

## ¿Es necesario modificar la normativa sobre investigaciones médicas en las que los medicamentos no son el objetivo de estudio?

*Is it necessary to change the regulation in which drugs are not the objective of the medical research?*

Sr. Editor:

Los estudios postautorización de tipo observacional (EPA) son los que se realizan «durante la comercialización de un medicamento según las condiciones autorizadas en su ficha técnica, o bien en condiciones normales de uso, en el que el medicamento o los medicamentos de interés son el factor de exposición fundamental investigado»<sup>1</sup>, y en los que «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 disociada de la decisión de incluir al paciente en el estudio»<sup>1</sup>. Los EPA tienen por objeto completar la información obtenida durante su desarrollo clínico, y han sido objeto de atención normativa desde hace más de 20 años, siempre con el propósito último de mejorar su calidad ética y técnica y, en todo caso, prohibir la realización de estudios que indujesen a la prescripción de los medicamentos en estudio por los facultativos participantes<sup>1</sup>. Recientemente se ha demostrado la mejora en la calidad metodológica y ética de los EPA, derivada de la implantación de la normativa<sup>2,3</sup> que, en la actualidad, establece<sup>1</sup> que «la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) mantendrá un registro de las propuestas de EPA. ...» El caso que nos ocupa no es otro que el de los estudios que *no cumplen* con los dos criterios mencionados al inicio de esta carta, que se denominan «estudios no-EPA»<sup>4</sup>. La normativa exige que el «protocolo (del no-EPA) tendrá que ser presentado a la AEMPS para su clasificación»<sup>4</sup>. Es decir, que aunque un estudio no tenga como objeto de investigación fundamental la exposición a un medicamento, el promotor deberá enviar el protocolo a la AEMPS para su «clasificación».

La realidad es que consideramos que lo que solicita la normativa, respecto a los no-EPA, no es correcto. Es sabido que en los centros sanitarios se realizan muchos estudios prospectivos que consisten en registrar información de la evolución de los enfermos que comparten un mismo diagnóstico, estudios en los que se recogen, entre otros, datos sobre los tratamientos farmacológicos que reciben. Basta con repasar las comunicaciones

que se presentan en los congresos de cualquier especialidad médica, para constatar que este tipo de estudios es muy frecuente. Pero para dar al lector una idea de los estudios que, entendemos, no deberían ser objeto de clasificación y registro obligatorio en la AEMPS, hemos recogido seis en la *tabla 1*. Forman parte de los 138 estudios incluidos en el registro Clinicaltrials.gov<sup>5</sup>, como estudios «observacionales», «abiertos» (es decir, en fase de reclutamiento), que se realizan en España, a 6 de abril de 2011. En todos ellos se recoge información de los medicamentos recibidos por los enfermos, pero en caso alguno el propósito es investigar «la exposición a uno o varios medicamentos». Los ejemplos elegidos son estudios uni o multicéntricos, de ámbito nacional o internacional, y con promotores diversos. En suma, entendemos que la AEMPS debería modificar la normativa sobre EPA<sup>4</sup> y, para ser congruente con el propósito y el ámbito de la misma, omitir todo lo referente a los estudios no-EPA. Por otra parte, si lo que entiende es que hay que disponer de un registro de los estudios no-EPA, esto debe ofrecerse para que el promotor decida si voluntariamente quiere hacerlo. Entendemos que los estudios como los que se mencionan en la tabla, registrados en un registro internacional<sup>5</sup> y evaluados por un comité ético de investigación clínica, cumplen sobradamente los requisitos éticos que se deben cumplir antes de su inicio. Exigir que, además, sea «clasificado» por la AEMPS no añade valor, pero sí consume tiempo para los investigadores y el personal de la AEMPS, sin beneficio alguno para nadie.

Lo que acabamos de sugerir debe ser entendido en coherencia con lo que ocurre con estudios para los que, recogiendo datos sobre medicamentos, la AEMPS no solicita su registro. Así, nos referimos a los ensayos clínicos cuyo objetivo no es la evaluación de medicamentos. A modo de ejemplo, en la *tabla 1* hemos incluido tres ensayos (de comportamiento, dieta y cirugía) que se están realizando en España. Pero es que hay otro tipo de estudios, como son los de cohorte prospectivos de larga duración que, teniendo objetivos diversos, también recogen datos de medicamentos. Así, el proyecto INMA (Infancia y medio ambiente), promovido por el Centro de Investigación de Epidemiología Ambiental (CREAL, Barcelona) y otras instituciones, tiene como objetivo estudiar el papel de los contaminantes ambientales más importantes en el aire, agua y en la dieta durante el embarazo e inicio de la vida, y sus efectos en el crecimiento y desarrollo infantiles<sup>6</sup>. O el estudio ELES (Estudio longitudinal envejecer en España), promovido por el Centro de Ciencias Humanas y Sociales del CSIC (Madrid) y el Instituto Gerontológico Matía (San Sebastián), en el que se analizarán los procesos evolutivos de las personas de, al menos, 50 años de edad de forma multidisciplinar<sup>7</sup>.

**Tabla 1**  
Ejemplos de estudios de diseño observacional (no-EPA)<sup>a</sup> o experimental (ensayo clínico), en los que se registra información sobre medicamentos<sup>b</sup>

<i>Estudios observacionales (título oficial/acrónimo/N)</i>	
Estudio poblacional prospectivo sobre candidemia en España/CANDIPOP/500	
Estudio de la asociación de la lumbalgia mecánica y la calidad del sueño/NC/420	
Daño pulmonar agudo: epidemiología e historia natural/ALIEN/2.000	
Registro internacional de cardioversión de la fibrilación auricular/RHYTHM-AF/4.500	
Desarrollo y validación de un cuestionario para medir la adherencia al tratamiento de pacientes con hepatitis C/ADHEPTA/NC	
Presión sanguínea central y velocidad de la onda del pulso: relación con el daño en el órgano diana y morbimortalidad cardiovascular en pacientes diabéticos. Un estudio observacional prospectivo/LOD-DIABETES/110	
<i>Estudios experimentales (ensayos clínicos) (título oficial/acrónimo/N)</i>	
Grupo de intervención motivacional en pacientes con sobrepeso/obesidad en la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular en un área de atención primaria/IMOAP/1.200	
Ensayo clínico aleatorizado de los efectos de la dieta mediterránea (rica en aceite de oliva) en la reducción de los eventos cardiovasculares en pacientes con enfermedad coronaria/CARDIOPREV/874	
Ensayo de cirugía carotídea asintomática-Ensayo internacional aleatorizado para comparar la endarterectomía carotídea con el stent carotídeo para prevenir el ictus/ACST-2/5.000	

N: número de casos a incluir; NC: no consta.

<sup>a</sup> Estudios no-EPA: estudios observacionales que no sean postautorización. Se trata de aquellos estudios en los que el factor de exposición fundamental investigado no son medicamentos. En caso de que se recoja información sobre medicamentos, el protocolo tendrá que ser presentado a la AEMPS para su clasificación<sup>1</sup>.

<sup>b</sup> Información procedente de Clinicaltrials.gov<sup>5</sup>.

En suma, solicitamos que la AEMPS modifique la normativa vigente<sup>4</sup> sobre la obligatoriedad del registro de los estudios no-EPA. Si la AEMPS y las comunidades autónomas estuviesen de acuerdo con esta postura, sugerimos que se omita toda referencia a los no-EPA en los documentos<sup>8,9</sup> que -para aclarar aspectos concretos- aquella acaba de colgar en su página web, y se emita una Orden que señale la voluntariedad de los promotores para clasificar los estudios no-EPA en la AEMPS. Todo esto permitiría a los investigadores clínicos que cada año están involucrados en estudios no-EPA cumplir la normativa, cosa que en la actualidad no ocurre. Los datos muestran que el 92% de los 200 estudios no-EPA clasificados y registrados en la AEMPS entre 2003 y 2007 fueron promovidos por la industria farmacéutica (C. de la Fuente, AEMPS, comunicación personal), lo que indica que los otros promotores (fundaciones, hospitales, etc.) prácticamente ignoran la normativa vigente<sup>4</sup>.

## Bibliografía

1. Real Decreto 1344/2007, de 11 de octubre, por el que se regula la farmacovigilancia de los medicamentos de uso humano. B.O.E. núm. 262, de 1 de noviembre de 2007. p. 44631-40.
2. Pérez-Zafrilla B, García del Pozo J, Aguilar A, de Abajo FJ. Calidad de los estudios postautorización de tipo observacional registrados en España antes de su regulación. Med Clin (Barc). 2006;126:607-10.

doi:10.1016/j.medcli.2011.04.025

3. De la Fuente C, Macías D, Vargas E, De Abajo FJ. Estudios postautorización de tipo observacional en España: impacto de la regulación del año 2002. Med Clin (Barc). 2010;135:423-7.
4. 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. B.O.E. núm. 310, de 25 de diciembre de 2009. p. 109761-75.
5. National Institutes of Health [accedido el 27/3/2011]. Disponible en: <http://clinicaltrials.gov/>.
6. Proyecto INMA [accedido el 27/3/2011]. Disponible en: <http://www.proyecto-inma.org/presentacion-inma/index.html>.
7. Proyecto ELES [accedido el 27/3/2011]. Disponible en: <http://proyectoeles.es/>.
8. Instrucciones para solicitudes de clasificación de estudios posautorización [accedido el 27/3/2011]. Disponible en: [http://www.aemps.es/invClinica/docs/instru-Clasifica\\_estuPosauto.pdf](http://www.aemps.es/invClinica/docs/instru-Clasifica_estuPosauto.pdf).
9. Documento de preguntas y respuestas sobre estudios posautorización de tipo observacional con medicamentos de uso humano y sobre la aplicación de la orden SAS/3470/2009 [accedido el 27/3/2011]. Disponible en: [http://www.aemps.es/invClinica/docs/faqs\\_estuPosauto\\_ordenSAS3470-2009.pdf](http://www.aemps.es/invClinica/docs/faqs_estuPosauto_ordenSAS3470-2009.pdf).

Rafael Dal-Ré<sup>a,\*</sup>, Jordi Sunyer<sup>b</sup>, Xavier Carné<sup>c</sup> y Jordi Camí<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Fundación Pasqual Maragall, Barcelona, España

<sup>b</sup>Centro de Investigación de Epidemiología Ambiental (CREAL), Barcelona, España

<sup>c</sup>Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Clínic, Barcelona, España

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [rdal-re@intalz.org](mailto:rdal-re@intalz.org) (R. Dal-Ré).

## Hiperplasia adrenal macronodular bilateral ACTH independiente y síndrome de Cushing subclínico

### ACTH-independent macronodular adrenal hyperplasia and subclinical Cushing's syndrome

Sr. Editor:

La hiperplasia adrenal macronodular bilateral ACTH independiente (HAMAI) es una entidad rara en la que la presencia de tumores adrenales bilaterales da lugar a un síndrome de Cushing (SC) clínico o subclínico.

Presentamos el caso de una mujer de 46 años diagnosticada en 2002 de incidentaloma suprarrenal izquierdo, remitida en 2007 a la consulta de Endocrinología para estudio por nueva lesión nodular en adrenal derecha. Sin antecedentes personales ni familiares de interés. Exploración física normal, IMC 22 kg/m<sup>2</sup>, tensión arterial 110/70 mmHg, no lesiones cutáneas, hirsutismo, ni otros estigmas de endocrinopatías. En la tomografía computarizada (TC) abdominal de 2002 se informaba una lesión adrenal izquierda de 3 cm, sólida, con realce intenso tras contraste. En TC de 2007 se describía la lesión previa sin cambios y una nueva en suprarrenal derecha de 2 cm. Revisando las imágenes confirmamos la existencia de ambas en TC inicial de 2002. Se realizó estudio funcional con bioquímica, hemograma, aldosterona, actividad renina plasmática, catecolaminas y metanefrinas en orina y andrógenos normales. Perfil gonadal compatible con menopausia. Colesterol LDL 223 mg/dl. Cortisol libre urinario 59,9 mcg/24 h (VN: 10-90 mcg/24 h), cortisol basal 11,6 mcg/dl (VN: 7-20 mcg/dl), cortisol a las 23 h 13,5 mcg/dl (VN: 2,3-11,9 mcg/dl), cortisol salivar nocturno 0,611 mcg/dl (VN: 0,07-0,42 mcg/dl), cortisol tras supresión con 1 mg dexametasona 14,5 mcg/dl, ACTH < 5 pg/ml (VN: 8-80 pg/ml); lo que indicaba un hipercortisolismo endógeno con pérdida del ritmo circadiano. Se realizaron los tests para detectar receptores aberrantes, siendo negativos (tabla 1). La

gammagrafía con 131I-6-β-iodometil-19-norcolesterol apreciaba aumento de captación en suprarrenal derecha. Se trata, por tanto, de una paciente con HAMAI con SC subclínico.

El SC en el 15-20% de los casos es ACTH independiente, secundario a un tumor unilateral en el 90-98% de los casos y a lesiones adrenales bilaterales en menos del 10%<sup>1</sup>. En este último caso se incluyen la hiperplasia adrenal micronodular, la HAMAI y raramente adenomas o carcinomas bilaterales<sup>2</sup>. La presentación clínica más común es la forma subclínica<sup>2</sup>. El SC subclínico se define como ausencia de signos clínicos de SC, elevación del cortisol nocturno y falta de supresión de cortisol tras 1 mg de dexametasona; el aumento de cortisol libre urinario se encuentra menos frecuentemente<sup>3</sup>. En la TC se aprecian nódulos adrenales bilaterales grandes, o aumento difuso de ambas adrenales. La gammagrafía con 131I-6-β-iodometil-19-norcolesterol puede mostrar captación bilateral<sup>2</sup>. Existe una proporción importante de tumores adrenales que tienen producción de cortisol dependiente de hormonas distintas de la ACTH que actúan por medio de receptores aberrantes<sup>1</sup>. Estos pueden ser receptores del GIP, vasopresina, LH/hCG, receptores V1, betaadrenérgicos, serotoninérgicos, entre otros (interleucina 1, leptina, etc.). En base a esto, Lacroix desarrolló un protocolo diagnóstico que es utilizado como referencia. Los tests de cribado consisten en la medida seriada

**Tabla 1**  
Resultados del test de receptores aberrantes

	Deambulación	LHRH	1 mg glucagón	Metoclopramida	Comida mixta
Cort0'	21,7	22,5	22,0	21,4	21,2
Cort30'	22,2	23,2	22,5	22,0	21,8
Cort60'	24,0	19,9	23,7	22,4	23,2
Cort120'	23,7	22,3	23,0	21,4	24,1
ACTH0'	< 5,0	4,9	4,9	4,9	5
ACTH30'	< 5,0	4,9	4,9	4,9	5
ACTH60'	< 5,0	4,9	5,8	4,9	5
ACTH120'	< 5,0	4,9	4,9	4,9	5