

Hacia la investigación clínica independiente en América Latina. Un comentario a "Cuatro palabras sobre ensayos clínicos"

Toward independent clinical trials in Latin America.
Comments on "Four words regarding clinical trials"

Tajer, Carlos Daniel¹

¹Médico Especialista en Cardiología. Director de la Revista Argentina de Cardiología. Jefe del Departamento Cardiovascular del Hospital de Alta Complejidad El Cruce, Provincia de Buenos Aires, Argentina. ctajer@gmail.com

Comentario a: Ugalde A, Homedes N. Cuatro palabras sobre ensayos clínicos: ciencia/negocio, riesgo/beneficio. Salud Colectiva. 2011;7(2):135-148.

El artículo (1) pone en primera línea el problema de la relevancia de la investigación clínica de la industria farmacéutica multinacional en América Latina. Comparto los reparos éticos y la profunda preocupación por la debilidad de nuestros pacientes, profesionales, instituciones y estructuras de control frente al desarrollo de proyectos cuyo interés central es comercial (2). No cabe duda de que la mejor respuesta defensiva en ese sentido es la consolidación de comités de ética independientes de la industria farmacéutica, de base institucional, con miembros entrenados en investigación clínica y bioética. En este momento, en la Provincia de Buenos Aires, se está encarando con gran esfuerzo la recategorización de los comités de bioética, delineando las capacidades y el nivel de entrenamiento necesarios, así como las condiciones para que la valoración de protocolos se efectúe tomando en cuenta el interés científico del protocolo y la protección de los derechos de los pacientes (3). Esfuerzos similares se han emprendido en la Provincia de Córdoba con buenos resultados (4).

Una de las principales debilidades que impide un análisis adecuado es la falta de entrenamiento o participación previa en ensayos clínicos, así como la carencia de formación en investigación clínica en las carreras de grado y posgrado.

La invasión de investigaciones multicéntricas financiadas por la industria en nuestros países ha tenido múltiples efectos en diversos

planos. Como bien señalan los autores, no debemos creer que todo es virtud y beneficio, de acuerdo al lógico discurso oficial de sus promotores. Pero temo que sería un error de iguales consecuencias negativas pensar que todo es fraude, corrupción y manipulación en la investigación clínica multicéntrica.

Me permito algunos detalles que pueden contribuir al debate en este sentido.

Breve historia de la investigación clínica reciente

La investigación clínica y los ensayos controlados, desde su implementación inicial en la posguerra europea en un estudio organizado por Bradford Hill para evaluar la estreptomina en pacientes con tuberculosis y financiado por el Medical Research Council británico (5), han permitido un crecimiento extraordinario de pruebas científicas sólidas para evaluar los beneficios y riesgos de las intervenciones terapéuticas farmacológicas y no farmacológicas. Es inimaginable la Medicina Basada en Evidencias (MBE) sin pruebas científicas confiables sobre la utilidad de las intervenciones. Aun cuando se pueda criticar a la MBE desde diferentes ángulos y con toda razón, lo que no puede proponerse es una medicina que no se base en pruebas científicas o las desconozca.

En el campo de la cardiología, es ilustrativo recordar que, en 1975, el tratamiento del infarto en las primeras horas y en la evolución era el reposo prolongado. La mortalidad en la internación era del 12-15% y en el primer año fallecía un 5% de los pacientes, y mucho más en los grupos de mayor riesgo. Actualmente contamos con intervenciones que permiten reducir a la mitad la mortalidad hospitalaria y un 80% la mortalidad alejada, prolongando la vida de los pacientes en 10 a 12 años (6). La aplicación de los trombolíticos, la angioplastia primaria, la aspirina, los beta bloqueantes, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, las estatinas, los antialdosterónicos cuando cursa con insuficiencia cardíaca, entre otras intervenciones, han surgido de ensayos controlados multicéntricos de grandes dimensiones, en varios casos con participantes latinoamericanos. Los iniciales fueron promovidos por redes colaborativas sin fines de lucro como el Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico (GISSI) comandado por el Instituto Mario Negri de Milán y el grupo ISIS de la Universidad de Oxford, herederos de Bradford Hill, con apoyo muy restringido de la industria farmacéutica. Esta dinámica de estudios multicéntricos de grandes dimensiones fue luego tomada por la industria en cardiología como modo principal de introducción de fármacos nuevos en la especialidad, generando el inmenso complejo empresarial de la investigación clínica actual. La mortalidad cardiovascular en la Argentina ha venido disminuyendo en las últimas décadas, y podemos hipotetizar que una parte de esta mejora es atribuible a la medicación o las intervenciones mencionadas (7).

Lo mismo podríamos comentar en otros contextos de la cardiología como la insuficiencia cardíaca o la prevención primaria en grupos de alto riesgo y, asimismo, en otras patologías de elevada mortalidad.

Como producto de la difusión de tratamientos de gran utilidad en patologías cardiovasculares, es extremadamente difícil introducir fármacos nuevos que reduzcan en forma significativa la morbimortalidad, lo que ha llevado a la proliferación de estudios *me-too*, ensayos de no inferioridad en el límite de la ética, y la selección de criterios de eficacia diferentes de la mortalidad, en muchos casos opinables o controvertidos (8).

Esto refuerza el concepto vertido por los autores sobre la importancia de evaluar cada propuesta individual en su relevancia sobre sus potenciales hallazgos beneficiosos para la comunidad.

La formación ética y en investigación clínica antes de los multicéntricos en Argentina: una confesión personal

En su libro más difundido (9), Lefanu comenta la total libertad y paternalismo con el que se realizaron las investigaciones con fármacos en pacientes con diferentes patologías en hospitales universitarios en la posguerra inmediata, de las que surgieron la mayoría de los grupos farmacológicos hoy consolidados como terapéuticas de valor. Esto se hacía con escasa atención a las normativas o esquemas ya existentes como pautas regulatorias. La misma situación persistió en la Argentina hasta el inicio de los ensayos multicéntricos en la segunda mitad de la década del 80. Como residente en el Hospital Italiano de Buenos Aires y luego Jefe de la Unidad Coronaria del Hospital Argerich, participé de múltiples estudios de ideas propias de los grupos médicos con una total ignorancia de la necesidad de consentimientos, comités de ética ni nada similar. En la Argentina tampoco existía la tradición de pedir consentimiento firmado para intervenciones o procedimientos diagnósticos, ajena en esas épocas a la industria del juicio. A principios de los años 90 sostuve la posición de que en la Argentina debíamos evitar pedir la firma de los pacientes y familiares para incluirlos en protocolos en patologías agudas, lo que por supuesto provocaba horror en los organizadores de los ensayos multicéntricos y no hubiera sido aceptado por la Food and Drug Administration (FDA). No existían en esa época autoridades regulatorias confiables ni entrenadas, y localmente se presentaban los protocolos y luego de 90 días si no había respuesta el estudio se comenzaba. A menudo la autorización llegaba luego de la finalización del ensayo.

Quisiera explicar el motivo de mi postura hoy divertidamente anacrónica y casi de lesa humanidad. En aquella época estábamos ajenos a la industria del juicio por mala praxis, y todavía se mantenía la confianza en la institución médica paternalista. No existía en nuestros hospitales y

clínicas la práctica de pedir firmas para autorizar procedimientos. Solo se pedía que firmara la familia cuando se iba a emprender alguna intervención en pacientes muy graves y de resultados inciertos. Recuerdo un llamado desesperado de una tía que me decía que no operarían a su esposo de la fractura de cadera si no firmaba, dado que tenía antecedentes de coronariopatía grave. "Me piden que firme", era sinónimo de que se dudaba de que pudiera superar la operación. En el contexto de un paciente con dolor precordial y la decisión de comparar trombolíticos por ejemplo, leer un consentimiento de tres páginas y reflexionar sobre sus contenidos era absolutamente imposible. De tal manera que, en mi opinión, si el médico explicaba la esencia del protocolo brevemente al paciente, con un testigo, bastaba con la aprobación verbal.

No cobrábamos en ese entonces por los estudios y no me imaginaba sinceramente que alguien intentaría mentir en ese sentido. Me parecía cruel y artificial pedir una firma, que también necesariamente surgiría de la confianza en la palabra del médico en un contexto difícil. En esa época, en un editorial se utilizó incluso la denominación "imperialismo ético" a la extensión de normas norteamericanas a la práctica médica de otros países con culturas médicas diferentes (10).

La dinámica de los multicéntricos llevó a la creación y entrenamiento de las autoridades regulatorias, así como a la progresiva creación de los comités de ética privados y hospitalarios. La regulación de la investigación no provino de los reclamos de los éticistas, sino como efecto colateral de las necesidades de validación de las autoridades locales para el desarrollo de estudios multicéntricos internacionales.

Estudios multicéntricos con ideas locales y redes voluntarias

Nuestra falta de formación y experiencia en investigación clínica comenzó a ser vencida con múltiples emprendimientos locales por lo menos en cardiología: el Estudio Multicéntrico Estreptoquinasa Repúblicas de América del Sur (EMERAS) (11), el Grupo de Estudio de la Sobrevida en la Insuficiencia Cardíaca en Argentina (GESICA) (12), Enalapril en la Angina

Inestable. Estudio Multicéntrico (ENAI) (13,14), el estudio GEMICA (15), entre otros, integraron a miles de pacientes en ensayos sin fines de lucro ni remuneración, motivados por la solicitud de los médicos, con escaso apoyo de la industria. Estos estudios se hicieron en la década del 90 con los hábitos de ese momento y quizá no llenarían los requisitos de ética exigidos hoy, pero dieron lugar a la formación de una pequeña masa crítica de médicos entrenados en investigación clínica. Sin embargo carecemos aún hoy de estructuras adecuadas formativas y de apoyo económico para la investigación independiente.

Los autores señalan que la industria no tiene interés en las patologías que, por su prevalencia o distribución, no les proveerán beneficio. Pero lo más grave es que –hay que reconocerlo– tampoco el Estado o la comunidad tienen interés en ellas, porque nunca se han abordado con la seriedad y la estructura que requieren.

Creo que el desafío actual, en vías de consolidar una investigación clínica adecuada a las necesidades de nuestros pacientes, en colaboración con los desarrollos científicos universales y con el mayor nivel académico, requiere concretar varios objetivos:

- 1) La consolidación de comités de ética independientes de la industria farmacéutica, vinculados preferentemente a las instituciones asistenciales universitarias y académicas, integrados por médicos entrenados en investigación clínica, bioeticistas y miembros de la comunidad. Estos comités necesariamente deberán recibir remuneración por la complejidad de las tareas de la supervisión de los efectos adversos, modificaciones de protocolos, enmiendas.
- 2) Desarrollar ámbitos públicos de debate bioético donde puedan contrastarse lineamientos conceptuales para las decisiones complejas. Pienso en el infarto de miocardio, por ejemplo, quizá la patología mejor estudiada en ensayos controlados, y donde mayor impacto han tenido los resultados en bajar la mortalidad. He escuchado y leído la opinión de bioeticistas sobre la falta de ética de investigar pacientes con patologías críticas (dificultad de respetar el principio de autonomía, etc.) que, de haber predominado, implicaría que hoy tendríamos miles de muertes más cada año, contabilizando solo a la

Argentina, muertes que son evitadas con el producto de estos ensayos. Un dilema complejo cuya solución no puede ser no investigar.

- 3) Crear nuevos cursos y maestrías de formación en investigación clínica, con prácticas en proyectos existentes y objetivos vinculados a la salud pública, para alcanzar la masa crítica que permita encarar los problemas de salud con solvencia y bases científicas.
- 4) Establecer horas de trabajo y carreras de investigación en los ámbitos de los hospitales públicos e instituciones académicas. Esto implica necesariamente que una parte de los fondos de investigación de origen público se orienten a la investigación clínica.

Un epílogo sobre fármacos nuevos para escapar a la paradoja

En un párrafo los autores recogen la sugerencia hecha por un autor a los lectores y eventuales usuarios de esperar siete años antes de usar un fármaco de patente reciente, con la intención de que se acumule experiencia sobre su seguridad. Luego se comenta, acertadamente, que si esta sugerencia se cumpliera no se ganaría ninguna experiencia y, por lo tanto, simplemente no existirían fármacos nuevos. Para salir de esta paradoja que nos remite a Aquiles y la tortuga, me permito enviar un decálogo para la introducción de fármacos nuevos en patologías crónicas para las que existen fármacos previos (16). En el mismo se contempla el escenario real en que transcurre este problema y las precauciones que en la práctica podemos contemplar en su introducción.

Decálogo para la indicación de fármacos nuevos para uso crónico

- 1) Debido a la compleja trama de intereses en juego, es conveniente mantener un espíritu crítico frente a nuevos fármacos, evitando una confianza ciega en la FDA, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), los visitantes (agentes de propaganda médica), los expertos y los consensos.
- 2) Es probable que la inocuidad se restrinja a fármacos o intervenciones inefectivas. Todos los fármacos activos interfieren con una cantidad de mecanismos biológicos de los cuales solo conocemos una parte, en algunos casos, menor. Recordar que la palabra *phármakon* en griego es tanto remedio como veneno.
- 3) La cadena de acontecimientos que se desencadenan con la prescripción es de tal magnitud que toda decisión al respecto debe ser considerada con atención y responsabilidad.
- 4) Debido a la particular condición de las patologías crónicas, es conveniente indicar fármacos solo cuando las medidas no farmacológicas no hayan sido capaces de resolver el cuadro. Esta recomendación puede aplicarse a cualquier campo de la medicina, pero en particular a los problemas psicoafectivos.
- 5) La selección de fármacos deberá apoyarse en ensayos pragmáticos cuando estos estén disponibles.
 - a) La indicación sobre la base de los mecanismos de acción del fármaco debe limitarse a pacientes con patologías poco comunes y no resueltas con otras intervenciones.
 - b) Para patologías comunes, no debe considerarse como droga revolucionaria a aquella que presenta como principal efecto un mecanismo fisiopatológico novedoso, hasta que no se cuente con información proveniente de ensayos clínicos "pragmáticos", es decir, que hayan mejorado aspectos esenciales de las enfermedades como la calidad de vida y la sobrevida.
- 6) La incorporación de un fármaco nuevo en reemplazo de uno "viejo" efectivo no debe ser guiada por ningún criterio diferente al bienestar del paciente.
 - a) La disponibilidad de muestras gratis, la dependencia al visitador o la industria, la voluntad de demostrar al paciente que se manejan fármacos novedosos, no deberían ser criterios lógicos para la selección de nuevos fármacos.
 - b) Solo tiene sentido probar un fármaco nuevo cuando las terapias disponibles no logran controlar el problema o lo hacen a costa de efectos colaterales inaceptables. Aun cuando en el correr de los años, se descubra algún riesgo con el nuevo medicamento que no habíamos contemplado, este riesgo se habrá asumido en el mejor beneficio de un paciente que ha intentado aliviar un padecimiento que no podía controlar de una manera mejor. Distinto sería si la indicación fue arbitraria o por moda, lo que haría al riesgo corrido algo inaceptable.
- 7) Solo debe considerarse un aporte revolucionario cuando una droga en un ensayo pragmático resuelve

un problema para el que no existe una estrategia alternativa. Cuando existe una alternativa histórica, es preferible esperar a una comparación directa, dado que las comparaciones indirectas en reiteradas oportunidades no se han confirmado al efectuar los ensayos comparativos correspondientes.

- 8) No es conveniente suspender fármacos con reconocida capacidad de prolongar la vida y prevenir eventos

graves, ante la menor sospecha de efectos colaterales menores. "No toda la tos proviene de los inhibidores de la ECA ni toda disfunción sexual de los beta bloqueantes."

- 9) La utilización de placebo a conciencia puede resultar un arma poderosa basada en la evidencia.
10) No debe considerarse ético recibir premios de la industria por recetar un fármaco.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ugalde A, Homedes N. Cuatro palabras sobre ensayos clínicos: ciencia/negocio, riesgo/beneficio. *Salud Colectiva*. 2011;7(2):135-148.
2. Tajer C. Lo falso y lo verdadero en las publicaciones médicas. En: Tajer C. *La medicina del siglo nuevo: evidencias, narrativa, redes sociales y el desencuentro médico paciente*. Apuntes críticos. Buenos Aires: Libros del Zorzal; 2011. (en prensa).
3. Comité de Ética Central [Internet]. La Plata: Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires; c2010 [citado 20 de mayo de 2011]. Disponible en: <http://www.ms.gba.gov.ar/CEC/index.html>
4. Consejo de Evaluación Ética de Investigación en Salud [Internet]. Córdoba: Ministerio de Salud; c2008 [citado 21 de mayo de 2011]. Disponible en: <http://www.cba.gov.ar/vercanal.jsp?idCanal=65467>
5. Streptomycin treatment of pulmonary tuberculosis. *British Medical Journal* [Internet]. 1948 [citado 10 may 2011];2(4582):769-782. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2091872/>
6. Wald NJ, Law MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *BMJ*. 2003;326(7404):1419.
7. Sosa Liprandi MI, Harwicz P, Sosa Liprandi A. Causas de muerte en la mujer y su tendencia en los últimos 23 años en la Argentina. *Revista Argentina de Cardiología*. 2006;74:297-303.
8. Tajer C. Una era compleja en la interpretación de las evidencias científicas en cardiología. *Revista de la Federación Argentina de Cardiología*. 2008;37:276-282.
9. Lefanu J. *The rise and fall of modern medicine*. New York: Avalon Publishing Group; 2000.
10. Angell M. Ethical imperialism? Ethics in international collaborative clinical research. *New England Journal of Medicine*. 1988;319(16):1081-1083.
11. EMERAS (Estudio multicéntrico estreptoquinasa Repúblicas de América del Sur) Collaborative group. Randomized trial of late thrombolysis in patients with suspected acute myocardial infarction. *The Lancet*. 1993;342(8874):767-772.
12. Doval H, Nul D, Grancelli H, Varini S, Soifer S, for the Grupo de Estudio de la Sobrevida en la Insuficiencia Cardíaca en Argentina (GESICA) Investigators. Randomised trial of low dose amiodarone in severe congestive heart failure. *The Lancet*. 1994;344(8921):493-498.
13. Tajer C, Grancelli H, Hirschson Prado A, et al. Enalapril in unstable angina: a randomized double blind multicentre trial. *European Heart Journal*. 1995;16:259.
14. Tajer C, Grancelli H, Hirschson Prado A, et al. Enalapril en la angina inestable: Estudio multicéntrico ENAL. *Revista Argentina de Cardiología*. 1996;64(1):31-47.
15. Elizari M, Martinez JM, Belziti C, Cagide A, for the GEMICA study investigators. Morbidity and mortality following early administration of amiodarone in acute myocardial infarction. *European Heart Journal*. 2000;21:198-205.
16. Tajer C, Doval H. Evidencias, práctica clínica y el paciente individual. En: Doval H, Tajer C. *Evidencias en Cardiología. De los ensayos clínicos a las conductas terapéuticas*. Buenos Aires: GEDIC; 2005. p. 63-96.

FORMA DE CITAR

Tajer CD. Hacia la investigación clínica independiente en América Latina. Un comentario a "Cuatro palabras sobre ensayos clínicos". [Debate]. *Salud Colectiva*. 2011;7(2):152-156.