

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

## contenido

### artículo original

Publicamos en este número de *ICB Digital* el artículo firmado por César de la Fuente y colaboradores (de la AEMPS) titulado [Estudios postautorización de tipo observacional en España: Justificación y bases de una nueva normativa](#). Este es el segundo de una serie de dos artículos sobre las nuevas directrices sobre EPAs.

### 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

[El Sistema de Información del Centro Coordinador de CEICS](#).

### 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 63 - abril-mayo de 2010](#)



## Investigación clínica y bioética

# Estudios postautorización de tipo observacional en España: justificación y bases de una nueva normativa<sup>☆</sup>

Non-interventional post-authorisation studies in Spain: Justification and basis of a new regulation

César De La Fuente Honrubia<sup>a</sup>, Francisco José De Abajo Iglesias<sup>a,b,\*</sup>,  
Javier García Del Pozo<sup>c</sup> y Emilio Vargas Castrillón<sup>a,d</sup>

<sup>a</sup> Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, Ministerio de Sanidad y Política Social, Madrid, España

<sup>b</sup> Unidad de Farmacología Clínica, Departamento de Farmacología, Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Facultad de Medicina, Universidad de Alcalá de Henares, Madrid, España

<sup>c</sup> Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios, Ministerio de Sanidad y Política Social, Madrid, España

<sup>d</sup> Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

### Historia del artículo:

Recibido el 26 de noviembre de 2009

Aceptado el 4 de febrero de 2010

On-line el 20 de marzo de 2010

## Introducción

El inicio de la intervención administrativa de los estudios postautorización (EPA) de tipo observacional con medicamentos de uso humano está próximo a cumplir su vigésimo aniversario. Esta intervención, que comenzó en forma de recomendaciones en 1990, se transformó en el año 2002 en normas de carácter legal. Los objetivos principales de todas estas iniciativas han sido los mismos desde su inicio: 1) dotar a las administraciones sanitarias del control necesario para conseguir que se realizaran EPA de calidad; 2) comprobar el cumplimiento al respecto de los derechos de los ciudadanos que participan en los estudios, y 3) garantizar la defensa de los intereses públicos. Este último objetivo venía

determinado por la frecuente y espuria utilización de este tipo de estudios para fines promocionales por parte de la industria farmacéutica.

El camino seguido hasta ahora ha tenido luces y sombras. Entre las primeras, cabe mencionar la mejora en la calidad técnica y ética de los estudios. Entre las segundas, se debe admitir que el mayor control y, en particular, la descentralización de éste a través de las CCAA han introducido dificultades para el eficiente desarrollo de los estudios.

De acuerdo con este escenario, en el año 2007 se creó una nueva estructura administrativa (el Comité de Coordinación de EPA [CEPA]) con el propósito de iniciar un proceso armonizador entre las diferentes administraciones que finalmente ha conducido a un documento de consenso: la Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se publican las directrices sobre estudios posautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano<sup>1</sup>. El acuerdo entre todas las administraciones es el principal aval de estas nuevas directrices sobre EPA junto con su aplicación homogénea en todo el territorio nacional (tras la respectiva adaptación de la norma autonómica que habrá de tener lugar).

## Antecedentes

El desarrollo normativo sobre EPA en España comenzó el 21 de noviembre de 1990 cuando la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios publicó la Circular 18/1990<sup>2</sup> según las recomendaciones de la Comisión Nacional de Farmacovigilancia.

\* Miembros del Comité de Coordinación de Estudios Posautorización (Ceuta y Melilla están representadas por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [AEMPS]). Presidencia: Iciar Alonso Farnos (País Vasco); vicepresidencia: Ana Aldea Perona (Canarias); secretaría: Francisco J. de Abajo Iglesias (AEMPS), César de la Fuente Honrubia (AEMPS); vocales: Antonio Velázquez Martínez (Andalucía), Alexandra Prados Torres (Aragón), Javier Fidalgo Pardo (Asturias), Gemma Melero Quiñonero (I. Baleares), Mónica Gomara Lestal (Cantabria), Antonia Santos Azorin (Castilla la Mancha), José María Fernández Fernández (Castilla y León), María José Gaspar Caro (Cataluña), José Luis García Herrera (Comunidad Valenciana), Galo Agustín Sánchez Robles (Extremadura), Irene Zarra Ferro (Galicia), Jesús Honorato Pérez (La Rioja), Carmen Aguado Menéndez (Madrid), Conchita Elverdin Garcés (Navarra), Isabel Lorente Salinas (Región de Murcia).

<sup>☆</sup> Autor para correspondencia.

Correo electrónico: fabajo@aemps.es (F.J. De Abajo Iglesias).

Con esta circular se trataba de poner en valor la finalidad científica de los estudios de fase IV (incluyendo los estudios de farmacovigilancia) y de frenar o desincentivar el uso promocional de éstos. Además de recomendaciones metodológicas elementales (la necesidad de un protocolo, el cálculo del tamaño muestral, la necesidad del grupo control, etc.), la circular establecía un procedimiento de comunicación de estos estudios a «efectos informativos» a la propia Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios, y podía requerir el interesado una opinión sobre el protocolo. Desafortunadamente, el impacto de la circular fue mínimo y el uso del servicio de asesoramiento sobre el protocolo fue anecdótico.

Posteriormente, en el año 2000, una vez constituida la Agencia Española del Medicamento (que pasaría más tarde a denominarse Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [AEMPS]), se publicó la Circular 4/2000<sup>3</sup>, en la que se actualizaba la anterior y se recogían los aspectos normativos de las directrices europeas sobre estudios de seguridad postautorización que acababan de adoptarse. En esta circular, que aludía únicamente a los EPA de seguridad, se incluían referencias a la discusión del protocolo con las autoridades reguladoras y expertos independientes, la información para enviar a la AEMPS sobre el estudio, la comunicación de la fecha efectiva de comienzo, el envío de informes de seguimiento y final, los requisitos de notificación de sospechas de reacciones adversas detectadas y el sometimiento del protocolo del estudio a la evaluación de un Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC).

El impacto de la Circular 4/2000 se evaluó después mediante el análisis de todos los estudios remitidos a la AEMPS en el año 2001 (un total de 162). Asimismo, se evaluó el impacto bibliométrico de los estudios propuestos. El estudio completo se publicó en 2006<sup>4</sup>. Éstos son algunos de los resultados obtenidos: aproximadamente el 82% de los estudios presentados a la AEMPS carecía de grupo control; el 43% no justificaba el tamaño muestral; un CEIC no había revisado al 77%, y únicamente el 10% de los estudios finalizados se había publicado en alguna revista científica durante los siguientes 3 años. Se concluía que la circular había servido para que afloraran EPA, pero seguían teniendo una pobre calidad metodológica y ética, y el carácter esencialmente promocional no podía descartarse en una gran mayoría de ellos. La necesidad de una regulación de carácter legal parecía, pues, evidente. El Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano respaldó esta conclusión.

En esta línea de pensamiento se decidió incluir un artículo sobre EPA en el Real Decreto 711/2002<sup>5</sup>, por el que se regulaba la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano, y se sentaba por primera vez una base legislativa que permitiera una intervención administrativa eficaz. El artículo 18 del Real Decreto 711/2002 sería desarrollado posteriormente por la Circular 15/2002 de la AEMPS<sup>6</sup>, que incluía las directrices sobre EPA, y que desde entonces se ha constituido en la referencia normativa para la puesta en marcha y el seguimiento de estos estudios en nuestro país así como en la base para el desarrollo legislativo autonómico de sus competencias en este ámbito. En un número previo de Investigación Clínica y Bioética digital se analizaron con detalle estas directrices<sup>7</sup>.

Muchas de las consideraciones expresadas en la citada circular hacían referencia únicamente a los EPA de seguimiento prospectivo (EPA-SP). La especial atención prestada al control administrativo de este tipo de estudios se debía a que son los únicos que pueden utilizarse como instrumentos para la inducción a la prescripción, de ahí que se exigiera para ellos una autorización previa por parte de la autoridad autonómica competente. A su vez, mediante esta circular se abarcaban diferentes campos que previamente no se habían regulado, como las responsabilidades de los agentes que intervienen en el estudio, la realización de inspecciones, los elementos que debía contener el protocolo y,

finalmente, la inclusión de diversas consideraciones de tipo ético, como la necesidad de un dictamen favorable de un CEIC.

## Justificación de la nueva normativa

La regulación de 2002 produjo algunos cambios favorables, como la mejoría de la calidad técnica y ética de los estudios y la reducción, si no la eliminación, del circuito legal de las investigaciones seudocientíficas con objetivos promocionales. Pero, por otra parte, introdujo mecanismos de control que en algunos casos se han mostrado muy ineficientes. Al tomar como base la experiencia acumulada, y con motivo de una actualización de la normativa sobre farmacovigilancia, se decidió modificar la parte relativa a los EPA, y se trató de sentar unas bases legales que permitieran reforzar los aspectos positivos y afrontar las insuficiencias y las disfunciones detectadas. Este fue el origen del artículo 19 del Real Decreto 1344/2007, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano<sup>8</sup>. En él se abordan aspectos previamente no tratados, como la autorización de estudios requeridos por las autoridades competentes o financiados con fondos públicos, la clasificación previa por parte de la AEMPS de todos los posibles EPA que desarrollar en España o el establecimiento de herramientas de coordinación y armonización de la norma en el territorio nacional (**tabla 1**). A continuación se describen las líneas conceptuales que impulsaron la nueva normativa.

### Mejor definición del ámbito competencial

La distribución constitucional de competencias sobre la ordenación y la ejecución de la legislación farmacéutica hizo necesario crear a partir de 2002 en cada comunidad autónoma una estructura responsable de la evaluación y la autorización de los EPA. La descentralización de esta función propició cierta disparidad en los criterios aplicados por las diferentes autoridades competentes a la hora de evaluar las solicitudes de autorización de los EPA. Aunque la mayoría de estos criterios eran justificables de forma individual, la normativa estatal perdía coherencia en su conjunto al producir una heterogeneidad no asumible que hacía difícil realizar un estudio en múltiples CCAA. Este hecho adquiría especial significado cuando se trataba de estudios requeridos por las propias autoridades competentes (Agencia Europea de Medicamentos y AEMPS, principalmente). Así, podría darse el caso de que un titular de autorización de comercialización del medicamento no pudiera cumplir los compromisos acordados con estas autoridades reguladoras porque las autoridades sanitarias locales les negaran la autorización para hacerlo, lo que creaba una inseguridad jurídica evidente. Por otra parte, era obvio que los estudios con financiación pública, que ya se habían revisado en su valía científica y ética, requerían un tratamiento diferenciado. Para dar cobertura legal a estos 2 tipos de estudios, se elaboraron los puntos 5.<sup>º</sup> y 6.<sup>º</sup> del artículo 19 del Real Decreto 1344/2007, en los que se establecen las bases para procedimientos específicos de evaluación y autorización que se debían desarrollar posteriormente.

### Necesidad de una coordinación efectiva

Para reducir en lo posible la disparidad en los procedimientos y los criterios, se determinó la creación del CEPA con participación de representantes de todas las CCAA y de la AEMPS. Este Comité se constituyó en septiembre de 2008 y se dotó de un reglamento interno en el que se determinaron sus principales funciones:

1. Establecer las pautas y los procedimientos para la armonización de las actuaciones en materia de EPA de

**Tabla 1**

Artículo 19 del Real Decreto 1344/2007

<b>Capítulo V</b>
<i>De los estudios postautorización</i>
Artículo 19. Régimen aplicable
1. Los estudios postautorización deberán tener como finalidad complementar la información obtenida durante el desarrollo clínico de los medicamentos previo a su autorización. Queda prohibida la planificación, realización o financiación de estudios postautorización con la finalidad de promover la prescripción de los medicamentos
2. Las administraciones sanitarias establecerán de común acuerdo las condiciones en las que se llevarán a cabo los estudios postautorización de tipo observacional con la finalidad de favorecer aquellos que puedan contribuir al conocimiento del medicamento o a mejorar la práctica clínica. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios coordinará las acciones que se realicen en este ámbito y establecerá un Comité de Coordinación de Estudios Postautorización con participación de los representantes de todas las comunidades autónomas y de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, en el que se debatirán las directrices de los procedimientos comunes que cada comunidad ejecutará en su ámbito competencial. El funcionamiento de dicho comité se regirá por las normas recogidas en la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, de régimen jurídico de las administraciones públicas y del procedimiento administrativo común para los órganos colegiados
3. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios mantendrá un registro de las propuestas de estudio postautorización de tipo observacional, al que tendrán acceso los órganos competentes de las comunidades autónomas, e informará a cada promotor sobre los procedimientos a seguir en cada caso. A tal efecto, el promotor del estudio deberá remitir a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios el protocolo del estudio
4. Cuando el estudio postautorización de conformidad con lo previsto en el Artículo 58 de la Ley 29/2006, de 26 de julio, tenga carácter de ensayo clínico y no de estudio observacional, no se regirá por lo dispuesto en este capítulo, sino que le resultará de aplicación el Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos de uso humano
5. Cuando la realización de un estudio postautorización de tipo observacional sea una condición establecida en el momento de la autorización de un medicamento o bien constituya una exigencia de la autoridad competente para aclarar cuestiones relativas a la seguridad del medicamento o forme parte del plan de gestión de riesgos que debe llevar a cabo el titular, requerirá únicamente la autorización de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, según los procedimientos que se establezcan al efecto. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios informará de estos estudios a las comunidades autónomas donde se vayan a realizar y los incluirá en el registro referido en el apartado 3
6. Cuando se trate de estudios promovidos por las administraciones sanitarias o financiados con fondos públicos, se establecerán procedimientos simplificados con objeto de facilitar su realización y que se acordarán en el Comité de Coordinación de Estudios Postautorización al que se refiere el apartado 2
7. El promotor del estudio comunicará a las comunidades autónomas donde se vaya a realizar el estudio y a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios la fecha del inicio efectivo del estudio, y remitirá, cuando corresponda, los informes de seguimientos anual y final así como las enmiendas relevantes del protocolo
8. En todo caso, el promotor de un estudio postautorización de seguridad tendrá en cuenta las directrices que se recogen en el volumen 9A de las normas sobre medicamentos en la Unión Europea

medicamentos, incluyendo criterios de evaluación de éstos.

2. Establecer procedimientos simplificados para estudios promovidos por las administraciones sanitarias o financiados con fondos públicos con objeto de facilitar su realización.
3. Proponer programas de formación sobre EPA.
4. Resolver las diferentes consultas que pudieran plantearse.
5. Armonizar las posibles discrepancias entre los criterios de las diferentes administraciones.
6. Asesorar a las diferentes administraciones sobre EPA.
7. Elaborar propuestas para la implantación de un sistema informático que facilite el desarrollo de un sistema de comunicación entre CCAA que permita conocer la situación del procedimiento administrativo y las aclaraciones que se planteen, así como el seguimiento de los estudios que se realicen.
8. Elaborar propuestas para la verificación del cumplimiento de la normativa vigente en materia de EPA.
9. Elaborar propuestas para establecer criterios comunes para el seguimiento de los estudios que se realicen.
10. Elaborar propuestas para establecer contenidos comunes en los modelos de contrato.

La puesta en marcha de este Comité ha sido un punto de apoyo esencial para la elaboración de la nueva normativa. No obstante, la publicación de este texto, lejos de determinar su disolución, sienta las bases para su futuro trabajo de coordinación.

#### *Mejor definición de los procedimientos administrativos de los diferentes estudios postautorización*

La Circular 15/2002 de la AEMPS establecía un procedimiento administrativo específico para aquellos estudios cuyo diseño contemplara un seguimiento de tipo prospectivo. Sin embargo, aunque se nombraba el resto de estudios en su redactado (con

diseños diferentes, e incluso estudios que no se considerarían como postautorización), no se indicaba el procedimiento que les resultaba aplicable. Esta indefinición queda resuelta en la nueva normativa.

#### *Adaptación a los cambios introducidos en notificación de sospechas de reacciones adversas*

En los últimos años este campo ha experimentado una gran evolución, y se han aprovechado las posibilidades que las innovaciones tecnológicas han aportado, con el objetivo de mejorar la eficiencia del trabajo y armonizar a escala europea la información que recoger sobre las sospechas de reacciones adversas a medicamentos de uso humano que se notifiquen a las autoridades competentes. Como resulta obvio, era necesario trasladar estos cambios a la notificación de sospechas de reacciones adversas producidas en el seno de los EPA.

#### **Aspectos más importantes de la nueva normativa**

Como se ha comentado, una de las primeras tareas del CEPA fue la elaboración de un nuevo marco normativo en el que se incluyeran las consideraciones provenientes de las diferentes administraciones. Como fruto de este trabajo, se obtuvo una propuesta consensuada de directrices, que se han publicado como orden ministerial<sup>1</sup>. A continuación se analizan los aspectos fundamentales que contiene la nueva normativa, y se hace especial hincapié en aquellos puntos que se consideran especialmente novedosos.

#### *Aclaraciones a la definición de estudio observacional*

La Directiva 2001/20/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 4 de abril de 2001 sobre ensayos clínicos<sup>9</sup> incluyó la definición

**Tabla 2**

Definición de estudio observacional según la Ley 29/2006 de garantías y uso racional de medicamentos y productos sanitarios (capítulo vi. Título III; artículo 58)

3. ...A los efectos de esta Ley, se entiende por «estudio observacional» el estudio en el que:

- (1) Los medicamentos se prescriben de la manera habitual de acuerdo con las condiciones establecidas en la autorización
- (2) La asignación de un paciente a una estrategia terapéutica concreta no estará decidida de antemano por el protocolo de un ensayo, sino que estará determinada por la práctica habitual de la medicina, y la decisión de prescribir un medicamento determinado estará claramente dissociada de la decisión de incluir al paciente en el estudio
- (3) No se aplicará a los pacientes ninguna intervención, ya sea diagnóstica o de seguimiento, que no sea la habitual de la práctica clínica, y se utilizarán métodos epidemiológicos para el análisis de los datos recogidos

de *non-interventional trial*, que en España se tradujo como «estudio observacional», y se incorporó a nuestro ordenamiento jurídico a través del Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos<sup>10</sup>, y de la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de medicamentos y productos sanitarios<sup>11</sup>. En esta definición (**tabla 2**), se establecían 3 requisitos que debía reunir un estudio para que se considerara como observacional, en el entendimiento de que si no cumplía con ellos, habría de considerarse, a efectos administrativos, como ensayo clínico (véase el volumen 10 de normativas europeas<sup>12</sup>).

Esta definición ha sido una fuente inagotable de controversia. Si bien los 3 requisitos son problemáticos, el que se lleva la palma es sin duda el tercero, que señala que «no se aplicará a los pacientes ninguna intervención, ya sea diagnóstica o de seguimiento, que no sea la habitual de la práctica clínica». Esto significa que si un estudio concebido por diseño como observacional incluye una intervención que no se considere práctica clínica habitual, habría de considerarse como ensayo clínico. Este requisito no supone mayor inconveniente para los estudios observacionales retrospectivos (que utilizan información ya registrada en los diferentes actos médicos), pero una interpretación demasiado literal de la definición podría hacer que muchos estudios observacionales prospectivos se catalogaran incorrectamente como ensayos clínicos. El problema es el siguiente: muchos de estos estudios, si no todos, incorporan herramientas o medidas de observación cuyo objetivo no es otro que sistematizar la recogida de información y mejorar la precisión de aquello que se está observando, por ejemplo, cuestionarios o pruebas diagnósticas que no son habituales en el contexto clínico o no son habituales con la frecuencia propuesta y que sólo tienen justificación en un entorno investigador (v. gr. un electrocardiograma cada mes para seguir de una manera más fina la evaluación del intervalo QT). En esta misma línea se podrían inscribir las pruebas genéticas para evaluar polimorfismos genéticos en asociación con una enfermedad o un problema clínico de interés.

Es evidente que estas pruebas, siempre que sean no invasivas, no cambian la naturaleza observacional del estudio, pero podría interpretarse que no encajan estrictamente con la definición. Para evitar estas posibles interpretaciones que tergiversarían el espíritu de la norma, el volumen 9A<sup>13</sup>, que aglutina las normativas europeas sobre farmacovigilancia, incluyó en sus directrices sobre EPA (capítulo i.7) la siguiente aclaración: «las entrevistas, los cuestionarios y las muestras de sangre se pueden considerar como práctica clínica habitual». En las nuevas directrices se recoge esta aclaración y se añade que, en todo caso, para el tratamiento de muestras biológicas se seguirá lo dispuesto en la Ley 14/2007 de Investigación Biomédica<sup>14</sup>. Es evidente que en nuestro país, a causa del desarrollo legislativo con el que contamos, el control ético que requieren las citadas pruebas en un estudio observacional se puede realizar sin necesidad de que el estudio se catalogue como ensayo clínico. En el caso de pruebas invasivas que impliquen un riesgo para los sujetos

de investigación superior al mínimo, podría justificarse la clasificación del estudio como ensayo clínico con la intención de darle una protección adicional (por ejemplo, suscripción de un seguro).

#### *Comités de Ética de la Investigación*

En este apartado se ha tenido en cuenta la legislación aplicable que se ha publicado en estos años, como la Ley 14/2007 de Investigación Biomédica o el Real Decreto 1720/2007 sobre protección de datos de carácter personal<sup>15</sup>. En relación con la primera de ellas, en su redactado indica que los Comités de Ética de la Investigación (CEI) sustituirán a los CEIC, y añaden que hasta que éstos se constituyan en los centros que realicen investigación biomédica, los CEIC acreditados de estos centros podrán asumir sus competencias. En consecuencia, los CEIC continuarán evaluando los EPA hasta que se constituyan los CEI.

#### *Responsables del estudio*

A las obligaciones del promotor previamente especificadas en la Circular 15/2002 se han añadido o definido con mayor claridad las siguientes:

- Solicitud de la autorización del estudio por parte de la administración cuando proceda.
- Modificación de los procedimientos de notificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos que surjan durante el estudio (como se describe más adelante).
- Firma del contrato con la entidad competente.
- Publicación de los resultados del estudio, a ser posible, a través de una revista científica.

Respecto a las obligaciones de los investigadores, se elimina la referencia a su deber de informar de su participación a la dirección del centro al que pertenece por considerarlo poco eficiente.

#### *Elementos del protocolo*

En las nuevas directrices se ha incluido una adaptación del modelo de protocolo propuesto en el capítulo i.7 del volumen 9A basado a su vez en las recomendaciones recogidas en la Guía de Buenas Prácticas Farmacoepidemiológicas publicadas por la Sociedad Internacional de Farmacopatología<sup>16</sup>. Como es obvio, no todos los apartados incluidos en el esquema mencionado serán aplicables a todos los estudios, ya que esto dependerá de su diseño y naturaleza. No obstante, los protocolos deberán adaptarse en lo posible al esquema propuesto. En el modelo de protocolo también se añaden aquellos anexos que como mínimo deben figurar, y se pueden incorporar anexos adicionales a criterio del promotor.

## Clasificación de los estudios por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

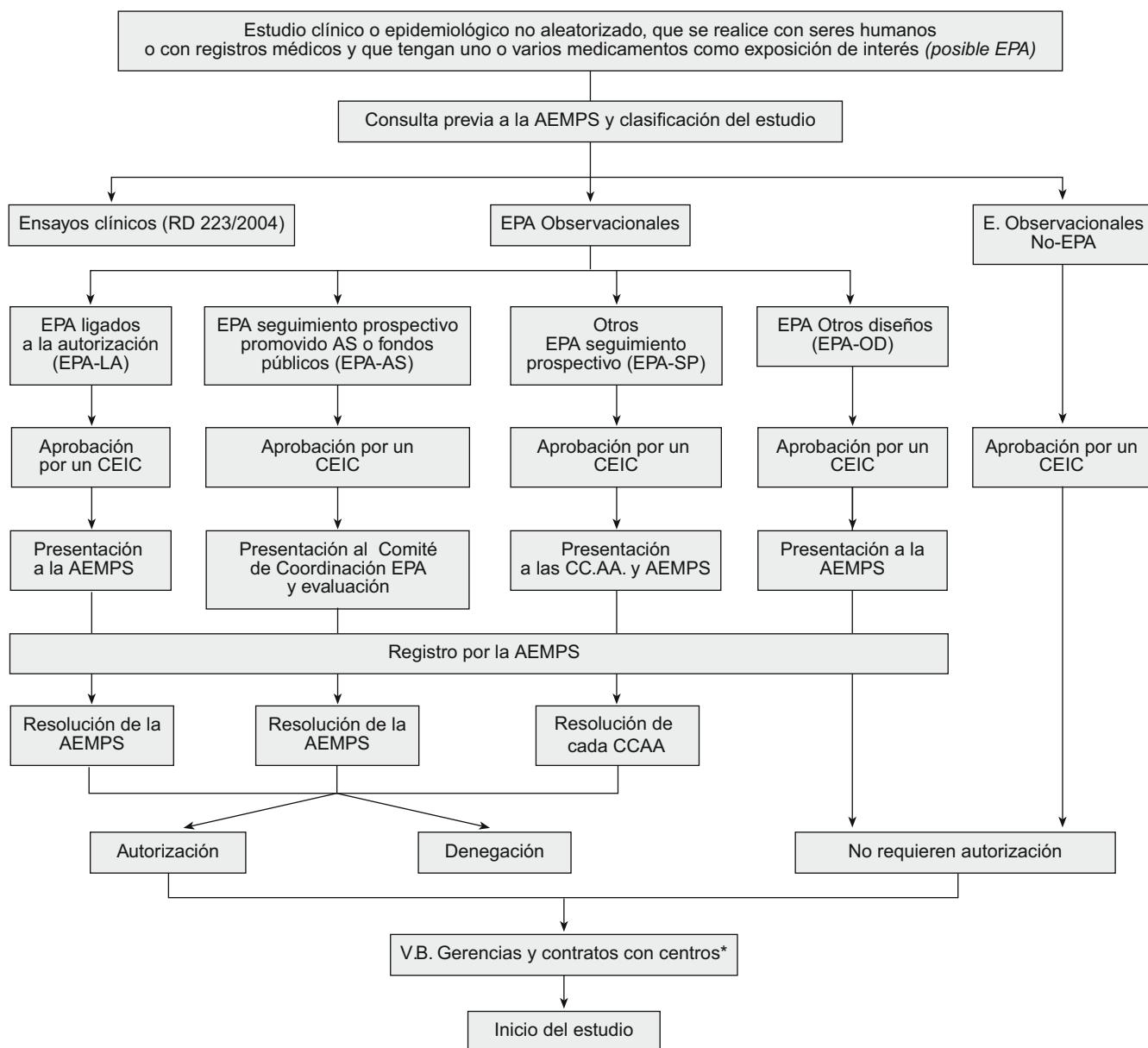
De acuerdo con el Real Decreto 1344/2007, la AEMPS realizará una clasificación previa de todos los posibles EPA, que comprende todos aquellos estudios clínicos o epidemiológicos no aleatorizados que se realicen con seres humanos o con registros médicos y que tengan uno o varios medicamentos como exposición de interés. Este paso previo clarificará los trámites necesarios para el inicio de un EPA, ya que la resolución sobre la clasificación de un estudio será única y válida para todo el territorio nacional y, por tanto, dirigirá al promotor por una vía administrativa inequívoca.

Junto con esta clasificación, que se realizará en un plazo máximo de 30 días tras su solicitud, se informará del procedimiento administrativo específico que le corresponde al estudio. La remisión del estudio para su clasificación no requiere que un CEIC lo haya evaluado, por lo que no supone incremento en el plazo administrativo global, ya que ambas evaluaciones se pueden solapar en el tiempo. La

clasificación del estudio no implica autorización, ya que determinado tipo de estudios que se detallan a continuación deberán someterse a la evaluación posterior de las autoridades competentes.

### Procedimientos administrativos específicos (fig. 1)

1. *EPA que sean una condición establecida en el momento de la autorización de un medicamento o sean una exigencia de la autoridad competente o formen parte del plan de gestión de riesgos, independientemente de su diseño (EPA ligados a la autorización [EPA-LA]):* tal y como se ha comentado previamente, el Real Decreto 1344/2007 establecía un procedimiento diferenciado para estos estudios, por el que únicamente debían autorizarse por la AEMPS para su realización. En las nuevas directrices se describe con detalle este procedimiento, incluyendo la documentación necesaria que aportar, el plazo máximo de resolución (60 días), la independencia de este procedimiento con el de aprobación del plan de gestión de



**Figura 1.** Diferentes rutas administrativas de los estudios postautorización. AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; CEIC: Comité Ético de Investigación Clínica; E. observacionales no-EPA: estudios observacionales no postautorización; EPA: estudios postautorización.

- riesgos en su caso y, finalmente, el registro de los estudios evaluados correspondientes a esta categoría.
2. *EPA de seguimiento prospectivo promovidos por administraciones sanitarias o financiados con fondos públicos* (EPA-AS): de acuerdo con el mandato del Real Decreto 1344/2007, en las nuevas directrices se especifica un procedimiento simplificado para los estudios que cumplan con las características mencionadas. Este procedimiento consiste en la clasificación previa por parte de la AEMPS y la evaluación del protocolo por el CEPA. La AEMPS emitirá resolución de autorización o denegación del estudio de acuerdo con el dictamen del CEPA en un plazo máximo de 30 días tras la solicitud. Esta resolución será válida en todo el territorio nacional sin ser necesarias autorizaciones adicionales de los órganos responsables de las CCAA.
  3. *EPA-SP que no se clasifiquen en alguna de las categorías anteriores*: esta es la categoría de estudios que menos cambios ha presentado. Corresponde a la categoría de estudios de seguimiento prospectivo expresada en la Circular 15/2002, de la que ahora se separan los incluidos en los puntos 1 y 2 de este epígrafe. Una vez que se solicita la autorización del estudio mediante la entrega de la documentación que se especifica en las directrices, los organismos designados por las CCAA involucradas deberán resolver su autorización de forma independiente en un plazo máximo de 90 días. Aunque este procedimiento no exprese cambios sustanciales, posee el valor fundamental de la armonización en nuestro país, ya que todas las CCAA aplicarán el mismo procedimiento y solicitarán los mismos requisitos para su evaluación y autorización.
  4. *EPA con otros diseños*: son aquellos estudios que presentan diseños diferentes al de «seguimiento prospectivo» y que no se han clasificado como EPA-LA. En estas directrices se define por primera vez un procedimiento específico, y se indica que el promotor deberá remitir a la AEMPS el protocolo junto con la aprobación de éste por un CEIC acreditado en España. Una vez clasificado en esta categoría, no es necesaria la autorización administrativa del estudio por parte de la AEMPS ni de los órganos competentes de las VVAA.
  5. *Estudios observacionales no postautorización*: son aquellos estudios observacionales en los que el factor de exposición fundamental investigado no son los medicamentos. Si recogen información relevante sobre medicamentos, sería conveniente que fueran clasificados por la AEMPS. Estos estudios se regirán por las normas generales relativas a la investigación biomédica (Convenio de Oviedo<sup>17</sup> y Ley 14/2007 de investigación biomédica) y las regulaciones autonómicas si las hubiera.

#### *Procedimientos comunes*

Para todos los estudios, independientemente de su clasificación, se mantiene la obligación de que un CEIC (o CEI, en su caso) los evalúe antes de su inicio. Este aspecto garantiza el cumplimiento de los requisitos éticos mínimos exigibles a este tipo de estudios. Si el estudio requiere la autorización administrativa previa, la evaluación ética ha de realizarse antes de ésta.

Otro aspecto que debe tenerse en cuenta respecto al plazo especificado para la resolución de las correspondientes solicitudes de clasificación y autorización y mencionado en párrafos anteriores es que, si durante la evaluación pertinente la autoridad competente solicita aclaraciones o documentación adicional, el período fijado para ésta se entenderá suspendido hasta la remisión de la información requerida. Esta suspensión se notificará al promotor.

También será común para todos los estudios la obligación de acordar la realización de éstos con las entidades proveedoras de servicios sanitarios, incluyendo la formalización de contrato con

aquellos centros que así lo requieran y siempre previo al inicio del estudio.

Si se ha cumplido con todo el procedimiento indicado anteriormente en aquellos aspectos previos, específicos y comunes, el estudio se puede iniciar y notificar esta circunstancia a la AEMPS y a las CCAA en las que se lleve a cabo. Como es obvio, no se podrán realizar estudios sin la preceptiva autorización de las autoridades competentes de aquellos que así lo requieran, y su incumplimiento da lugar a la incoación del correspondiente expediente sancionador.

#### *Seguimiento de los estudios*

Un aspecto novedoso que se incorpora en estas nuevas directrices es una referencia al procedimiento aplicable a las enmiendas relevantes de los protocolos de los estudios. Se diferencia entre enmiendas mayores (aquellas que afectan a los apartados de objetivos, a los métodos y a los aspectos éticos) o menores; las primeras requieren una nueva evaluación por parte del CEIC que informó favorablemente y, en su caso, la autorización correspondiente del órgano competente que autorizó su realización. En caso de duda sobre si una enmienda se considera mayor o no, el promotor podrá solicitar por escrito a la AEMPS una opinión al respecto.

En cuanto a los informes sobre los EPA que se han de remitir, aquéllos cuyo diseño corresponda a un seguimiento prospectivo, independientemente de su clasificación (EPA-LA, EPA-AS o EPA-SP), deberán enviar a la AEMPS y a las CCAA donde se esté llevando a cabo un informe anual de seguimiento. El informe final del estudio, que habrá de remitirse en los 3–6 meses posteriores a la finalización de éste, será obligatorio para todos los EPA sea cual sea su diseño, y se enviará a la AEMPS y a las CCAA donde se haya realizado.

Las directrices incorporan los cambios que han tenido lugar en la notificación de sospechas de reacciones adversas, y especifican a su vez que tan solo se notificarán aquellas que sean graves y que provengan de estudios de seguimiento prospectivo. Los promotores que sean compañías farmacéuticas realizarán esta comunicación mediante transmisión electrónica. En estas notificaciones se deberá especificar que provienen de un EPA así como la identificación de éste. Cuando el promotor sea un grupo profesional, podrá optar por hacer la notificación por «carga online» (método de notificación a través de la página web de la AEMPS) o por tarjeta amarilla. Finalmente, cuando se trate de un solo investigador, notificará las sospechas de reacciones adversas a través de tarjeta amarilla.

En estas directrices se añade un apartado dedicado al archivo de la documentación del estudio. Como indicaciones más importantes al respecto, se pueden mencionar la especificación de 5 años como plazo mínimo de conservación, la obligatoriedad de nombrar un responsable de los archivos y limitar, por tanto, el acceso a éstos, la trazabilidad de las modificaciones (incluyendo fechas, datos corregidos y persona que lo modifica) y la puesta a disposición de las autoridades competentes de toda la documentación disponible cuando éstas así lo soliciten.

Finalmente, se indica en el último apartado de las directrices que las CCAA, a través de sus autoridades competentes, podrán verificar el cumplimiento de las obligaciones especificadas en la normativa sobre EPA a través de las correspondientes inspecciones.

#### **Conclusiones**

Con la publicación de la normativa sobre EPA se inicia una nueva etapa en la investigación de tipo observacional con medicamentos en España. Hemos pasado de una época muy permisiva, en la que los EPA se utilizaron ampliamente para disfrazar con fines científicos

actividades promocionales, a otra caracterizada por una regulación que ha pretendido evitar este tipo de abusos y favorecer la realización de estudios de calidad. Pero la regulación ha introducido una burocracia compleja que ha podido desincentivar a investigadores y a promotores para realizar aquellos EPA que se consideran necesarios para continuar la evaluación de la efectividad, la seguridad y la eficiencia de los medicamentos una vez que se autorizan. Conscientes de ello, los responsables de las diferentes administraciones sanitarias se han puesto de acuerdo en una nueva normativa homogénea para todo el país con procedimientos simplificados para los estudios de mayor interés público y con instrumentos de coordinación eficaces.

Las nuevas directrices no son un final en sí mismo, sino una herramienta cuyo uso ha de permitir mejorar la calidad y el rigor de los EPA, facilitar la realización de investigación relevante y asegurar el cumplimiento de los derechos de los ciudadanos y la defensa del interés público.

## Información adicional

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

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

## Bibliografía

1. Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se publican las directrices sobre estudios posautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano. BOE núm. 310, de 25 de diciembre de 2009, p. 109761–75.
2. Circular 18/90 de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. En: De Abajo FJ, Madurga M, Olalla JF, Palop R, editores. La farmacovigilancia en España. Madrid: Instituto de Salud «Carlos III»; 1992. p. LIII–V.
3. Circular 4/2000 de 24 de abril. Procedimientos de comunicación en materia de farmacovigilancia de medicamentos de uso humano entre la industria farmacéutica y la Agencia Española del Medicamento. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [consultado 17/12/2009]. Disponible en: [http://www.aemps.es/actividad/documentos/docs/circular\\_4-2000.zip](http://www.aemps.es/actividad/documentos/docs/circular_4-2000.zip).
4. Pérez-Zafra B, García del Pozo J, Aguilar A, De Abajo FJ. Calidad de los estudios posautorización de tipo observacional registrados en España antes de su regulación. *Med Clin (Barc)*. 2006;126:607–10.
5. Real Decreto 711/2002, de 19 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano. BOE núm. 173, de 20 de julio de 2002, p. 26876–82.
6. Circular 15/2002 de 10 de octubre. Procedimientos de comunicación en materia de farmacovigilancia de medicamentos de uso humano entre la industria farmacéutica y el Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano. Agencia Española del Medicamento [consultado 17/12/2009]. Disponible en: [http://www.aemps.es/actividad/documentos/docs/CIRCULAR\\_15-2002\\_2.zip](http://www.aemps.es/actividad/documentos/docs/CIRCULAR_15-2002_2.zip).
7. García del Pozo J, De Abajo FJ. Estudios posautorización de tipo observacional en España: situación administrativa. ICB digital n.º 24 (julio de 2004).
8. Real Decreto 1344/2007, de 11 de octubre, por el que se regula la farmacovigilancia de los medicamentos de uso humano. BOE núm. 262, de 1 de noviembre de 2007, p. 44631–40.
9. 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 buenas prácticas clínicas en la realización de ensayos clínicos de medicamentos de uso humano. D.O.C.E. L121 de 1 de mayo de 2005, p. 34–44.
10. Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos. BOE núm. 33 de 7 de febrero de 2004, p. 5429–43.
11. Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de medicamentos y productos sanitarios. BOE núm. 178, de 27 de julio de 2006, p. 28122–65.
12. Volume 10 of the rules governing medicinal products in the European Union: Clinical trial guidelines [consultado 17/12/2009]. Disponible en: [http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol10\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol10_en.htm).
13. Volume 9A of the rules governing medicinal products in the European Union: Pharmacovigilance for medicinal products for human use [consultado 17/12/2009]. Disponible en: [http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol9\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol9_en.htm).
14. Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica. BOE núm. 159, de 4 de julio de 2007, p. 28826–48.
15. RD 1720/2007, de 21 de diciembre, por el que se aprueba el reglamento de desarrollo de la Ley Orgánica 15/1999, de 3 de diciembre, de protección de datos de carácter personal. BOE num 17, de 19 de enero de 2008, p. 4103–36.
16. International Society for Pharmacoepidemiology. Guidelines for good pharmacoepidemiology practices (GPP). *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2008; 17:200–8.
17. Convenio para la protección de los derechos humanos y la dignidad del ser humano con respecto a las aplicaciones de la Biología y la Medicina, hecho en Oviedo el 4 de abril de 1997. BOE num. 251, de 20 de octubre de 1999, p. 36825–30.

## revisiones bibliográficas

### ética

- Jones E, Saunders J. Should healthy volunteers in clinical trials be paid according to risk? *BMJ*. 2009;339:b4142-5.

En este artículo se argumentan dos posturas en referencia a la idoneidad de pagar a los voluntarios sanos en ensayos clínicos según el riesgo asumido. La legislación actual permite que los voluntarios sanos que participan en ensayos clínicos sin beneficio potencial directo reciban una compensación económica. En general se dice que esta compensación no ha de ser tan elevada como para inducir a los sujetos a participar en los estudios. Algunas guías de actuación sugieren que el pago debería ser acorde con el riesgo asumido por los sujetos, de forma similar a lo que sucede en determinadas profesiones de riesgo. De esta forma se reconoce el riesgo añadido al que se someten los voluntarios en determinados estudios. Por otro lado se argumenta que el nivel de riesgo de estos estudios no debería ser tan alto como para necesitar una compensación económica, ya que entonces estos estudios no deberían realizarse. La cuantía remunerada no debería ser tan alta como para inducir a los sujetos a que acepten un riesgo que no consentirían en caso de no recibir dicha remuneración.

### metodología

- Bassler D, Briel M, Montori VM, Lane M, Glasziou P, Zhou Q, Heels Ansdell D, Walter SD, Guyatt GH, and the STOPIT-2 Study Group. Stopping randomized trials early for benefit and estimation of treatment effects. Systematic review and meta-regression analysis. *JAMA* 2010;303:1180-7. ID 88155.

La teoría y los estudios de simulación sugieren que los ensayos clínicos controlados interrumpidos de manera prematura sobreestiman sistemáticamente los efectos del tratamiento sobre la variable del estudio.

El objetivo de este estudio fue comparar el efecto del tratamiento en ensayos clínicos interrumpidos de manera prematura con los de metanálisis de los ensayos clínicos en los que se evaluó el mismo problema, pero que no fueron interrumpidos de manera prematura, y explorar los factores asociados a la sobreestimación del efecto.

Los ensayos objeto de estudio fueron identificados por búsquedas bibliográficas. Se identificaron los ensayos clínicos interrumpidos de manera prematura hasta enero de 2007.

Se analizaron 91 ensayos clínicos interrumpidos de manera prematura, en los que se habían planteado 63 preguntas diferentes. Fueron comparados con 424 ensayos clínicos sobre las mismas cuestiones, no interrumpidos antes de su finalización prevista. La razón conjunta de los riesgos relativos en los ensayos interrumpidos comparados con los no interrumpidos fue de 0,71 (IC95%, 0,65-0,77). Esta diferencia fue independiente de la presencia de una norma estadística de interrupción y de la calidad metodológica de los ensayos, evaluada según como se hubieran aplicado el enmascaramiento de la asignación y las condiciones de doble ciego. Se observaron grandes diferencias en la magnitud del efecto del tratamiento entre los resultados de ensayos clínicos interrumpidos y los de los no interrumpidos (razón de riesgos relativos inferior a 0,75) en los ensayos interrumpidos en los que se habían contabilizado menos de 500 acontecimientos.

tos. En 39 de estas 63 preguntas (62%) los efectos agrupados de los ensayos clínicos no interrumpidos no pudieron demostrar un efecto beneficioso significativo.

Los autores concluyen que los ensayos clínicos interrumpidos se asociaron a magnitudes del efecto terapéutico mayores que las observadas en los ensayos no interrumpidos de manera prematura. Esta diferencia fue independiente de la existencia de reglas estadísticas de interrupción en su protocolo y fue mayor para los ensayos de menor tamaño.

- Heemstra HE, Giezen TJ, Mantel-Teeuwisse AK, De Vree RLA, Leufkens HGM. Safety-related regulatory actions for orphan drugs in the US and EU: a cohort study. *Drug Saf* 2010;33:127-3. ID 87682.

La información sobre los efectos adversos de los llamados medicamentos huérfanos es más escasa que con el resto de medicamentos que se comercializan entre otros factores porqué son fármacos utilizados por menos pacientes a partir de los ensayos clínicos realizados, la calidad de estos mismos ensayos en muchas ocasiones resulta inferior y los procedimientos especiales de autorización.

El objetivo de este estudio fue determinar la frecuencia y las características de las acciones reguladoras de seguridad de los medicamentos huérfanos en Estados Unidos y la Unión Europea. Se diseñó un estudio de cohortes con los datos disponibles en las páginas web de las agencias americana y europea entre los años 2000 y 2007. Las variables estudiadas fueron el tipo, la frecuencia, y el momento de realización de las acciones reguladoras de los tipos: 1. retiradas, 2. *black-box warnings*, y 3. cartas dirigidas a los profesionales.

Durante el período de estudio fueron aprobados 95 medicamentos huérfanos. De estos, 10 fueron sometidos a alguna acción sobre su seguridad: Se identificaron 12 cartas a los profesionales y 4 *black-box warnings*. No hubo ninguna retirada. La probabilidad de una primera acción fue de un 23% después de 8 años de seguimiento. El riesgo de ser sometido a una acción reguladora relacionada con la seguridad fue superior en los fármacos huérfanos autorizados por el procedimiento acelerado, los productos oncológicos y los productos activos sobre el metabolismo y el aparato digestivo.

- Miller JD. Registering clinical trial results. The next step. *JAMA* 2010;303:773-4. ID 87930.

Los NIH constituyeron el registro de ensayos clínicos [ClinicalTrials.gov](#) en el 2000. Inicialmente se pedía a los patrocinadores que registraran solamente los ensayos clínicos en los que se evaluaran fármacos para el tratamiento de enfermedades graves. El cumplimiento de este requisito fue muy escaso, hasta que en 2004 ocurrieron dos hechos relacionados entre sí: por una parte, el Fiscal General de Nueva York demandó a GSK por no haber hecho públicos los resultados negativos de un ensayo sobre paroxetina en niños; por otra parte, el *International Committee of Medical Journal Editors* (ICMJE) anunció que a partir de 2005 sólo aceptaría artículos sobre resultados de ensayos clínicos si habían sido adecuadamente registrados. A partir de entonces el número de ensayos registrados aumentó de manera considerable.

Hasta la promulgación de la *FDA Amendments Act* (FDAAA) en 2007, en Estados Unidos no era obligatorio registrar los ensayos clínicos. Sólo era necesario informar sobre el objetivo, los criterios de inclusión y exclusión y los lugares donde se realizaba. La FDA prevé que el patrocinador dé a conocer por lo menos algunos resultados en [ClinicalTrials.gov](#).

---

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

## noticias

### **El Sistema de Información del Centro Coordinador de CEICs**

Desde hace ya un tiempo, y dentro de la web del Ministerio de Sanidad y Política Social, podemos encontrar el enlace al Centro Coordinador de CEICs (<http://www.mspes.es/profesionales/farmacia/ceic/home.htm>). Este recurso incluye a su vez un enlace al denominado Sistema de Información del Centro Coordinador (<https://ceic.msc.es>), que permite acceder a distintas aplicaciones o módulos como son:

- **ECM (Solicitudes electrónicas de Ensayos Clínicos con Medicamentos).** Esta aplicación permite a los promotores de ensayos clínicos el envío de solicitudes de emisión del dictamen único de CEICs sobre ensayos clínicos de medicamentos.
- **Consulta de Solicitudes de Dictámen sobre Ensayos Clínicos Dirigidos a CEICs.** Este módulo proporciona a los promotores de ensayos clínicos, miembros de CEICs y miembros de CCAA con responsabilidad en la evaluación de ensayos, la consulta sobre el estado de solicitudes enviadas para la emisión del dictamen único de CEICs sobre ensayos clínicos de medicamentos.
- **SICCEIC v2: Módulo de Gestión de Ensayos Clínicos.** Esta aplicación proporciona a los miembros de CEICs y responsables de las CCAA en materia de evaluación de ensayos la gestión de solicitudes de emisión del dictamen único de CEICs sobre ensayos clínicos de medicamentos.
- **Subsistemas del S.I. del CC CEICs.** Esta aplicación proporciona a los miembros de CEICs, técnicos del Centro Coordinador y responsables de las CCAA en materia de evaluación de ensayos la gestión del Directorio de CEICs, Calendario de Reuniones de CEICs, Puntos de Contacto en las CCAA referentes a ensayos clínicos y consultas al Centro Coordinador.

Salvo en el caso del ECM, en el resto de aplicaciones se requiere de una firma con certificado digital o del alta con usuario y contraseña.

The screenshot shows the homepage of the 'SISTEMA DE INFORMACIÓN DEL CENTRO COORDINADOR DE CEICs'. At the top, there's a header with the Spanish flag, the text 'Ministerio de Sanidad y Política Social' and 'Instituto de Salud Carlos III', and the title 'SISTEMA DE INFORMACIÓN DEL CENTRO COORDINADOR DE CEICs'. Below the header, there's a welcome message in Spanish: 'Bienvenido/a al Sistema de Información del Centro Coordinador de Comités Éticos acreditados en España. A través de esta página podrá acceder a las distintas aplicaciones que se detallan a continuación:'. There are four main menu items listed as bullet points: 1. 'ECM (Solicitudes electrónicas de Ensayos Clínicos con Medicamentos)'. It describes this module as providing electronic submission from promoters of clinical trials to the unique CEICs' opinion. 2. 'Consulta de Solicitudes de Dictámen sobre Ensayos Clínicos Dirigidos a CEICs (\*)'. It describes this module as providing consultation on the status of applications sent to the unique CEICs' opinion. 3. 'SICCEIC v2: Módulo de Gestión de Ensayos Clínicos (\*\*\*)'. It describes this module as providing management of applications sent to the unique CEICs' opinion. 4. 'Subsistemas del S.I. del CC CEICs (\*\*\*\*)'. It describes this module as providing management of the Directorio de CEICs, Calendario de Reuniones de CEICs, Puntos de Contacto en las CCAA referentes a ensayos clínicos, and consultations to the Centro Coordinador. At the bottom of the page, there are two small notes: '(\*) Para trabajar con esta aplicación, es necesario disponer de certificado digital.' and '(\*\*\*) Para trabajar con esta aplicación, es necesario disponer de usuario y contraseña.'

## foros de ICB digital

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

**Moderadora:** Mónica Saldaña y Cándido Hernández

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

**próximo número**

**nº 63**  
abril-mayo de 2010

---