aspectos prácticos y legislativos sobre la fabricación e importación de medicamentos de uso humano en ensayos clínicos independientes](#), por Begoña Gómez, Mercè Placeres y Neus Riba, de la Agencia de Ensayos Clínicos del Hospital Clínic de Barcelona.

revisiones bibliográficas

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

noticias

[Celebración de la 2ª Jornada sobre Ensayos Clínicos: Estudios Farmacogenéticos.](#)

foros ICB digital

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

próximo número

nº 55 - junio de 2009



Investigación clínica y bioética

Aspectos prácticos y legislativos sobre la fabricación e importación de medicamentos de uso humano en ensayos clínicos independientes

Practical and legislative topics in relation to the manufacturing and importation of human medicinal products in non commercial clinical trials

Begoña Gómez^{a,*}, Mercè Placeres^a y Neus Riba^b

^a Servicio de Farmacia, Agencia de Ensayos Clínicos, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España

^b Servicio de Farmacología Clínica, Agencia de Ensayos Clínicos, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 4 de agosto de 2008

Aceptado el 17 de octubre de 2008

On-line el 15 de febrero de 2009

Introducción

Por definición, el medicamento es el aspecto más importante del ensayo clínico con medicamentos. Sin embargo, el clínico que planifica la realización de un ensayo clínico promovido por él mismo o por un grupo de colegas interesados en responder a una pregunta relevante para su práctica clínica no suele centrarse en primer lugar en él. Preguntas como: ¿se trata de un medicamento comercializado?, ¿en qué área/s geográfica/s tiene la autorización de comercialización?, ¿debe ser fabricado y/o importado y/o acondicionado?, ¿será este acondicionamiento primario o secundario?, ¿deberá un centro coordinador abastecer a los demás?, se plantean mucho después de lo que sería previsible y aconsejable. Y si el ensayo presenta un diseño con doble enmascaramiento y aparece la figura del placebo, la sorpresa (negativa) en cuanto al tiempo necesario para tener a punto la logística referente al fármaco puede ser considerable, aun en el caso de que se planifique desde un principio.

Es aconsejable y habitual que el investigador se ponga en contacto con algún farmacéutico del centro de trabajo a fin de recabar su ayuda y consejo en la gestión de los medicamentos del estudio, tanto para su obtención (a partir de un laboratorio farmacéutico fabricante o desde el propio servicio de farmacia) como para su posterior gestión en lo relativo a recepciones y distribución, fabricación, acondicionamiento, dispensaciones, contabilidad en general y control del cumplimiento del tratamiento por parte de los sujetos.

Este artículo trata, mediante diversos casos planteados al efecto, sobre esta actividad «silente» de los farmacéuticos de hospital y otros profesionales sanitarios que contribuye, a veces de manera decisiva, a la autorización de un ensayo clínico por parte de las autoridades sanitarias y, en definitiva, a que éste se realice con éxito.

Legislación europea y española sobre las actividades con medicamentos en investigación

En 1995 se publicaron las Normas sobre Buena Práctica Clínica¹. La transposición de la Directiva 2001/20/CE², relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas de los Estados miembros sobre la aplicación de buenas prácticas clínicas en la realización de ensayos clínicos con medicamentos de uso humano, en el Real Decreto 223/2004³, por el que se regulan en España los ensayos clínicos con medicamentos, refiere en su artículo 35 el deber del promotor de suministrar de forma gratuita los medicamentos en investigación, garantizar que se han cumplido las normas de correcta fabricación y que las muestras están correctamente envasadas y etiquetadas.

Para un laboratorio farmacéutico, con un equipo cualificado de personas que, en distintos departamentos (investigación y desarrollo, departamento médico, departamento de logística, plantilla de monitores, personal administrativo especializado), trabajan como un engranaje para conseguir un objetivo, el de registrar un nuevo fármaco o conseguir una nueva indicación de uno ya existente, estos deberes del promotor pueden alcanzarse con cierta facilidad. La situación de los investigadores/promotores, como todos sabemos, es bien distinta, y así viene denunciándose

* Autor para correspondencia.

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

desde hace años, por ejemplo, en Europa, con el Proyecto ECRIN (European Clinical Research Infrastructures Network)⁴.

El RD223/04, en sus artículos 31, 32 y 33, se refiere a los aspectos de la fabricación, importación y etiquetado de medicamentos en investigación, respectivamente. En cuanto a la fabricación, se establece lo siguiente:

- La fabricación de medicamentos no autorizados en España, para su uso en un ensayo clínico, debe contar con la autorización de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS).
- El fabricante de un medicamento en investigación ha de estar autorizado para ejercer su actividad según el Real Decreto 1564/1992⁵, salvo si alguna de las fases de la fabricación, como el acondicionamiento final, se realizan en un servicio de farmacia hospitalario, en cuyo caso esta autorización no será necesaria.
- En todas las fases de la fabricación de un medicamento en investigación se han de seguir las Normas de Correcta Fabricación⁶ (NCF) de medicamentos en la Unión Europea (UE), incluido su anexo 13.

Igualmente, para la importación se establece que:

- La importación de medicamentos en investigación para su utilización en el ámbito de un ensayo clínico únicamente podrá realizarse previa autorización de la AEMPS.
- El laboratorio farmacéutico importador garantizará que el medicamento ha sido elaborado por un fabricante debidamente autorizado en el país de origen y que cumple las NCF, o al menos normas equivalentes a las establecidas por la UE.
- La solicitud de importación de medicamentos en investigación podrá presentarse en unidad de acto con la solicitud de realización del ensayo clínico al que estén destinados.

Con respecto al etiquetado, se especifica que el texto deberá figurar al menos en lengua española oficial del Estado y adecuarse a lo establecido en el anexo 13 de las NCF de medicamentos en la UE.

La fabricación de medicamentos en investigación

En el texto del RD223/2004, en su artículo 31 sobre la fabricación de medicamentos en investigación (MI), se venía a decir, de manera más o menos clara (más bien menos que más), que los servicios de farmacia hospitalarios sólo podrían realizar el acondicionamiento final, es decir, el reetiquetado de las muestras. Para la fabricación en sí o el acondicionamiento primario (envase en contacto directo con el MI), deberían cumplirse las normas establecidas tanto en lo relativo a la existencia de la «persona cualificada» a la que se refiere el artículo 48 de la Directiva 2001/83/CE como a las instalaciones para esta fabricación. Los farmacéuticos de hospital no cumplíamos los requisitos de «persona cualificada» y, en cuanto a las instalaciones, basta echar un vistazo a los muchos folios de extensión, y a la complejidad de las NCF, para darse cuenta de las dificultades en este aspecto.

En aquel momento, el colectivo (Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria) no fue consciente de lo que esto significaba: la fabricación de muestras para ensayos clínicos promovidos por compañeros del hospital, en la que hasta entonces habíamos participado de manera activa, mediante la preparación de placebos, el enmascaramiento de comprimidos dentro de cápsulas o la fabricación de cápsulas a partir de materia prima, por poner

algunos ejemplos, quedaba comprometida. Así, se planteaba una incógnita en cuanto a la realización de ensayos no comerciales, precisamente los que más deberían apoyarse, y se suscitaba la paradoja de que, como ya comentaba Rosso⁷ respecto a la importación de MI, los ensayos «independientes» deberían pedir ayuda o colaboración o contratar los servicios de la industria farmacéutica, que en un principio no había querido implicarse. No toda la sangre ha llegado al río, y la normativa, a medida que se ha ido concretando y precisando, también ha abierto un poco la mano, pero aún hoy sigue siendo complicado para los farmacéuticos de hospital (y no digamos para los clínicos) asumir qué se puede fabricar, qué permisos se deben pedir para ello y a quién.

En cualquier caso, la normativa española mencionada no hizo más que adaptarse a la normativa europea, muy prolífica en este tema a partir de la primera directiva general de 2001. En efecto, el 8 de octubre de 2003 había salido a la luz la Directiva 2003/94/CE⁸, donde se establecían los principios y directrices de las prácticas correctas de fabricación en relación con la gestión de la calidad, el personal, las instalaciones y equipos, la documentación, la producción, el control de calidad, la subcontratación, las reclamaciones y la retirada de productos, y la autoinspección. Hacía referencia tanto a los medicamentos de uso humano en general como a los MI de uso humano, y sustituía a la hasta entonces vigente Directiva 91/356/CE⁹.

En 2005, poco después del decreto español, se emitió la Directiva 2005/28/CE¹⁰, por la que se establecen los principios y las directrices detallados de las buenas prácticas clínicas respecto a los MI de uso humano, así como los requisitos para autorizar la fabricación o importación de dichos productos. En su artículo 9 (capítulo 3) se hace referencia a la autorización de fabricación o importación, concretando cuándo la autorización prevista en la Directiva 2001 será exigible y cuándo no: «no se exigirá para la reconstitución anterior a la utilización o para el acondicionamiento en caso de que estas operaciones las realicen en hospitales, centros sanitarios o clínicas farmacéuticas u otras personas legalmente autorizadas en los Estados miembros para efectuar dichas operaciones, siempre que los medicamentos en investigación estén destinados a ser utilizados únicamente en dichas instituciones». Este párrafo nos dio pocas esperanzas de recuperar las atribuciones perdidas, puesto que sólo eximía de la autorización las actividades que se realizan siempre en los centros, incluso a veces en la propia planta y cabecera del paciente: ¿qué enfermera no puede reconstituir, sin necesidad de cabina de flujo laminar y ambiente estéril, el polvo liofilizado de un vial con agua o suero salino y cargar la solución reconstituida en una jeringa, o diluirla en un suero de mayor volumen, para la administración inmediata en bolo o infusión? Por otro lado, de nuevo se nos concede «permiso no vigilado» para reetiquetar (sin comentarios). Sin embargo, aparece una coetilla nueva que nos produce algo más de inquietud: «destinados a ser utilizados únicamente en dichas instituciones». Es decir, si el investigador de nuestro centro actúa como coordinador en un proyecto multicéntrico y pretende que el servicio de farmacia reconstituya y/o acondicione finalmente la medicación y la distribuya al resto de farmacias de los centros, necesitaremos la autorización citada de la Directiva 2001 (que entonces era lo mismo que no llevarlo a cabo).

La maquinaria legislativa española transpuso la directiva 2005/28/CE dos años después, con un título casi totalmente coincidente, en la Orden SCO/256/2007¹¹, de 5 de febrero, por la que se establecen los principios y las directrices detalladas de buena práctica clínica y los requisitos para autorizar la fabricación o importación de MI de uso humano. En el artículo 3 de dicha orden vuelve a hacerse referencia a la necesidad de autorización previa, en este caso por parte de la AEMPS, para la fabricación total o parcial de MI, incluidas las diversas operaciones de división, acondicionamiento o presentación, autorización que no se exigirá

para el acondicionamiento final, en caso de que se realice en un servicio de farmacia autorizado, siempre que los MI estén destinados a utilizarse únicamente en un centro sanitario dependiente de dicho servicio. Igualmente se puntualiza que cuando, en el contexto de un ensayo clínico específico cuyo promotor sea un investigador o un grupo de investigadores, un servicio de farmacia desee realizar una operación de fabricación distinta de la división, acondicionamiento o presentación, deberá solicitar una autorización previa a la AEMPS y únicamente se podrá utilizar el medicamento en el ensayo clínico concreto. Se indica que, en este sentido, la AEMPS acordará con las comunidades autónomas los procedimientos de verificación de las NCF en estos casos.

El desarrollo práctico de este artículo se encuentra redactado en el documento de «Aclaraciones sobre la aplicación de la normativa de ensayos clínicos con medicamentos de uso humano»¹², en su última versión, que data de mayo de 2008. Como resumen y guía, en el siguiente apartado se abordarán el contenido y la aplicación práctica de este documento.

Acreditación de normas de correcta fabricación respecto a los medicamentos en investigación

Resumiendo lo apuntado hasta ahora, la fabricación de MI, tanto si se realiza en un laboratorio farmacéutico como en un servicio de farmacia hospitalario, debe cumplir las NCF europeas o normas equivalentes a éstas. El cumplimiento de estas normas debe estar documentado con información que se incluirá en el expediente del medicamento (ficha técnica o manual de investigador, según el fármaco esté o no registrado, respectivamente), cuando el protocolo del ensayo se envíe a su evaluación preceptiva por parte de la AEMPS.

La información requerida variará en función de las circunstancias en que nos encontremos, como veremos a continuación.

1. *Cuando el MI que se va a utilizar en el ensayo está autorizado en algún país de la UE, o en alguno de los países con los que existe acuerdo de reconocimiento mutuo sobre las NCF, y no va a modificarse.* La autorización de comercialización se considera prueba suficiente de la calidad del medicamento, de modo que no es necesario justificar el cumplimiento de las NCF europeas. Sólo hay que documentar cuál es la situación de autorización en el país, indicando: marca del medicamento, titular de la autorización de comercialización y número de registro, o certificado de libre venta (si no es un país miembro de la UE).
2. *Cuando el MI no está autorizado en un estado miembro de la UE, pero sí en un tercer país, se fabrica fuera de la UE y no va a modificarse.* En este caso es necesario que una «persona cualificada» (recuérdense los apartados anteriores) declare que la fabricación y liberación de lote se lleva a cabo de acuerdo con las NCF europeas o equivalentes. Además, se necesita una copia de la autorización del laboratorio importador, así como un certificado de libre venta del medicamento en el tercer país.

El problema que plantea la autorización de importación que se exige para los medicamentos procedentes de un país fuera del espacio económico europeo es que debe realizarla un laboratorio importador de MI autorizado por la AEMPS, y para que dicha agencia autorice a un laboratorio a importar MI, éste debe solicitarlo (debe «necesitarlo» por algún motivo, previsiblemente de interés comercial), pagar las tasas correspondientes (que no son baratas) y someterse a la correspondiente inspección por parte de la Subdirección General de Inspección y Control de Medicamentos (que lleva su tiempo), a fin de que se modifique el ámbito de su autorización. Además, la

modificación de autorización se aplicará a la planta indicada en la solicitud a esta subdirección, así como a los MI y a las formas farmacéuticas indicadas en ella.

3. *Cuando el MI no está autorizado en un estado miembro de la UE ni en un tercer país, se fabrica fuera de la UE y no se va a modificar.* Se necesitan tanto la declaración de la persona cualificada como la copia de la autorización del laboratorio importador, igual que en el punto anterior, así como copia de la autorización del laboratorio fabricante para fabricar el medicamento en el tercer país.

Pongamos por caso que un investigador independiente desea llevar a cabo un ensayo con un medicamento que sólo está comercializado en EE.UU. y se fabrica allí. Como EE.UU. no pertenece a la UE y no tiene NCF equivalentes o reconocidas por las autoridades sanitarias europeas, para importar el producto de EE.UU. necesitaríamos un laboratorio español (o europeo) que estuviera autorizado para importar MI. Si el investigador pide ayuda al servicio de farmacia del centro para que importe el fármaco, éste tendrá automáticamente que recurrir a un laboratorio y pagar su gestión de importación; eso suponiendo que: *a)* encuentre un laboratorio autorizado para importar MI (en España hay dos); *b)* esté autorizado para importar medicamentos en la misma forma farmacéutica que el que deseamos importar, y *c)* le interese realizar la gestión, algo poco probable a menos que el medicamento sea de su propia compañía y el ensayo le interese. Que todas estas circunstancias confluyan es pura casualidad. Lo habitual es que surja algún problema, como ocurrió en nuestro servicio en un caso similar. En 2005, el Comité Ético de Investigación Clínica del hospital y la AEMPS autorizaron un ensayo, promovido por investigadores de la casa, en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana, a los que, entre otras opciones de tratamiento, concomitantes o no, se les podía asignar aleatoriamente a recibir ciclos de tratamiento intermitente con Leukine[®], un factor humano estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos. Este fármaco se fabrica sólo en EE.UU., por lo que nos pusimos en contacto con un laboratorio importador de medicamentos, al que enviamos nuestra solicitud, y ellos se encargaron de suministrar la medicación y pasarnos el cargo correspondiente por el fármaco y por su gestión. Diversos envíos fueron llegando en varias tandas durante 2006 y parte de 2007. Sin embargo, al ser un ensayo de terapia cíclica con paradas de tratamiento, en 2008 fue necesario importar de nuevo el fármaco. Volvimos a ponernos en contacto con el mismo laboratorio, que nos comentó que no podía realizar los trámites, ya que la AEMPS les había notificado que, aunque tenían licencia para importar medicamentos, no la tenían para importar MI. La AEMPS nos facilitó una lista de laboratorios importadores, pero, tras ponernos en contacto con ellos (buscando y buscando en cada uno a la persona que entendiera qué andábamos buscando), resultó que ninguno podía importar MI. Uno de ellos mostró mucho interés, incluso estaba autorizado para importar otro tipo de MI de características distintas al que nosotros necesitábamos, pero, cuando comprobaron qué responsabilidades debían asumir para modificar su autorización de importación, tuvieron que claudicar y decirnos que sus directivos internacionales no les permitían ayudarnos más, cosa que comprendimos. Por ejemplo, la persona cualificada del importador debía certificar cada lote de producto terminado. Para ello, podía confiar en la confirmación del fabricante de que el lote se había elaborado y ensayado en conformidad con las NCF de la UE, y considerar que no era necesario repetir todo el proceso de ensayo (certificación basada en la certificación del fabricante), y certificar el lote para su liberación cuando considerara que esta confirmación fuera satisfactoria y que el lote se había transportado y almacenado desde EE.UU. hasta su

liberación en España en las condiciones exigidas. Este requisito de validación de las condiciones de transporte, para un producto que debe mantenerse entre 2 y 8 °C, todavía era más problemático.

Puesto que el tiempo pasaba, no conseguíamos importador y los pacientes iban a necesitar pronto el fármaco, la AEMPS nos facilitó el nombre de dos laboratorios que constaban como autorizados para importar MI. Contactado uno de ellos, nos indicaron que estarían encantados de hacernos el favor, si nosotros hacíamos todo el trabajo de certificaciones con garantía suficiente y ellos sólo tenían que firmar como laboratorio autorizado, puesto que, en realidad, no tenían ningún interés en la investigación ni en el producto. Es obvio que nosotros no podíamos certificar los procesos sin comprobarlos directamente desde EE.UU., y menos sin contactos y sin dominar el tema. Vista la situación, y como no se trataba de que un ensayo no pudiera comenzar, sino de que no pudiera acabar (y tirar por la borda el esfuerzo de tres años de los investigadores y la voluntad de los pacientes, para no llegar a nada), la AEMPS autorizó al primer laboratorio a importar la medicación, pese a no tener autorización específica para ello. Felizmente conseguimos el fármaco a tiempo (nos fue de tres días, en un proceso que duró seis meses), eso sí, pagando el triple del precio inicial, ya que el fármaco tenía un coste mucho mayor y la tasa del intermediario (otra compañía) fue exorbitante. El ensayo, que contaba con ayuda económica pública, ha resultado mucho más caro de lo previsto.

4. *Cuando el MI no está autorizado en ningún país de la UE y se fabrica en la UE.* Se necesita, como en el punto anterior, copia de la autorización del laboratorio fabricante implicado en la elaboración y fabricación del lote del medicamento como fabricante de MI para las actividades de fabricación, así como formas farmacéuticas y tipo de MI objeto de ensayo.
5. *Medicamentos con autorización de comercialización en un Estado miembro de la UE que van a ser modificados.* Son los medicamentos que se utilizan tras sufrir alguna modificación respecto a las condiciones de autorización de comercialización (p. ej., reencapsulado del medicamento, fraccionamiento y posterior reencapsulado, cambio en acondicionamiento primario, o reetiquetado y posterior distribución a los centros). Estas modificaciones puede realizarlas un servicio de farmacia, previa autorización de la AEMPS, o bien un laboratorio con autorización de fabricación de MI.

En el caso del servicio de farmacia, deben solicitarse la fabricación y autorización correspondientes, y hay que remitir a la AEMPS la siguiente documentación:

- Escrito de solicitud de autorización de fabricación, en el que consten: título del ensayo, número EudraCT, servicio de farmacia y medicamentos a los que se refiere. La solicitud debe ir firmada por el promotor y el responsable del servicio de farmacia.
- Protocolo (o resumen del protocolo), que incluirá información completa sobre las operaciones de fabricación que se realizarán en el servicio de farmacia, o bien hará referencia al documento del ensayo en que conste dicha información. Debe remitirse con la solicitud.
- Documento equivalente al apartado de calidad del expediente de MI, donde consten: a) operaciones de fabricación de que se trate (tipos de placebo y enmascaramiento, medicamentos, formas farmacéuticas); b) proceso de fabricación y control, con su documentación correspondiente, y c) identificación del lugar de fabricación, especificando los locales, el equipo técnico y los medios de control.
- Conformidad y aceptación del director del centro donde se van a realizar las operaciones de fabricación (modelo: anexo 1B).

- Procedimientos normalizados de trabajo (PNT) para la distribución de los MI, cuando el servicio de farmacia vaya a enviar los medicamentos a otros centros del ensayo.

6. *Medicamentos sin autorización de comercialización.* Son aquellos que se fabrican en un laboratorio con autorización de fabricación de MI o en un servicio de farmacia autorizado, a partir de la sustancia activa y excipientes (p. ej., fabricación de cápsulas de dexametasona a partir de sustancia activa a granel, o fabricación de cápsulas de placebo a partir de almidón de arroz). Para ello se requieren las solicitudes de fabricación y su autorización correspondientes (véase punto 5).

Ejemplos sobre la fabricación de medicamentos en investigación en los servicios de farmacia

Como hemos visto, el proceso normativo para regular la fabricación de MI en los servicios de farmacia ha durado un tiempo bastante prolongado: comenzó con la directiva europea de 2001 y tiene un último texto en el documento de aclaraciones, cuya última edición data de mayo de 2008. Bien es cierto que no todos los procesos están del todo definidos. Por ejemplo, no se sabe si la AEMPS ha consensuado con las autoridades sanitarias de cada comunidad autónoma la forma en que éstas procederán con las inspecciones o auditorías que avalen que los servicios de farmacia en cuestión podrán cumplir las NCF en la fabricación de MI. Más bien parece que se han ido estableciendo contactos a medida que han surgido ensayos con estas características en cada comunidad autónoma (y no han sido, ni mucho menos, todas).

Uno de los factores que han acelerado el proceso, puesto que ha discurrido en paralelo, ha sido la convocatoria para proyectos de investigación clínica de carácter no comercial con medicamentos de uso humano del Fondo de Investigaciones Sanitarias, del Instituto de Salud Carlos III. La primera convocatoria se publicó el 16 de enero de 2007, y una parte importante de los proyectos que obtuvieron financiación tenían previsto la fabricación de MI en un servicio de farmacia. Bastantes han visto retrasado su inicio por esta circunstancia, aunque hay también otros factores que han influido en dicho retraso (el proceso de dictamen único del comité ético de investigación clínica para ensayos multicéntricos, el formato especial de solicitud de ensayo clínico, las autorizaciones de la AEMPS, etc.). En 19 proyectos que consiguieron financiación intervenía algún investigador de nuestro centro, y sólo en 2 de ellos se requería autorización expresa de la AEMPS para que el servicio de farmacia realizara funciones distintas de la reconstitución y acondicionamiento final. En uno de ellos —un estudio con el fármaco sildenafil para pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica e hipertensión pulmonar—, se requería sólo el acondicionamiento primario de sildenafil/placebo, ya que el investigador consiguió que el fabricante del producto elaborara éste y su placebo idéntico, y que nos lo enviara a granel. A día de hoy, se han obtenido todos los permisos y está previsto que el estudio comience en septiembre de 2008. En el segundo estudio —un ensayo clínico para evaluar la progesterona vaginal como tratamiento de mantenimiento en gestantes con amenaza de parto pretérmino— se requería el acondicionamiento secundario (también en este caso el investigador consiguió que el fabricante proporcionara el fármaco y su placebo de igual aspecto, ambos envasados en blísters sin identificar), pero el servicio de farmacia de nuestro centro debía encargarse del suministro continuado a los 5 centros participantes, por lo que también necesitó la autorización de la AEMPS. Hace apenas dos semanas se realizaron las visitas de inicio a los centros y se abrió el período de inclusión de pacientes.

Pero el caso más complicado de fabricación de MI, que a continuación resumiremos, tuvo su inicio antes de la convocatoria

mencionada, justo cuando aún no se había completado la normativa, y el desconocimiento de todos ha hecho que incluso aún no esté del todo resuelto. Se trata de un ensayo multicéntrico, que en un principio se realizaría sólo en España, promovido por un grupo de colaboración sin ánimo de lucro, con distribución aleatoria, para evaluar un tratamiento de inducción y mantenimiento con dexametasona y lenalidomida en pacientes con mieloma múltiple quiescente y alto riesgo de progresión a mieloma múltiple sintomático, que no hubieran recibido previamente tratamiento alguno para su enfermedad. Puesto que ninguno de los dos fármacos tenía esta indicación aprobada en su respectiva ficha técnica, ambos se consideraron experimentales y, por lo tanto, debía suministrarlos gratuitamente el promotor. La lenalidomida la proporcionaría el laboratorio fabricante. En el caso de la dexametasona, se pensó que el Servicio de Farmacia de nuestro centro podría fabricarla y distribuirla al resto de centros participantes en España. Se necesitarían cápsulas de dexametasona de 20 mg (inducción), de 10 mg (mantenimiento) y de 5 mg (por si eran necesarias reducciones de las dosis). La dexametasona se encuentra comercializada para administración oral en comprimidos de 1 mg. A fin de evitar que los pacientes hematológicos ambulatorios, que utilizan dosis muy superiores a 1 mg diario, tengan que tomar tantos comprimidos, en el Servicio de Farmacia se elaboran desde hace años cápsulas de 4 y 20 mg como fórmula magistral.

Por lo tanto, las operaciones farmacéuticas que debían realizarse en el ensayo eran:

- Fabricación de MI (encapsulación) a partir de materia prima (polvo): dexametasona de 10, 20 y 5 mg.
- Fabricación de placebo (encapsulación) a partir de almidón polvo.
- Acondicionamiento primario. Etiquetado.
- Centros externos: envíos nacionales (13 centros).

A raíz de la publicación de la Orden SCO/256/07 en febrero de 2007, se reunió el Grupo de Trabajo de Ensayos Clínicos de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, como una primera puesta en común, para proponer acciones encaminadas a que se estableciera cómo se iba a gestionar el cumplimiento de las NCF en los servicios de farmacia y las autorizaciones correspondientes. Mientras esto ocurría, se produjo el primer contacto entre el promotor y nuestro Servicio de Farmacia, y el primero sondeó la posibilidad de la fabricación y distribución a los centros de la dexametasona en cápsulas.

El ensayo se presentó a los comités éticos de investigación clínica implicados el 3 de marzo de 2007, y el comité ético de investigación clínica de referencia emitió dictamen favorable el 8 de mayo del mismo año. Unos días después, el 18 de mayo, se emitía la conformidad del Hospital Clínic. Entretanto, el 19 de abril de 2007 se había redactado la primera versión de los PNT para la elaboración, acondicionamiento y distribución de cápsulas de dexametasona. Estos PNT constaban de los siguientes apartados: «Introducción y generalidades», «Recepción de la muestra», «Preparación de las cápsulas según dosificación», «Acondicionamiento» y «Envíos de medicación a los centros participantes». En ellos se detallaba de la forma más precisa posible cómo se realizarían los procesos, las personas responsables de ellos, los controles de calidad que se llevarían a cabo, etc. Asimismo, se adjuntaban como anexos determinados documentos: certificado de análisis de la dexametasona (del fabricante de la materia prima), ejemplos de las fichas técnicas internas de elaboración para cada lote, certificado de pesada para cada lote, copia de los formularios propuestos para los envíos de medicación, etc.

A partir del mes de mayo, la AEMPS comenzó a valorar la propuesta y se puso en contacto con las autoridades sanitarias de Cataluña para consensuar la manera de certificar si se cumplían las NCF, a fin de autorizar el ensayo. Uno de los requisitos que nos pidió fue una carta firmada por el director médico del hospital, donde éste declarara que tenía constancia de que el medicamento en cuestión iba a fabricarse en el Servicio de Farmacia y que asumía las responsabilidades que se pudieran derivar. Como para entonces no existía el modelo actual, se redactó un escrito, que firmó el director y se presentó a la AEMPS el 21 de junio de 2007.

El 18 de julio de ese año, la Dirección General de Recursos Sanitarios, del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya, llevó a cabo la inspección de las instalaciones del Servicio de Farmacia del hospital donde se fabricaría el MI. Se levantó la correspondiente acta de inspección. El Departament de Salut comprobó que el Servicio de Farmacia disponía de las condiciones adecuadas para la fabricación de las cápsulas, con una garantías de calidad apropiadas para su utilización como MI en el ensayo clínico, por lo que envió un informe favorable a la AEMPS, que autorizó el estudio el 23 de julio de 2007.

Sin embargo, como resultado de la inspección, el 3 de agosto se recibió un escrito en que se requería la corrección de las deficiencias en el cumplimiento de la normativa vigente que se habían encontrado, pese a que los equipos, las instalaciones y el sistema de garantía de calidad eran adecuados. Una de las deficiencias era que no se realizaba un control de riqueza de la dexametasona, ni como materia prima ni en las cápsulas acabadas; la otra, más fácil de resolver, se refería a la necesidad de disponer de un procedimiento escrito de limpieza del capsulador y de la balanza. El 4 de septiembre contestamos al escrito alegando, para el primer punto, que el documento de análisis de la materia prima que envía el laboratorio firmado por su director técnico se consideraba el control de la materia prima, puesto que el laboratorio fabricante estaba homologado. Asimismo, se apuntó que el control del producto acabado se realizaba por medio del control de pesada, tal como establece la farmacopea británica. En cuanto al segundo punto, se recordó que los procedimientos de limpieza del capsulador y de la balanza quedaban reflejados en los documentos de las normas ISO modificados, y que se procedería a registrar en la hoja de registro de mantenimiento las operaciones de limpieza del capsulador.

Puesto que ya contábamos con todos los permisos necesarios, se comenzó la fabricación de las cápsulas de dexametasona, y el 19 de octubre de 2007 se envió la primera remesa a uno de los hospitales participantes. Sin embargo, el 13 de noviembre, el Departament de Salut volvió a pedir que se realizara un control del contenido en principio activo de las cápsulas antes de liberar cada lote, puesto que, según el punto 34 del anexo 13 de las NCF, en un proceso como éste, no validado, sólo el control del principio activo puede garantizar que cada lote cumple con las especificaciones. Tres días después contestamos a sus recomendaciones pidiéndoles que tuvieran en cuenta lo siguiente: «Los procesos descritos en los PNT son la pesada de la materia prima y el excipiente, y la mezcla homogénea de las mismas. El proceso de pesada queda garantizado con el Certificado de Pesada, y la mezcla se entiende como un proceso farmacéutico "según arte". Debemos señalar que la determinación del contenido final de principio activo en el producto final requiere la puesta a punto de una técnica para su determinación, además del instrumental (cromatografía líquida de alta resolución, por ejemplo), del que no disponemos en el Servicio de Farmacia. Al ser la fabricación en pequeña escala, los lotes contienen un número de cápsulas de tan sólo 300 (capacidad máxima del capsulador), por lo que el número de análisis a realizar sería muy elevado. En cualquier caso, las 10 cápsulas utilizadas en el control de pesada de cada lote se guardarán mientras el ensayo esté activo, por lo que, en caso de

urgencia, se podrían utilizar para un análisis puntual. Los controles descritos son los que se realizan en la preparación de las cápsulas de dexametasona de 20 y 4 mg que preparamos como fórmula magistral habitualmente en el Servicio de Farmacia, y que se dispensan a los pacientes a través de la Farmacia Ambulatoria para evitar que tengan que tomar 20 comprimidos de dexametasona de 1 mg al día, como tratamiento autorizado para su enfermedad».

Por suerte, atendiendo a estas consideraciones, y pese a que no cumplíamos estrictamente las NCF, el 23 de noviembre de 2007 se aceptó la fabricación de las cápsulas. El 5 de diciembre presentamos una nueva versión de los PNT, incorporando las modificaciones solicitadas, y el estudio continuó su andadura en España.

Sin embargo, la dificultad de la inclusión de pacientes hizo considerar al promotor la posibilidad de que participaran también centros portugueses, por lo que nos consultó a nosotros y a la AEMPS si sería posible enviar las cápsulas fabricadas a hospitales de Portugal. Siguiendo las directrices de la AEMPS, modificamos los PNT para adaptarlos a la nueva situación, y éstos fueron aprobados como una enmienda relevante por los comités éticos de investigación clínica y por la AEMPS. Más tarde la agencia portuguesa autorizó el estudio, no sin antes pedir aclaraciones sobre diversos aspectos de la fabricación del fármaco (que contestamos en 6 folios), así como la demostración de que el riesgo de transmisión de encefalopatías espongiiformes de las cápsulas de gelatina duras era mínimo, lo que demostramos presentando el certificado BSE/TSE, conforme a la guía EMEA/410/01 Rev 2-octubre de 2003 y Farmacopea Europea, sexta edición, que nos proporcionó el fabricante de las cápsulas. Para no alargarnos más, diremos que el estudio está en proceso de autorización por los comités de los centros portugueses y confiamos en que comience pronto la inclusión de pacientes en este país.

En conclusión, la implantación de las nuevas normativas sobre fabricación e importación de medicamentos que han aparecido en los últimos años han conducido a un período de incertidumbre que, afortunadamente, parece que ya ha pasado. Los servicios de farmacia de los hospitales podrán seguir fabricando MI con las garantías exigidas y contribuyendo a la investigación independiente, como han venido haciendo tradicionalmente.

Agradecimiento

A Mariantonia Serrano, responsable del Área de Ensayos Clínicos de la AEMPS, por sus consejos y por la información que nos ha transmitido.

Bibliografía

1. Note for guidance on Good Clinical Practise CMP/ICH/135/95. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ich/013595en.pdf>.
2. Directiva 2001/20/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 4 de abril de 2001, relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas de los Estados Miembros sobre la aplicación de las buenas prácticas clínicas en la realización de ensayos clínicos de medicamentos de uso humano. DOUE de 1 de mayo de 2001;L121:34-44.
3. Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos. BOE de 7 de febrero de 2004;33:5429-43.
4. Proyecto ECRIN. Disponible en: <http://www.ecrin.org>.
5. Real Decreto 1564/1992, de 18 de diciembre, por el que se desarrolla y regula el régimen de autorización de los laboratorios farmacéuticos e importadores de medicamentos y la garantía de calidad de su fabricación industrial. BOE de 2 de febrero de 1993;24:2756-64.
6. Guía de Normas de Correcta Fabricación de la Unión Europea: EudraLex the rules governing medicinal products in the European Union. Volume 4. EU guidelines to good manufacturing practice medicinal products for human and veterinary use. Disponible en [trad. esp.]: <http://www.agemed.es/actividad/sGInspeccion/NCF-tabla-3edi.htm>.
7. Rosso CI. Dificultades de la investigación independiente: uso de medicamentos importados en EECC no comerciales. ICBdigital [revista electrónica] 2005 Jul-Aug, núm. 33.
8. Directiva 2003/94/CE de la Comisión, de 8 de octubre de 2003, por la que se establecen los principios y directrices de las prácticas correctas de fabricación de los medicamentos de uso humano y de los medicamentos en investigación de uso humano. DOUE de 14 de octubre de 2003;262:22-6.
9. Directiva 91/356/CEE de la Comisión, de 13 de junio de 1991, por la que se establecen los principios y directrices de las prácticas correctas de fabricación de los medicamentos de uso humano. DOUE, de 17 de julio de 1991;L193:30-3.
10. Directiva 2005/28/CE de la Comisión, de 8 de abril de 2005, por la que se establecen los principios y las directrices detalladas de las buenas prácticas clínicas respecto a los medicamentos en investigación de uso humano, así como los requisitos para autorizar la fabricación o importación de dichos productos. DOUE de 9 de abril de 2005;91:13-9.
11. Orden SCO/256/2007, de 5 de febrero, por la que se establecen los principios y las directrices detalladas de buena práctica clínica y los requisitos para autorizar la fabricación o importación de medicamentos en investigación de uso humano. BOE de 13 de febrero de 2007;38:6295-300.
12. Aclaraciones sobre la aplicación de la normativa de ensayos clínicos con medicamentos de uso humano. Disponible en: <http://www.agemed.es/actividad/invClinica/docs/aclaraciones-normativaEC-mayo08.pdf>.

revisiones bibliográficas

bioética

- Kimmelman J, Weijer C, Meslin EM. Helsinki discords: FDA, ethics, and international drug trials. *Lancet* 2009;373:13-4.

Desde la publicación de su primera versión en 1964, la Declaración de Helsinki ha sido revisada en seis ocasiones, la última en octubre de 2008. La FDA ha exigido durante muchos años que se cumplieran las especificaciones de la Declaración en la investigación médica realizada fuera de Estados Unidos y presentada como base para la aprobación de nuevos fármacos. No obstante, el 28 de octubre de 2008 la FDA abandonó formalmente esta normativa, y la sustituyó por el cumplimiento de las especificaciones de las Recomendaciones de Buenas Prácticas Clínicas (BPC) de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH).

A pesar de que se aducen razones “positivas” para la decisión de la FDA (necesidad de asegurar la calidad de la investigación realizada en el extranjero, voluntad de evitar la confusión entre investigadores cada vez que la Declaración es revisada, preocupación por posibles futuras modificaciones que pudieran “contener normativas incompatibles con la legislación y la normativa norteamericanas”), la FDA se aparta de los principios de la Declaración de Helsinki por razones más bien “negativas”. La decisión de octubre de 2008 culmina un proceso iniciado en 2001, cuando la FDA se negó a reconocer la revisión del 2000, en gran parte porque la Declaración era contraria a los ensayos clínicos controlados con placebo.

Según los autores, de la Unidad de Ética Biomédica y el Departamento de Estudios Sociales en medicina de la Universidad McGill de Montreal, la Universidad de Ontario y la Universidad de Indiana, en un momento en el que aumenta la cantidad de ensayos clínicos internacionales y realizados fuera de Estados Unidos, la decisión de la FDA es preocupante. Primero, por la autoridad moral de la Declaración de Helsinki, que no tienen las normas de BPC de la ICH. Segundo, porque la Declaración de Helsinki tiene una inspiración y una profundidad de la que carecen las normas de BPC. El objetivo de las BPC es la armonización en regulación, no la articulación de compromisos éticos. Una cuidadosa comparación de ambos documentos revela varias diferencias importantes en cuestiones de bioética, abordadas en la Declaración de Helsinki, y sobre las que las BPC guardan silencio:

- El investigador debe revelar la financiación, patrocinadores y otros posibles conflictos de intereses a comités éticos y participantes en el ensayo.
- El diseño del estudio debe hacerse público (por ej., en registros de ensayos clínicos).
- La investigación, en particular en los países en desarrollo, debe ser beneficiosa y debe responder a necesidades de salud de las poblaciones en las que es realizada.
- Se debe hacer un uso limitado de los controles tratados con placebo en los procesos de aprobación de nuevos fármacos y en la investigación realizada en países en desarrollo.
- Se debe asegurar el acceso al tratamiento tras la finalización del ensayo.
- Los autores están obligados a comunicar los resultados con precisión, y a publicar y hacer públicos los resultados negativos.

Los autores concluyen que la decisión de la FDA puede rebajar el listón de las condiciones bioéticas de la investigación clínica internacional.

En tercer lugar, la decisión de la FDA amenaza sus objetivos declarados de claridad y armonización reguladora. Por ejemplo, si muchos países siguen aplicando la Declaración, los investigadores norteamericanos se enfrentarán a la misma “confusión” que la FDA dice tratar de evitar con sus nuevas normas. Análogamente, si otros países siguen el ejemplo de la FDA, el resultado será una balcanización de las normas éticas de la investigación clínica.

Sobre la base de estas consideraciones, los autores sugieren que la nueva administración norteamericana debería suspender esta nueva normativa y revisar sus implicaciones sobre la investigación patrocinada por compañías u organismos norteamericanos y realizada en otros países. Si esta revisión confirma sus temores, la FDA debería volver a reunirse con la comunidad internacional y exigir que los ensayos sean realizados de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki. También proponen que las sociedades científicas médicas, aunque no tengan poder regulador, presionen colectivamente para exigir que los investigadores se adhieran a los principios de la Declaración de Helsinki.

metodología

- Preference Collaborative Review Group. Patients' preferences within randomised trials: systematic review and patient level meta-analysis. *BMJ* 2009;338:85-8.

OBJETIVO: Revisar de manera sistemática los ensayos clínicos completamente aleatorizados sobre preferencias de los pacientes y explorar el impacto de estas preferencias sobre los resultados clínicos obtenidos, mediante metanálisis con datos individuales de pacientes.

MÉTODOS: A través de Google Scholar, el SCI y búsquedas en las bases de datos MEDLINE, CINAHL, EMBASE y AMED, se identificaron los ensayos clínicos completamente aleatorizados sobre preferencias de pacientes en los que se compararan tratamientos de cualquier tipo de cuadro clínico. Se excluyeron otros tipos de ensayos sobre preferencias y los ensayos cruzados.

Sobre estos 17 ensayos, 11 autores dieron información para el metanálisis. Los datos recogidos fueron las características iniciales, la información sobre curso clínico de la variable principal, información sobre la aleatorización, información sobre preferencias e información demográfica. La información clínica inicial y la relativa al primer examen después de que se aplicara la intervención fueron estandarizadas. Con el fin de mejorar la homogeneidad, sólo se combinó la información obtenida en los 8 ensayos sobre tratamiento de cuadros musculoesqueléticos (con 1.594 pacientes). Para estimar los efectos de las preferencias sobre los resultados clínicos, se compararon tres grupos: pacientes que tenían una preferencia y que fueron aleatorizados a su tratamiento preferido, pacientes que tenían una preferencia y fueron aleatorizados al tratamiento que no preferían, y pacientes que no tenían preferencia.

RESULTADOS: Los pacientes que fueron aleatorizados a su tratamiento preferido presentaron una magnitud estandarizada del efecto mayor que la de los pacientes indiferentes [magnitud del efecto de 0,162 (IC95%, 0,011-0,314); $p=0,04$]. Los participantes que recibieron su tratamiento preferido también presentaron mejor curso clínico que los participantes que no recibieron su tratamiento preferido [magnitud del efecto de 0,152 (IC95%, de -0,035 a 0,339)], pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p=0,11$). Los participantes aleatorizados al tratamiento que no preferían presentaron resultados clínicos que no fueron diferentes de los obtenidos en los participantes indiferentes. Comparados con los indiferentes, los participantes que fueron aleatorizados a un tratamiento no deseado tuvieron menos probabilidad de ser perdidos para el primer seguimiento [OR=1,70 (IC95%, 1,076-2,693); $p=0,02$]. No se observaron diferencias en las pérdidas para el seguimiento entre los pacientes aleatorizados a su tratamiento preferido y los indiferentes.

CONCLUSIONES: En los ensayos sobre cuadros musculoesqueléticos, las preferencias de los pacientes se asocian a efectos del tratamiento. En los ensayos abiertos las preferencias deben ser identificadas antes de la aleatorización.

- Chan-AW, Hróbjartsson A, Jorgensen KJ, Gotzsche PC, Altman DG. Discrepancies in sample size calculations and data analyses reported in randomised trials: comparison of publications with protocols. *BMJ* 2008;337:1404-7.

El objetivo de este interesante trabajo fue saber con qué frecuencia en los ensayos clínicos se modifican los cálculos de tamaño de la muestra y los métodos de análisis estadístico tras la aprobación del protocolo. Para ello se realizó un estudio retrospectivo de cohortes.

Se incluyeron en el estudio los protocolos y publicaciones correspondientes a los 70 ensayos clínicos de grupos paralelos inicialmente aprobados en 1994-95 por los CEIC de Copenhague y Frederiksberg. Se examinaron la proporción de protocolos y publicaciones que no daban información clave sobre cálculos del tamaño de la muestra o sobre métodos estadísticos, y la proporción de ensayos con discrepancias entre la información presentada en el protocolo y la presentada en la publicación.

RESULTADOS: Sólo para 11 de 62 ensayos se describieron de manera completa y consistente, tanto en el protocolo como en la publicación, los cálculos de tamaño de la muestra. El método para gestionar las desviaciones del protocolo fue descrito en 37 protocolos y en 43 publicaciones. El método para gestionar los datos incompletos se describía en 16 protocolos y en 49 publicaciones. 39 de 49 protocolos y 42 de 43 publicaciones informaban de la prueba estadística aplicada para el análisis de los resultados relativos a la variable principal.

Se hallaron discrepancias no explícitamente (ni implícitamente) reconocidas entre protocolo y publicación para el cálculo del tamaño de la muestra (en 18 de 34 ensayos), los métodos de gestionar las desviaciones del protocolo (19 de 43) y los datos incompletos (39 de 49), los análisis de la variable principal (25 de 42), los análisis de subgrupos (25 de 25) (!!) y los análisis ajustados (23 de 28) (!!). Se describían análisis interinos en 13 protocolos, pero sólo se los citaba en 5 de las publicaciones correspondientes.

CONCLUSIÓN: Con frecuencia, cuando eran descritos en publicaciones, los cálculos de tamaño de la muestra y los métodos estadísticos de análisis discreparon en relación a los descritos en los protocolos, o bien no habían sido preespecificados. Estas enmiendas fueron raramente reconocidas en la publicación sobre el ensayo. La fiabilidad de las publicaciones que describen ensayos clínicos no puede ser evaluada sin tener acceso a sus protocolos completos.

- Lee K, Bacchetti P, Sim I. Publication of clinical trials supporting successful new drug applications: a literature analysis. *PLoS Medicine* 2008;5:191.

La FDA autorizó 90 nuevos productos entre los años 1998 y 2000. Más de la mitad (51,57%) de los 909 ensayos clínicos que apoyan estas autorizaciones seguían sin publicarse 5 años después, según los resultados que presentan estos investigadores que analizaron las bases de datos al respecto. En el año 2006 quedan por publicar una cuarta parte. Los investigadores hallaron pruebas contundentes de sesgo de publicación: los ensayos con resultados estadísticamente significativos tenían 3 veces más probabilidades de ser publicados [OR=3,03, (IC95% 1,78-5,17)]. Los resultados fueron similares para los ensayos pivotaes.

Según los autores, el sesgo de publicación tiende a distorsionar las pruebas sobre un fármaco determinado. Por ello, la FDA ha resuelto establecer la necesidad de que los resultados de los ensayos clínicos deberán publicarse durante el primer año después de la terminación del estudio, o de la autorización del fármaco. Esta nueva legislación debe reducir el considerable sesgo actual sobre las pruebas de los nuevos fármacos.

Publicado como comentario corto en *BMJ* 2008;337:1854.

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

noticias

Celebración de la 2ª Jornada sobre Ensayos Clínicos: Estudios Farmacogenéticos

El próximo día 15 de junio se celebrará en el Aula Magna de la Fundación Jiménez Díaz la segunda Jornada sobre Ensayos Clínicos dedicada a los estudios farmacogenéticos y organizada por la Subdirección de Investigación de la Fundación Jiménez Díaz.

La Jornada está dirigida a los médicos, miembros de CEIC e investigadores. Se ha solicitado la acreditación docente y la inscripción es gratuita.

ICB Digital les ofrece el acceso directo al [Programa](#) y al [Boletín de Inscripción](#).
Para más información, consultar <http://www.fjd-medicinapersonalizada.com>

foros de ICB digital

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

Moderadora: Mónica Saldaña

monicasaldanavalderas@yahoo.es

próximo número

n° 55
junio de 2009
