

Investigación científica globalizada ¿Todavía es necesaria una investigación nacional independiente?

Vamos a plantear en pasos sucesivos, primero, si es necesaria la investigación clínica controlada, luego si es necesaria una investigación nacional independiente y por último un esbozo de algunos de los pasos necesarios de “cómo hacerla”, para abrir una discusión olvidada o por lo menos descuidada.

¿Son necesarias las investigaciones de los ensayos clínicos controlados o podemos guiarnos por la opinión de los expertos?

Finalizando la Segunda Guerra Mundial, en los países desarrollados y principalmente en los Estados Unidos comenzó una epidemia de una nueva enfermedad que se llamó “fibroplasia retrolenticular”; aparecía en bebés de bajo peso al nacer que se trataban con las recientes “incubadoras”.

Son muchas las hipótesis que se barajaron, pero los expertos pensaban que las altas concentraciones de oxígeno no podían ser la causa, ya que no existía una hipótesis fisiopatológica plausible y además era conocido que la neovascularización que se visualizaba en el tejido conectivo por detrás del cristalino era más parecida a la neovascularización que sucede cuando hay hipoxia celular. Pasaron muchos años y miles de bebés quedaron ciegos antes de que un pequeño estudio clínico, que aleatorizó sólo 65 niños, demostró en forma incontestable que la epidemia de ceguera en los recién nacidos fue una enfermedad creada por el hombre al fabricar incubadoras que utilizaban una alta concentración de oxígeno. Esto se demostró a pesar de que existió contaminación entre los dos grupos o, como diríamos ahora, cierto grado de entrecruzamiento ya que, como escribió Patz (uno de los autores con Hoeck), “las enfermeras estaban convencidas de que estábamos matando a los bebés en el grupo de baja concentración de oxígeno y, sin duda, en la noche algunas de las enfermeras más viejas les suministraban oxígeno a los bebés que no lo estaban recibiendo y luego lo sacaban cuando terminaban la tarea en la mañana”.

Finalizado, demostró que con concentraciones bajas de oxígeno no existía la fibroplasia retrolenticular (0%) y que con concentraciones altas aparecía en uno de cada cuatro bebés (25%).

Más tarde, los expertos aconsejaban colocar boca abajo a los bebés en la cuna, para evitar el temible e inesperado “síndrome de muerte súbita infantil”. Mi esposa y yo dábamos vuelta prolijamente a nuestras dos hijas cada vez que se movían de esa incómoda posición; ahora sabemos que aumentábamos en un 50% la posibilidad de que ocurriera la temida muerte súbita. Y existieron otras indicaciones de los exper-

tos que ahora nos parecen inverosímiles, como la de irradiar el timo de niños sanos, y así muchas otras.

La más reciente es el consejo de gran parte de los expertos —basado en estudios de cohorte y de mecanismos intermedios sucedáneos— de administrar terapia de reemplazo hormonal a las mujeres en menopausia para disminuir, decían hasta la mitad, el riesgo de eventos cardiovasculares. Sin embargo, el ensayo clínico WHI (Women’s Health Initiative) demostró que mujeres con terapia de reemplazo con estrógeno-progesterona tenían, respectivamente, el 40 por mil más de eventos coronarios, cerebrovasculares y carcinoma de mama invasor y el 80 por mil más de episodios de tromboembolia.

Estos pocos ejemplos nos permiten reconocer que no podemos practicar la medicina con eficacia apoyándonos solamente en los expertos, porque como dice David L. Sackett, (1) “Los expertos rehúsan aprender de la historia hasta que ellos la hacen y el precio de su arrogancia es pagado por los inocentes. La medicina preventiva es demasiado importante para que ellos la lleven de la mano.”

¿Es necesaria realmente una investigación nacional independiente, o es solamente un “juego de vanidad intelectual” sin consecuencias?

Algunos pueden plantearse que la investigación biomédica básica y clínica implica una inversión de dinero tan importante que sólo están en condiciones de hacerla los grandes países desarrollados y, aún más, los centros hegemónicos mundiales.

Es cierto que las cifras son fabulosas, el mercado de ventas de drogas de las principales compañías farmacéuticas es de aproximadamente 320 mil millones de dólares anuales y gastan en investigación y desarrollo de nuevos fármacos 37 mil millones por año. El gasto para que una nueva droga llegue al mercado puede ser de 500 millones de dólares o aun mayor; claro que la rentabilidad promedio de las compañías farmacéuticas es la mayor del mercado —16,2%—, debido a las ganancias extraordinarias que produce el monopolio de las patentes; las que le siguen, como el sistema financiero o la industria de las bebidas, tienen una ganancia del 11,6% y el 10%, respectivamente.

Lo que es aún más impactante es conocer que en pocos años, de 1990 a 2002, el gasto en investigación y desarrollo ha aumentado 2,5 veces en Europa, pero en los Estados Unidos aumentó cinco veces, el doble que en Europa, con más patentes en biotecnología. (2) Es que la investigación y el desarrollo se concentran en los fármacos necesarios de los países con

mayor mercado y el mercado estadounidense es el que más está creciendo, ya que cada norteamericano consume 300 dólares por año en remedios. Como resumió muy bien un funcionario oficial de la industria al *Wall Street Journal*, "las compañías van donde consiguen la mejor recompensa a su inversión, y en este momento eso es EE.UU". (2)

En los últimos 25 años, la aparición de nuevas drogas siguió un ritmo estable a pesar de una protección más prolongada de las patentes por las nuevas normas. En promedio se lanzaron al mercado menos de 56 drogas nuevas por año, pero en realidad sólo 1 de cada 3 eran realmente compuestos nuevos, ya que el resto eran drogas llamadas *me too*, es decir, variaciones de drogas existentes que cubrían la necesidad comercial de drogas de esa clase en compañías que no tenían la patente de la droga madre, como fue la enfermedad de "priles" y "sartanes", y por lo cual las drogas realmente nuevas de los laboratorios farmacéuticos se reducían a un promedio de 17 por año. (3)

El desarrollo de nuevos fármacos para tratar enfermedades que padecen fundamentalmente naciones no desarrolladas fue muy escaso, y a estas drogas se las llama "drogas descuidadas" u olvidadas. En estos 25 años la OMS incorporó a su "Listado de Drogas Esenciales" 37 fármacos nuevos (de los 1.393 desarrollados); de éstos, 16 (el 43%) pertenecían a las llamadas drogas descuidadas; sin embargo, este tipo de drogas correspondía a un escaso 1% de todas las drogas desarrolladas por la industria. (3)

O sea, existe un sesgo en la inversión para investigación y desarrollo consistente en crear nuevas drogas para pacientes con enfermedades de los países desarrollados que pueden pagar los precios de mercado para asegurar ganancias extraordinarias a la industria. Esto es fácil de ver si relacionamos lo que se llama "carga de enfermedad" (la muerte o invalidez que produce anualmente la enfermedad, evaluadas en DALYs) con la aparición de drogas nuevas. Podemos observar que las enfermedades crónicas del sistema nervioso, cardiovascular y respiratorio que predominan en los países desarrollados constituyen más de un tercio de las drogas nuevas de los últimos 25 años (34,3%) y el 44,2% de todas las ventas mundiales; esto implica 1,4 droga nueva cada millón de DALYs. En el otro extremo, las drogas olvidadas para combatir la tuberculosis o las enfermedades tropicales tienen el 1% de todas las drogas nuevas y el 0,4% de todas las ventas globales, con 0,1 droga nueva cada millón de DALYs; en conclusión, hay 13 veces más drogas nuevas ajustado por la carga de enfermedad para las personas de los países desarrollados, en comparación con las drogas descuidadas desarrolladas para los países pobres, eufemísticamente llamados no desarrollados. (3)

La inequidad también se observa para drogas ya desarrolladas, como lo serían las drogas retrovirales para el SIDA, ya que si bien hay 2.200.000 muertos anuales por la enfermedad en el África subsahariana

sólo tienen tratamiento 25.000 enfermos de VIH, que contrastan con los 500.000 tratados en los países occidentales que pueden pagar el tratamiento retroviral, con solamente 24.000 muertes anuales.

Esta desigualdad se repite en las publicaciones de las revistas médicas más importantes del mundo; en un editorial reciente de *Lancet*, su editor Richard Horton escribió: (4)

"Hay un sesgo sistemático extendido en las revistas médicas contra las enfermedades que dominan las regiones menos desarrolladas del mundo. ¿Es éste un ejemplo de lo que algunos han descrito como el 'racismo institucional' que aflige hoy a parte de la medicina?" Dice que envió su editorial para conocer los comentarios de los editores de las cinco principales revistas médicas generales, *Annals*, *JAMA*, *NEJM*, *BMJ* y *Lancet*, y éstos le sugirieron utilizar una palabra más neutra que "racismo", sustituyéndola por elitismo, sesgo, estrechez de miras, nacionalismo, regionalismo.

Comenta que de las cinco juntas editoriales, las tres primeras (*Annals*, *JAMA*, *NEJM*) estaban constituidas solamente por miembros cuyos países de origen tenían alto "índice de desarrollo humano" (IDH), en *BMJ* 5 de 26 miembros pertenecían a países con IDH medio y en *Lancet*, de los 24 miembros uno era de origen de IDH medio y dos con IDH bajo. Relacionó esta composición con el hecho de que se publican pocos trabajos que se ocupan de las enfermedades de los países pobres, en orden respectivo de 0%, 2%, 4%, 6% y 16% desde *Annals* a *Lancet*. (4)

Más adelante explica que según la Comisión de Igualdad Racial del Reino Unido, el racismo institucional "ocurre cuando las políticas y las prácticas de una organización terminan resultando diferentes para gente de diferentes grupos raciales." Y concluye:

"El término, si uno acepta que es apropiado para las revistas médicas, no significa que los editores individuales son racistas. Significa que las prioridades científicas, médicas y de salud pública del mundo rico son presentados como la norma." (4)

Por lo tanto, la inversión y la posibilidad de investigación, desarrollo y publicación de las enfermedades que causan gran parte de las dolencias y enfermedades de los países no desarrollados no son del interés de la investigación globalizada de los países y centros médicos hegemónicos, porque no tienen capacidad de compra para generar un mercado atrayente.

Si estamos realmente convencidos de que necesitamos una investigación nacional independiente, ¿cómo hacerla?

Sobre lo que motiva hacer investigación clínica, F. Macbeth y R. Stephens, hablando del "marketing" de los ensayos clínicos, dicen: (5) "Puede argumentarse que la organización de los ensayos es el proveedor del producto y los clínicos los clientes. Cuanto mejor sea el producto y acuerde con los valores de sus clientes, más probable es que participen los clínicos. Las características clave que hacen atractivo un ensayo para

los clínicos son: 1) se dirige a una pregunta importante e interesante, 2) el acceso (registro, elegibilidad, aleatorización y consentimiento informado) es fácil y 3) la recolección de datos es simple y poco demandante.”

Pero a renglón seguido dicen que existen ensayos clínicos que parecen ser menos que buenos, pero así y todo son exitosos, ¿por qué? Invierten la fórmula y dicen que en el proceso central de intercambio, los clínicos son los proveedores (se entiende que hacen el esfuerzo y el gasto de remitir los datos del paciente) y los organizadores del ensayo, los clientes. Y siguen: “¿Cuáles son las recompensas que pueden y hacen que los clínicos hagan un intercambio por este esfuerzo y gasto? Primero, hay una recompensa tangible, ya sea financiera (tanto por paciente entrado para cubrir costos) o en recursos (drogas libres de costo, por ejemplo).” “Ésta es la base comercial de la mayoría de los ensayos clínicos subvencionados por las compañías farmacéuticas y es claramente un intercambio exitoso y, para alguna gente, rentable.” “La participación en ensayos clínicos de compañías farmacéuticas también puede ser recompensada con viajes a reuniones y otros beneficios indirectos. Segundo, está la recompensa de la estima académica y profesional, acumulada principalmente por aquellos que escriben las publicaciones y presentan los datos.” Y prosigue: “... Tercero, está la recompensa de ser miembro del grupo: siendo parte de la organización y teniendo, si no su nombre al comienzo de la publicación, por lo menos un reconocimiento al final. El beneficio de esto puede no ser tan obvio y directo, pero quizá sea importante.”

Y deja como último quizás el motivo más importante para los investigadores que merezcan ese nombre: “... Finalmente, hay una recompensa mucho más intangible, que se puede llamar satisfacer la curiosidad intelectual.” (5)

Luego de este interesante planteo llega a una conclusión objetiva pero decepcionante: “... Hasta hace poco, la curiosidad intelectual puede haber sido uno de los más fuertes motivadores, pero las crecientes demandas de tiempo y recursos probablemente han cambiado las cosas. Para la mayoría de los médicos la escala de valores por estas recompensas ahora probablemente circule: dinero > recursos > estima > pertenencia grupal > curiosidad intelectual; aunque públicamente aún pueden insistir que es al revés.”

Siguen insistiendo: “... Esto significa que muy bien puede ser necesaria alguna recompensa tangible para que estos ensayos clínicos tengan éxito. La recompensa tangible usualmente significa dinero.” (5)

En conclusión, hoy en día no es suficiente tener un ensayo clínico bien diseñado que responda a una pregunta clínica interesante. Necesita considerarse la cuestión de la recompensa para los participantes, especialmente para la nueva generación de los megaensayos aleatorizados realizados por la industria para evaluar la eficacia de las nuevas moléculas.

A la pregunta de si toda la investigación clínica va a quedar “únicamente” en manos de las empresas en la prueba de nuevas drogas, la respuesta debería ser “no”. Necesitamos una investigación complementaria y paralela, porque al no existir un producto que pueda venderse, deberíamos dejar de lado toda la investigación de las medidas complejas de cuidado médico (técnicas múltiples para dejar de fumar, sistemas que mejoren la práctica de la prevención cardiovascular, ya sea a nivel individual o de la comunidad, etc.), de gran impacto para los pacientes, pero sin interés comercial para las empresas. Así como las nuevas indicaciones de drogas con patentes vencidas, desarrollo de nuevas técnicas de cuidado (grupos terapéuticos en la comunidad, control y seguimiento telefónico y muchos otros) que no impliquen nuevos productos tecnológicos, medidas de prevención que no impliquen nuevos fármacos, como es probar diferentes dietas (pescado graso, la alimentación tipo mediterránea, etc.), sistemas factibles y prácticos de aumento de la actividad física diaria, disminución del contenido de sal de los alimentos procesados y toda aquella investigación que no tenga relación con el ingreso en el mercado de nuevas drogas protegidas por sus patentes.

Para incentivar esta investigación y evitar el sesgo comercial, gran parte de la investigación clínica en los Estados Unidos está financiada por el estado a través de los NIH (National Institutes of Health), que gastan muchos millones de dólares. Pero quizá nuestro país esté más cerca del modelo del MRC (Medical Research Council) inglés, que realizó en 1948 el primer ensayo clínico aleatorizado para probar la eficacia clínica de la estreptomycin en la tuberculosis pulmonar, y que sigue alentando y realizando grandes estudios clínicos con un presupuesto que suena a ridículo, porque sólo tienen 400.000 dólares anuales.

En la Argentina, un símil MRC podría contribuir al incentivo, desarrollo y sostenimiento de los grupos que están realizando investigación básica y clínica y además interrelacionándolos para que surjan y maduren ideas creativas. También debería contribuir en la formación intelectual y la posibilidad de trabajo de investigadores individuales y de sus proyectos.

A su vez, este consejo debería mantener un liderazgo que le permita relacionarse con organizaciones no gubernamentales, conseguir subsidios nacionales e internacionales, conectarse con diferentes universidades del país y extranjeras y de esa manera impulsar la investigación médica, al permitir que florezcan cientos de grupos que piensen y actúen en la investigación en el marco de una mejora de la actividad asistencial y una necesidad de aprender del otro y enseñar lo que se aprende, llevando la docencia a la práctica.

Al mismo tiempo debería interactuar en un sistema vertical impulsando el desarrollo de las pequeñas compañías que exploran e innovan en productos químicos y de bioingeniería molecular, que luego pueden

probar su eficacia con la ayuda del consejo y sus redes asociadas de investigación.

Es hora de comenzar una discusión madura sobre la necesidad, la oportunidad y los pasos para desarrollar una investigación médica independiente, complementaria y paralela a la investigación globalizada mundial.

Hernán C. Doval

BIBLIOGRAFÍA

1. Sackett DL. The arrogance of preventive medicine. *CMAJ* 2002;167:363-4.
2. No authors listed. What price competitiveness in the drugs industry? *Lancet* 2003;362:257 (Editorial).
3. Trouiller P, Olliaro P, Torreale E, Orbinski J, Laing R, Ford N. Drug development for neglected diseases: a deficient market and a public-health policy failure. *Lancet* 2002;359:2188-94.
4. Horton R. Medical journals: evidence of bias against the diseases of poverty. *Lancet* 2003;361:712-3.
5. Macbeth F, Stephens R. Marketing clinical trials. *Lancet* 1996;348:111-2.