

# I C B

Investigación Clínica y Bioética

Boletín de la Sociedad Española de Farmacología Clínica dirigido a los Comités Éticos de Investigación Clínica

## El análisis por intención de tratar

... y también en este número:  
**El consentimiento  
para la prueba del SIDA**

**P**or muy bien que se haya planeado un ensayo clínico, es inevitable que algunos de los sujetos incluidos salgan prematuramente del mismo o que, en otros casos, no se sigan de forma adecuada las instrucciones del protocolo. Se trata de incidencias que se deben prevenir y evitar siempre que sea posible y que complican el análisis de resultados. En este contexto, las decisiones que ofrecen mayores dificultades son (a) definir qué pacientes se incluirán en dicho análisis y (b) establecer qué datos se tomarán en consideración en el mismo.<sup>1,2</sup> Para abordar una toma de decisiones adecuada se dispone de dos tipos de estrategias: el análisis «por intención de tratar» y el análisis «por protocolo».<sup>3,4</sup>

El análisis «por intención de tratar» (o «según la asignación aleatoria») respeta la asignación aleatoria como procedimiento fundamental para evitar la aparición de sesgos y consiste en atribuir todos los acontecimientos que ocurren después de la misma al tratamiento al que el paciente haya sido asignado, independientemente de cuando hayan ocurrido y de lo bien o mal que se haya llevado a cabo dicho tratamiento.

El análisis «por protocolo» (o «de casos válidos») se limita a los sujetos del ensayo en los que se cumplan determinados criterios, como

- que hayan completado un grado prefijado de exposición al tratamiento,
- que dispongan de los datos correspondientes a la variable principal, determinados según un calendario establecido previamente, y

- en los que no se hayan observado irregularidades importantes respecto a lo previsto en el protocolo.

En el protocolo, el «plan de análisis» debe reflejar el tipo de valoración que se adoptará cuando se observen situaciones irregulares.<sup>2,5</sup> Si se considera oportuno efectuar el análisis de irregularidades en la fase de evaluación ciega de los datos, ello deberá constar también en el protocolo.<sup>3</sup>

En el informe de los resultados del ensayo se deberá hacer referencia a la frecuencia y al tipo de desviaciones del protocolo que se hayan observado y se comentarán sus causas y su posible influencia sobre los resultados del ensayo.

Las causas que con mayor frecuencia hacen que el investigador se plantee la exclusión de algunos sujetos del análisis de resultados son:<sup>2,5,6</sup>

- incumplimiento de los criterios de selección,
- incumplimiento del tratamiento prescrito,
- seguimiento insuficiente, o
- evaluación incompleta.

### Incumplimiento de los criterios de selección

El incumplimiento de los criterios de selección puede ser fortuito (por ejemplo, olvido de un criterio de exclusión) o deliberado (por ejemplo, el objetivo del ensayo es el tratamiento precoz de una infección grave y, en el momento de incluir al

paciente, no se conoce el resultado de las pruebas diagnósticas).

Hay opiniones encontradas respecto a si, en el análisis de resultados, deben considerarse o no a los sujetos que no cumplen con los criterios de inclusión.<sup>2,5</sup> Quienes están a favor de excluirlos argumentan que el ensayo fue diseñado para responder a una duda terapéutica en un determinado tipo de pacientes y que, por lo tanto, el análisis debe limitarse a éstos. Los partidarios de incluirlos aducen que los hallazgos del ensayo se extrapolarán a la práctica médica habitual, en la que los criterios de inclusión son menos estrictos y el tratamiento se inicia con frecuencia tomando en consideración sólo un diagnóstico de presunción. Además, el análisis de todos los pacientes asignados aleatoriamente protege de los sesgos derivados de una elección subjetiva de sujetos no aptos para el ensayo.

Si los criterios de selección fueran absolutamente claros y objetivos, los sujetos que no los cumplieran podrían ser excluidos del análisis de resultados, pero sólo si la decisión de retirarlos se basa en datos definidos antes de la iniciación del ensayo, y sólo si las exclusiones se deciden sin conocer ni el tratamiento asignado ni el resultado de la evaluación.<sup>2,5,6</sup> En cualquier caso, la estrategia a seguir respecto a las exclusiones del análisis de resultados debe figurar en el protocolo. Además, en el informe del análisis de resultados siempre debe constar el número de sujetos excluidos del mismo y las causas de su exclusión.<sup>3,5</sup>

## Incumplimiento terapéutico

Valorar el cumplimiento de las pautas prescritas por los investigadores es siempre difícil. La falta de cumplimiento del tratamiento asignado puede deberse a reacciones adversas, a la pérdida de interés del sujeto por el estudio, a falta de eficacia o de confianza en el tratamiento, o a otras razones. En algunas ocasiones, el incumplimiento consiste en que el sujeto sigue uno de los tratamientos en estudio que no le corresponde.<sup>2,7</sup>

Ya que los sujetos que no toman adecuadamente el tratamiento no pueden beneficiarse de él, a menudo se ha propuesto que sean excluidos del análisis de resultados, con el fin de obtener una medida más fiable de los efectos de los tratamientos en estudio. Sin embargo, esta decisión puede ocasionar sesgos im-

portantes, ya que el incumplimiento puede depender del propio tratamiento.<sup>2,7</sup>

Ni la definición previa en el protocolo de lo que se considerará como «sujeto incumplidor», ni el que el número de incumplidores sea similar en los distintos grupos experimentales, son garantías suficientes para que sea fiable limitar el análisis de resultados a sólo los sujetos cumplidores.<sup>2</sup> Por ello se recomienda que ningún sujeto sea retirado por razones de no cumplimiento.<sup>2,5,7,8</sup> Esta estrategia supondrá una pérdida de poder estadístico, que debe ser compensada ampliando el tamaño de la muestra. Aunque aumentar el número de sujetos es costoso y poco deseable desde un punto de vista ético, considerar la exclusión de los no cumplidores como alternativa puede falsear los datos, lo cual todavía es peor.<sup>2</sup>

La única excepción admisible son los ensayos clínicos de fase I o de fase II destinados a explorar las propiedades del tratamiento en condiciones ideales.<sup>5</sup> Aún así, la fiabilidad de este tipo de ensayos requiere un alto nivel de cumplimiento.

## Seguimiento insuficiente o evaluación incompleta

En un ensayo clínico, sobre todo si es de larga duración, puede ocurrir que determinados sujetos dejen de acudir a algunas de las entrevistas programadas o que no acudan a ninguna de ellas, con lo que no es posible conocer la evolución de las variables previstas en el protocolo.

Cuando la mortalidad es la variable principal, es posible llegar a conocer si el paciente ha fallecido o no, aunque no haya regresado al hospital; es más difícil, desde luego, averiguar la causa de la muerte. Pero si la variable de respuesta es otra y el paciente no acude a algunas de las entrevistas, la información no se puede recuperar.<sup>2</sup> La inclusión de estos sujetos en el análisis de resultados puede hacer necesario que la variable principal de evaluación se defina de nuevo (por ejemplo, supervivencia en vez de tiempo libre de metástasis tras finalizar el tratamiento de un determinado tipo de carcinoma) o que sea preciso realizar algunas asunciones respecto a los datos ausentes.<sup>3,6</sup>

La exclusión total o parcial de estos sujetos del análisis de resultados puede ser causa de sesgos y conclusiones erróneas, porque el abandono o la retirada

pueden estar ligados a la propia intervención estudiada.<sup>2,6</sup> Por ejemplo, en un ensayo clínico que compara un fármaco antihipertensivo con un placebo en sujetos de edad avanzada, una parte de los pacientes puede tener adicionalmente insuficiencia cardíaca; entre los que reciben tratamiento activo, varios de los que padecen la forma más grave de la enfermedad se retiran del ensayo por sufrir episodios de lipotimia; en este caso, si el análisis de supervivencia se limita a los pacientes que han seguido correctamente el tratamiento, el resultado será favorable al fármaco antihipertensivo, debido a que en el grupo tratado con placebo se dispondrá de un mayor número de pacientes con insuficiencia cardíaca asociada y, por lo tanto, con peor pronóstico.<sup>4</sup>

El que la proporción de sujetos que no completan el ensayo sea similar en el grupo experimental y en el grupo de control no asegura que sean comparables.<sup>2,6</sup> Las posibilidades de error se reducen si se comprueba que los factores de riesgo o los factores pronósticos conocidos se distribuyen de manera parecida, pero el número de pacientes que carecen de seguimiento debe ser mínimo.<sup>6</sup>

Existen diferentes opciones para tratar el problema de los datos ausentes en el análisis de resultados:<sup>2,4</sup>

- utilizar solamente los datos reales disponibles para cada sujeto, empleando un método de análisis de supervivencia cuando sea posible,
- extrapolar, para cada caso, los valores de la última determinación realizada,
- interpolar los valores, si se dispone de datos anteriores y posteriores,
- comparar los resultados de diferentes análisis en los que se supone que los datos ausentes representan fracasos o éxitos terapéuticos; la concordancia de los resultados de ambos análisis indicaría que la información perdida no altera las conclusiones del ensayo.

## Utilidad del análisis por intención de tratar

Ninguno de los procedimientos indicados es óptimo y los ensayos en los que no se dispone de los datos de un número considerable de sujetos son siempre criticables.

El método utilizado para el tratamiento de los datos

ausentes debe ser sensible y debe estar definido en el protocolo o, al menos, se debe definir en el momento de la revisión a ciegas de los resultados.<sup>3</sup> Por supuesto, los pormenores de la estrategia utilizada deben quedar claros en el informe final del ensayo.

La censura de los valores extremos que se diferencian notablemente del resto de los datos no es recomendable, a menos que se demuestre que son erróneos. El planteamiento que se haga en el análisis de resultados respecto a estos valores debe tener una justificación médica y no sólo estadística; además, no debe favorecer *a priori* a ninguno de los grupos de tratamiento.<sup>2,4</sup>

El análisis «por intención de tratar» proporciona una estimación de los efectos de cada tratamiento similar a lo que presumiblemente ocurriría en la práctica clínica diaria, donde también existen errores de diagnóstico y casos de incumplimiento terapéutico. Sin embargo, el análisis «por protocolo» se acerca más al efecto del tratamiento en las condiciones óptimas de uso, en un tipo de población que puede ser o no ser representativa de la población general.

Cuando ambos tipos de análisis llegan a las mismas conclusiones aumenta la confianza en los resultados del ensayo, siempre teniendo en cuenta que la necesidad de excluir una proporción sustancial de los sujetos a los que se ha asignado aleatoriamente un tratamiento crea dudas sobre la validez del estudio.<sup>3</sup>

Los análisis «por intención de tratar» y «por protocolo» tienen sus limitaciones<sup>1,9</sup> y juegan papeles diferentes en los ensayos clínicos que buscan demostrar la superioridad de un tratamiento respecto a otro, y en los que pretenden demostrar la equivalencia entre ambos.<sup>3,7</sup> En los primeros, el análisis «por intención de tratar», al incluir los datos de los no cumplidores, tenderá a disminuir la magnitud del efecto global del tratamiento y, por tanto, evitará la sobrestimación de la eficacia que podría derivarse de un análisis «de casos válidos». Sin embargo, esto no ocurre en los ensayos de equivalencia. Por ello, el análisis «por intención de tratar» es prioritario cuando se trata de demostrar la superioridad de la eficacia de un determinado tratamiento, sobre todo en los ensayos de carácter fundamental (*pivotal*).<sup>3</sup>

## Referencias

1. Feinstein AR. *Clinical epidemiology: the architecture of clinical research*. Philadelphia:Saunders,1985:690-703.
2. Friedman LM,Furberg CD,DeMets DL.Issues in data analysis. En: *Fundamentals of clinical trials*. Littleton, Massachusetts: PSG, 1985:241-65.
3. CPMP/ICH/363/96/E9/Step 3. *Note for guidance on statistical principles for clinical trials*. Enero,1997.
4. Bakke OM,Carné X,García Alonso F.*Ensayos clínicos con medicamentos. Fundamentos básicos, metodología y práctica*. Barcelona:Doyma,1994.
5. Pocock SJ. Protocol deviations. En: *Clinical trials: a practical approach*. Chichester:Wiley & Sons,1983:176-86.
6. Gail MH. Eligibility exclusions, losses to follow-up, removal of randomized patients and uncounted events in cancer clinical trials. *Cancer Treat Rep* 1985;69:1107-12.
7. Ellenberg JH. Intent-to-treat analysis *versus* astreated analysis. *Drug Inf J* 1996;30:535-44.
8. Peduzzi P,Wittes J, Detre K,Holford T. Analysis as-randomized and the problem of non-adherence:an example from the Veterans Affairs randomized trial of coronary artery bypass surgery. *Stat Med* 1993;12:1185-95.
9. Sheiner LB, Rubin DB. Intention-to-treat analysis and the goals of clinical trials *Clin Pharmacol Ther* 1995;57:6-15.

---

**M<sup>a</sup> Antonia Serrano Castro.** Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Madrid.

### ICB: nueva etapa

La Junta Directiva de la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC) tiene el convencimiento de que *Investigación Clínica y Bioética* es un instrumento útil para potenciar la función de los Comités Éticos de Investigación Clínica y para facilitar la labor de los miembros de los mismos. Por este motivo, ha decidido incluir nuevas secciones en este boletín (noticias, legislación, cartas al director, publicaciones de interés, novedades editoriales, etc.) y, por lo tanto, incrementar el número de páginas del mismo. Agradeceríamos recibir comentarios críticos de nuestros lectores, pues este es el único camino para comprobar si esta decisión ha sido o no acertada.

**Pau Salvà.** Jefe de Redacción. Presidente de la SEFC.  
Servicio de Farmacología Clínica. HU “Germans Trias i Pujol”. 08916 Badalona.  
Teléfono (93) 395 06 11, fax (93) 395 42 06. E-mail: pausalva@ns.hugtip.scs.es.

## El consentimiento para la prueba del SIDA

**E**l consentimiento informado es uno de los requisitos que garantizan el respeto a la autonomía del paciente. Una serie de declaraciones internacionales y la legislación de distintos países amparan el derecho de la persona a exigir información sobre cualquier intervención de carácter terapéutico y a decidir sobre lo que se haga con su cuerpo. En el caso de los ensayos clínicos, el paciente debe ser informado y debe dar su consentimiento como condición imprescindible para ser incluidos en ellos. Sin duda, el procedimiento es correcto pero su puesta en práctica presenta problemas añadidos de compleja solución. Uno de los cuales es el derivado de ciertas pruebas a las que el sujeto del ensayo debe someterse y que pueden depararle una información negativa sobre su estado de salud. La determinación de anticuerpos al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es una de ellas.

En los estudios de fase I, llevados a cabo con voluntarios sanos, es preciso practicar análisis que pongan de manifiesto todas aquellas situaciones que puedan interferir con la farmacocinética y la farmacodinamia del producto en estudio o que puedan significar algún tipo de riesgo en la manipulación de las muestras biológicas.<sup>1</sup> Una de tales pruebas es la que permite la detección de anticuerpos frente al VIH. Es obvio que la hoja de información al voluntario y la petición de consentimiento debe incluir la solicitud de permiso para efectuar tales análisis. Pero la obviedad pierde fuerza si el resultado de la prueba del VIH es positiva. ¿Qué debe hacerse entonces? ¿Informar al voluntario de que es seropositivo? ¿O es mejor preguntarle antes si desea recibir tal información en caso de serlo? Si la respuesta es no, ¿es correcto mantener al voluntario en la ignorancia de la enfermedad que padece?

### Los principios de autonomía y de beneficencia

La relativa novedad del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), así como la reciente in-

corporación a la práctica sanitaria de mecanismos que salvaguardan y protegen la autonomía del paciente, contribuyen a que dilemas como el expuesto resulten de difícil solución. Por una parte, se ha avanzado mucho en el reconocimiento de la autonomía de las personas, lo que significa que cada cual es libre de decidir sobre su salud. El respeto a la autonomía, por sí solo, forzaría a inquirir antes de nada si el voluntario desea ser informado sobre su patología en el caso de tenerla. Pero es evidente que la negativa del paciente pone en peligro otro principio de la ética médica que es el de beneficencia: la obligación de velar tanto por la salud de un individuo como por la salud pública. Respetar los deseos de una persona hasta el punto de hacerse cómplice de su ignorancia, puede dañarle no sólo a él, sino –lo que siempre es más grave– a otros. Tan responsable de ese daño es el propio paciente, como el sanitario que no le comunica la información debida.

Desde la ética está muy claro que defender la libertad o la autonomía de la persona no significa nunca defenderla como si se tratara de un valor absoluto. La libertad de unos empieza donde acaba la de los otros, ha dicho más de un filósofo.<sup>2</sup> Para que todos podamos disfrutar de una serie de libertades es preciso organizar y limitar esas mismas libertades, aunque sólo sea hasta aquellas situaciones en que pueda suponerse un daño para los demás. Un pensador tan liberal y protector de las libertades individuales como fue James Stuart Mill lo dijo diáfanoamente: la intervención en las libertades ajenas sólo se justifica para evitar daños a terceros; el posible daño que uno pueda infligirse a sí mismo nunca es razón suficiente para limitar su libertad.<sup>3</sup>

Si seguimos a J.S. Mill habría que decir que sólo si el afectado fuera el seropositivo y nadie más, sería legítimo respetar su deseo de no ser informado del mal que padece. Habida cuenta de que existe la posibilidad de transmitir la enfermedad, el posible daño a otras personas obliga a intervenir en

su libertad e informarle de su estado aún en contra de su voluntad.

No se trata de apelar a razones económicas. El daño que puede producir el contagio del SIDA no es exclusivamente económico. Ser seropositivo no es equiparable a ser fumador o estar obeso. En estos dos últimos casos, aparte de la sobrecarga emocional para los allegados, los daños a otras personas son sólo económicos: el fumador o el obeso perjudican al sistema sanitario público al necesitar más cuidados o ponerse en una situación de mayor riesgo. El seropositivo, además de encontrarse en una situación de riesgo, puede determinar que aumente el número de pacientes con SIDA.

### La información para el voluntario sano

En los ensayos de fase I se trata de voluntarios supuestamente sanos. Antes de participar en el ensayo clínico, es prescriptivo que el voluntario sea informado de todas las pruebas a las que se le someterá. Ahí es donde ha de permitir que se le practique la prueba del VIH, comprometiéndose al mismo tiempo a cargar con las consecuencias de tal prueba. Lo que no sería coherente con los objetivos básicos de la práctica médica es solicitar permiso para practicar la prueba y abandonar a la discrecionalidad del voluntario el conocimiento del resultado de la misma. De esta forma, el responsable del ensayo se inhibiría de otra responsabilidad que, como médico, también le incumbe: la de velar por las consecuencias de algo que afecta no sólo a la salud de una persona, sino que puede afectar a la salud de otros.

Que el acto sea libre es fundamental para determinar la legitimidad de las consecuencias. En nuestro medio, las personas que participan en ensayos clínicos de fase I suelen ser estudiantes de medicina o próximos a la profesión y saben a lo que se exponen. Nadie ignora qué implica ser seropositivo. Dadas tales premisas, encerrarse en el silencio o la ignorancia no es otra cosa que practicar la política del avestruz: no querer enterarse para evitar tener que tomar decisiones y responsabilizarse de las mismas.

Ya se ha hecho referencia al conflicto entre los dos principios de la bioética: el de autonomía y el de beneficencia o no maleficencia. Para evitar daños a terceros es preciso limitar la libertad de una persona y obligarle a conocer lo que quizá preferiría desconocer. En realidad, la cuestión no está tanto en el conflicto entre ambos principios como en la dificultad de hacer un uso correcto de la propia autonomía o libertad. Respecto a esto último se debe recordar que, desde hace unos cuantos siglos, el derecho fundamental es el derecho del individuo a ser libre, que significa el derecho a escoger la forma de vida que más le plazca. Esa libertad, sin embargo, no sólo ha de procurar respetar la libertad de los otros, sino que también debería ayudar a la construcción de un mundo más bueno y más justo. Dicho de otra forma: desde un punto de vista ético no somos libres para hacer lo que nos venga en gana, sino sólo para hacer lo que se debe hacer. ¿Qué es lo que se debe hacer? En líneas muy generales: respetar la dignidad de cada cual o mantenernos fieles a la regla de oro de la moralidad: «no hagas a los demás lo que no quieres que te hagan a ti». Desde tales principios, ¿es aceptable mantener en la ignorancia a un seropositivo aun con el consentimiento previo de éste? Actuar así, en nombre de la libertad de la persona, ¿no es atender exclusivamente a su interés –a su egoísmo– despreciando el interés de la sociedad de la que forma parte? Hacer un buen uso de la libertad a fin de maximizar el bienestar general no siempre es fácil. A veces, el bienestar del mayor número va en detrimento del bienestar de unos pocos.

### Conclusión

El voluntario debe saber de antemano a qué se expone y aceptar las consecuencias. El investigador no sólo tiene el deber de transmitir fríamente la información pertinente, sino también el deber de ayudar al paciente a afrontar el resultado de un análisis en el caso de que le sea desfavorable. La competencia del médico incluye siempre una cierta obligación de educar a los que tienen unos conocimientos más limitados.

## Referencias

1. Bakke OM, Carné X, García Alonso F. *Ensayos clínicos con medicamentos*. Barcelona:Doyma,1994.
2. Beauchamp TL, McCullough LB. *Ética médica*. Barcelona:Labor,1984.
3. Mill JS. *Sobre la libertad*. Madrid: Alianza Editorial, 1970.

**Victoria Camps.** *Catedrática de Ética. Universidad Autónoma de Barcelona.*

## Noticias

**Declaración de Helsinki.** La 48ª Asamblea Médica Mundial, celebrada en octubre de 1996 en Somerset West (Sudáfrica), adoptó la Declaración de Helsinki con la siguiente modificación:

3. En cualquier estudio clínico, se debe asegurar que a todos los pacientes, incluidos los de un eventual grupo de control, se les aplicarán los mejores métodos diagnósticos y terapéuticos conocidos. *Esto no excluye la utilización de un placebo inerte en los estudios en los que no se disponga de métodos diagnósticos o terapéuticos de eficacia demostrada.*

El párrafo en cursiva es la única diferencia existente respecto al texto adoptado por la 41ª Asamblea (Hong Kong, septiembre de 1989).

**III Congreso Nacional de Medicina Farmacéutica.** Organización: Asociación de Medicina de la Industria Farmacéutica. Madrid, 22-24 de abril de 1998. Información: Ergon Time S.A./ Srta. Eva, teléfono (93) 428 55 00, fax (93) 428 56 60.

**Información sanitaria y nuevas tecnologías.** XVIII Jornadas de la Asociación de Economía de la Salud. Vitoria-Gasteiz, 27-29 de mayo de 1998. Información: Agency TISA, teléfono (945) 13 15 52, fax (945) 13 16 61.

**Agencia Española del Medicamento.** En la Ley 65/1997, de 30 de diciembre, de Presupuestos Generales del Estado para 1998, se dispone la creación de la Agencia Española del Medicamento (BOE 1997;313:38590-2).

## Nota del Secretario de Redacción

En el número 23 de *Investigación Clínica y Bioética* se planteó una cierta discusión acerca de la cual parece oportuno efectuar las siguientes precisiones:

- El 11/07/1990, el Comité de Especialidades Farmacéuticas de la Comisión de las Comunidades Europeas publicó una *Note for Guidance*: «Buena práctica clínica en ensayos clínicos con productos medicinales en la Comunidad Europea».
- El punto 7 del artículo 65 de la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento, dispone que “Las Administraciones Sanitarias velarán por el cumplimiento de las normas de «Buena Práctica Clínica».”
- El 19 de julio de 1991 la Comisión de las Comunidades Europeas aprobó la Directiva 91/507/CEE, por la que entró en vigor la *Note for Guidance* antes mencionada.
- El punto 3 del artículo 45 del Real Decreto 561/1993 indica que “Cada uno de los aspectos aquí considerados se adaptarán a lo establecido en las «Normas de buena práctica clínica ...» elaboradas por la Comisión de las Comunidades Europeas, así como a posteriores revisiones de estas normas.”
- El Comité de Especialidades Farmacéuticas aprobó el 17/07/1996 una *Note for Guidance on Good Clinical Practice* que refleja la directriz tripartita y armonizada elaborada en el marco de la Conferencia Internacional de Armonización.

- La Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos (EMA) señala que las *Notes for Guidance* no tienen fuerza legal y que son consideradas por el Comité de Especialidades Farmacéuticas, de acuerdo con la Comisión de las Comunidades Europeas, como una ayuda para los solicitantes de autorizaciones de comercialización de productos medicinales.
- La Comisión de las Comunidades Europeas distribuyó el 03/09/1997 una «Propuesta de Directiva del Parlamento Europeo y del Consejo relativa a la aproximación de las disposiciones legislativas, reglamentarias o administrativas\* sobre la aplicación de buenas prácticas clínicas en la realización de ensayos clínicos de medicamentos de uso humano».
- En una nota explicativa del 08/09/1997, la EMA indicó que en reuniones públicas se habían discutido diferentes versiones de la propuesta de Directiva III/5778/96.

Es probable que la mencionada Directiva sea aprobada por el Parlamento Europeo en el primer trimestre de 1998. Antes del 1 de enero del año 2000, los Estados Miembros deberán tomar las medidas adecuadas para adoptarla.

\* El *or* del documento en inglés ha sido interpretado como *y*, parece que erróneamente, por los traductores comunitarios.

**Consejo editorial:** Diego Gracia (Director), Pau Salvà (Jefe de Redacción), Carles Vallvé (Secretario), Olav Bakke, José Nicolás Boada, Antonio Carcas, Xavier Carné, Joan Costa, Inés Galende, Juan A. García Vicente, Angela Idoipe, Jordi Llinares, Antonio Portolés, Carlos Rodríguez, Carlos Romeo Casabona, M<sup>a</sup> Antonia Serrano.

**Comité de redacción:** Olav Bakke, Inés Galende, Pau Salvà, M<sup>a</sup> Antonia Serrano, Carles Vallvé.

© Sociedad Española de Farmacología Clínica  
ISSN 1131-8910  
Dep. Legal B-4772-1998

Servicio de Farmacología Clínica  
CSU Vall d'Hebron  
08035 Barcelona

Tel.: 934 28 3029  
Fax: 934 89 4109  
Suscripción: 1.300 ptas. al año

El Boletín *ICB* es editado trimestralmente por la Sociedad Española de Farmacología Clínica gracias a una ayuda del Ministerio de Sanidad y Consumo. Además, las siguientes instituciones contribuyen a su publicación: Alcon-Cusí, Almirall-Prodesfarma, Asta, Boehringer Ingelheim, Byk-Elmu, Ciba-Geigy, Esteve, Faes, Ferrer, Glaxo Wellcome, Grifols, Hoechst Marion Roussel, ICN-Ibérica, Janssen-Cilag, Knoll, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Otsuka, Rhône-Poulenc Rorer, Roche, Rovi, Sanofi, Schering España, Searle, Serono, SmithKline Beecham, Tedec-Meiji, Uriach, Vita, Zambon y Zeneca. Los artículos y notas publicados en *ICB* no pueden ser utilizados para anuncios, publicidad u otra promoción de ventas, ni pueden ser reproducidos sin permiso escrito.