
Investigación clínica en América Latina y Argentina: ¿es tiempo de cambios?

Clinical research in Latin America and Argentina:
time for a change?

Ferrante, Daniel¹

¹Médico Cardiólogo. Magíster en Efectividad Clínica, Universidad de Buenos Aires. Coordinador del Programa de Enfermedades Cardiovasculares, Ministerio de Salud de la Nación, Argentina. dferrante@intramed.net

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

En el artículo de Ugalde y Homedes (1) se plantea la dicotomía entre riesgo, beneficio y ciencia versus intereses económicos en la realización de ensayos clínicos en países en desarrollo, en particular, en América Latina. Hacen referencia a las limitaciones de los ensayos clínicos para demostrar la eficacia y seguridad de las intervenciones. Además de las mencionadas en el artículo, que son relevantes, como la muy baja proporción de medicamentos finalmente útiles en la práctica, la necesidad de grandes números de pacientes, el efecto placebo, y los defectos de la adherencia, podrían agregarse los sesgos de publicación, donde no solo no son publicados los estudios preclínicos, sino que tampoco son habitualmente publicados los ensayos negativos, llevando muchas veces a una duplicación de esfuerzos. Es decir, no solo la mala calidad en la implementación de los ensayos, los fraudes, los errores o las violaciones de protocolo no son presentados al momento de difundir los resultados, sino que, coincidiendo con los autores, las revistas científicas no suelen aceptar estudios negativos, que si no lo han sido por falta de poder estadístico, es relevante que la comunidad médica y científica los conozca.

Otras limitaciones tienen que ver con el tamaño de muestra. Además de las mencionadas por los autores, muchos ensayos no cuentan con el poder suficiente para mostrar una diferencia

relevante, aspecto que muchas veces hace que no sea ético aleatorizar participantes a estudios que tienen baja chance de encontrar un beneficio, si es que este estuviera presente (2). En un orden más macro, otra de las limitaciones que podría mencionarse es la determinación de la agenda de la investigación clínica por la industria farmacéutica, no siempre ligada a las prioridades de salud, en especial, de los países en desarrollo. Sin embargo, la mayor participación de centros de países en desarrollo para incrementar el número de participantes, se ha acelerado marcadamente en los últimos años. Por otra parte, el costo y las exigencias regulatorias actuales para llevar adelante ensayos clínicos por investigadores independientes, hace muy difícil –no solo en nuestro medio, sino a nivel mundial– la investigación en áreas con potencial beneficio poblacional, pero quizás de escaso rédito económico. A pesar de estas limitaciones, los ensayos clínicos siguen siendo la mejor fuente de evidencia para la eficacia y efectividad de intervenciones, aunque para algunas de ellas (por ejemplo, no farmacológicas e intervenciones de salud pública), no constituyen diseños muy apropiados.

Los autores se refieren a violaciones de protocolo, fraudes y errores que no son reportados, y pueden sesgar luego los resultados; a lo que podría incluirse también, en algunos casos, demora en el reporte de resultados, que limitan

aún más o pueden hacer que los resultados no sean confiables. En el artículo (1), se describe el caso de rofecoxib, al que pueden agregarse otros casos similares como el de la rosiglitazona para diabetes (3).

Con relación a los comités de ética, las capacidades nacionales en Argentina se están incrementando a través de la exigencia de disposiciones nacionales (Disposición 6677/10 de ANMAT (4), Ley 3301 de la Ciudad de Buenos Aires (5) y otras regulaciones provinciales) y el comienzo del trabajo para mejorar la calidad y las capacidades de los comités de ética en investigación a través de las iniciativas provinciales y el proyecto ANMAT federal. Estas regulaciones exigen la acreditación de los comités y su capacitación. Sin embargo, como lo mencionan los autores, muchos comités de ética no tienen capacidades de monitoreo de los ensayos clínicos que han autorizado: la mayoría se limita a evaluar inicialmente cada protocolo. Otra barrera para la transparencia, y que podría mejorar las estrategias de evaluación y monitoreo de los comités, es la publicación y comunicación entre comités, no solo los dictámenes de evaluación inicial, sino otra información que pueda ser relevante durante el curso de los ensayos. El monitoreo de los ensayos clínicos es realizado por sponsors o empresas contratadas por ellos, con escasa o nula participación de comités locales. Las nuevas regulaciones en Argentina le dan mayor relevancia a los comités de ética de investigación de cada centro, incluyendo acciones de monitoreo de la calidad y seguridad de los estudios, pero aún muchos no tienen las capacidades para asumir este rol.

Con relación a los comentarios acerca de los consentimientos, es cierto que muchos no incluyen información adaptada al nivel de comprensión de los participantes, resultando habitualmente difíciles de comprender por parte de los mismos. Además, es importante realizar y documentar correctamente el proceso de toma de consentimiento, donde debe quedar claro que el potencial participante comprende el propósito del estudio, los riesgos que asume, lo que implica su participación y quién es responsable en caso de daños ocurridos debido al ensayo, como así la oportunidad de los participantes de considerar su participación, hacer preguntas, y negarse a participar o retirar el consentimiento durante el ensayo

sin consecuencias en su cuidado. Como mencionan los autores, la inclusión de poblaciones vulnerables, mecanismos de coerción y provisión de información incompleta son amenazas a la autonomía de los pacientes y deben ser objeto de control cercano por todos los mecanismos de control, además de una correcta capacitación de todo el personal involucrado.

Con relación al rol de las agencias reguladoras, resulta importante, como mencionan los autores, un mayor involucramiento en el seguimiento de los estudios, aunque las barreras de los recursos humanos muchas veces limiten cumplir esta función.

Ante la falta de transparencia de todos los mecanismos de control de los ensayos clínicos que se mencionan, debería tener preponderancia la seguridad y la libre participación en los estudios, ante los intereses comerciales o científicos. Los mecanismos de control deberían estar articulados y con objetivos en común.

En referencia a que muchos ensayos clínicos no redundan en beneficios para los países en desarrollo, en los que luego no se comercializará el medicamento, o estará disponible pero inaccesible por el precio para las poblaciones más desfavorecidas, diversas regulaciones en Argentina, como la Ley 3301 de la Ciudad de Buenos Aires (5), han contemplado este aspecto, aunque este hecho no agota la discusión sobre el beneficio económico vs. el científico para futuros pacientes. Es cierto, como afirman los autores, que las opciones terapéuticas se van acotando cada vez más, y encontrar medicamentos innovadores que superen a todas las estrategias terapéuticas como estándares de cuidado existentes, se torna cada vez más dificultoso. Esto está generando la aparición de ensayos clínicos que investigan el efecto de medicamentos con potenciales beneficios absolutos pequeños, o la proliferación de ensayos de no inferioridad, en algunos casos justificados por un mejor perfil de la nueva droga, pero en muchos otros casos sin beneficios claros más que introducir un nuevo medicamento equiparable al ya disponible en el mercado.

Este argumento podría ser un elemento más para apoyar la investigación clínica por investigadores independientes o instituciones locales, que puedan intentar responder interrogantes relevantes a nivel local, y no necesariamente relacionados con el registro de nuevas

drogas o indicaciones. Sin embargo, como ya se mencionó, las capacidades de nuestros países en América Latina y las condiciones del entorno de la investigación que mencionan los autores en relación a los investigadores ("o médicos participantes") hacen que este campo tenga poco desarrollo, en especial en el área clínica.

Como mencionan los autores, en países en vías de desarrollo debería estimularse la investigación clínica adaptada a las necesidades locales. Lamentablemente, en la actualidad existen escasos fondos, instrumentos de financiamiento apropiados y decisión política –en particular en países de América Latina– para impulsar la investigación clínica independiente o iniciada por investigadores. En países desarrollados, los fondos disponibles a través de *grants*, muchos provistos por los Estados, permiten encarar estos proyectos. Pero incluso en estos países, el entorno de la investigación clínica hace dificultosa la realización de este tipo de ensayos. Algunos investigadores fuera de los países desarrollados acceden a estos financiamientos, pero coincidiendo con los autores, deberían existir políticas nacionales más activas. Muchos potenciales investigadores participan de ensayos clínicos de la industria farmacéutica, que representa para muchos de ellos una fuente de ingresos significativa, lo que podría desincentivar su participación en estudios quizás más relevantes localmente, con mayor involucramiento de los profesionales de cada institución en el diseño, análisis y, en especial, la utilización de los resultados.

Con relación a las capacidades de los comités de ética de investigación, en particular en la Argentina, existen oportunidades para su fortalecimiento y para que tengan capacidad de decidir sobre la relevancia (nacional o global), riesgos y beneficios de cada ensayo clínico, aunque falta mucho camino por recorrer. Muchos centros asistenciales no cuentan con estos comités, o no protegen el tiempo de sus participantes ni le brindan suficiente apoyo institucional. Ante este escenario, es difícil saber si a corto plazo estos comités estarán con capacidad de asumir el rol de evaluar la pertinencia de cada estudio, y lo que es aún peor, de establecer mecanismos de monitoreo institucional, que requieren de más tiempo y recursos que la aprobación de los protocolos, sin sus beneficios económicos.

En coincidencia con la conclusión de los autores, la investigación clínica es necesaria para el progreso de diversas áreas terapéuticas, pero la comunidad científica y la médica deberían, luego de un período de gran proliferación de ensayos clínicos, generar un sentido crítico sobre la relevancia no solo local, sino también para el conocimiento en general, y el beneficio para futuros pacientes que aporta cada estudio, tarea que es dificultosa debido a potenciales conflictos de intereses en juego y las fuerzas desiguales de los actores involucrados.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ugalde A, Homedes N. Cuatro palabras sobre ensayos clínicos: ciencia/negocio, riesgo/beneficio. *Salud Colectiva*. 2011;7(2):135-148.
2. Wang D, Bakhai A. *Clinical trials: A practical guide to design, analysis, and reporting*. London: Remedica; 2006.
3. Nissen S, Woloski K. Effect of Rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *The New England Journal of Medicine*. 2007;356(24):2457-2471.

4. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. Disposición 6677/2010 [Internet]. Buenos Aires: ANMAT; 2010 [citado 29 jun 2011]. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/Comunicados/Dispo_6677-10.pdf

5. Legislatura de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Ley 3301-Ley sobre protección de derechos de sujetos en investigaciones en salud [Internet]. Buenos Aires: CEDOM [citado 29 jun 2011]. Disponible en: <http://www.cedom.gov.ar/es/legislacion/normas/leyes/ley3301.html>

FORMA DE CITAR

Ferrante D. Investigación clínica en América Latina y Argentina: ¿es tiempo de cambios? [Debate]. *Salud Colectiva*. 2011;7(2):157-159.
