

Investigación clínica: aproximación a sus tipos y sus formas de financiamiento

Clinical research: an approximation to its types and sponsoring

Germán Valenzuela-Rodríguez¹

RESUMEN

La investigación se realiza con el propósito de generar nuevos conocimientos o la aplicación de estos. La investigación clínica es una forma especial de investigación médica. La industria farmacéutica es una de las más importantes formas de financiamiento de la investigación clínica. Los médicos que participan solo en la recolección de datos, en estudios de investigación clínica, son considerados como investigadores y tienen la misión de elegir adecuadas formas de financiamiento que mantengan los estándares éticos y de calidad en investigación.

PALABRAS CLAVE: Investigación clínica, financiamiento, industria farmacéutica

ABSTRACT

Investigation is conducted with the purpose of the generation of new data or its application. Clinical investigation is a special form of medical investigation. Pharmaceutical industry is one of the most important forms of sponsorship of clinical investigation. Doctors who participate only in data collection are considered as investigators and have the mission to select adequate sponsors, in order to maintain the ethical and quality issues that investigation requires.

KEYWORDS: Clinical investigation, sponsorship, pharmaceutical industry.

INVESTIGACIÓN MÉDICA

La investigación es la actividad que permite a las personas llegar a una verdad, ya sea a través de su instinto o por medio de un proceso formal y estructurado.¹ Este proceso es formal y estructurado, porque debe seguir una serie de pasos establecidos entre los que se pueden mencionar: un conocimiento previo del tema que se va a investigar, la definición de un problema, la formulación

de hipótesis, la recolección de datos y hechos, la verificación de los mismos, la conexión lógica de dichos hechos y la exposición de conclusiones y afirmaciones ciertas y comprobables.¹

La investigación médica es un factor importante en la economía mundial, especialmente en países desarrollados. En el año 2004, la industria farmacéutica gastó 38,8 billones de dólares en investigación, de los cuales 22 billones fueron en ensayos clínicos. La industria biotecnológica gastó 18 billones y el NIH (*National Institutes of Health*) de EE UU gastó 27 billones en dicho lapso de tiempo.²

De manera general, la investigación médica puede dividirse en básica y aplicada.³ La investigación básica implica el incremento del conocimiento científico sin importar, en una primera instancia, la aplicación que de esta situación pueda derivarse.³ La investigación aplicada, por el contrario, se orienta a la solución de un problema. Esta puede dividirse en dos grandes categorías, la convencional y la no convencional.³

- Investigación aplicada convencional: estudio de casos, estudios caso-control y ensayos clínicos

1. Especialista en Medicina Interna y Cardiología, Centro Médico Jockey Salud, Lima.

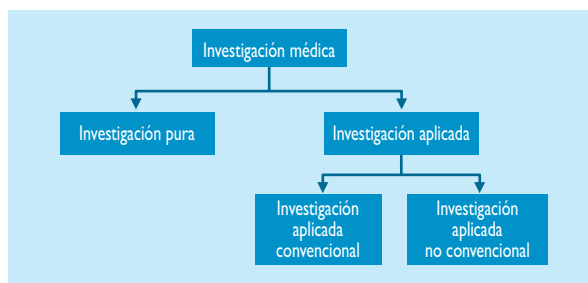


Figura 1. Tipos de investigación médica (modificado de Indrayan).

- Investigación aplicada no convencional: como investigación operacional (priorización, optimización, simulación), evaluación de sistemas económicos (evaluación de calidad y eficacia), estudios económicos (costo-beneficio, costo-efectividad) y otros (investigación cualitativa, investigación de datos como revisiones y metanálisis). Figura 1.

INVESTIGACIÓN CLÍNICA

La investigación aplicada convencional incluye la investigación clínica, la cual está referida a la evaluación de pacientes o poblaciones de pacientes, por parte de los médicos.⁴

Los médicos que participan en ensayos clínicos multicéntricos pueden considerarse como investigadores, a pesar de solo participar en el reclutamiento de pacientes de acuerdo a los protocolos preestablecidos. Para esto es requerido el cumplimiento de los códigos de buenas prácticas clínicas (GCP, *Good Clinical Practices*), habilidades clínicas dentro de su especialidad o subespecialidad, conocimiento avanzado del

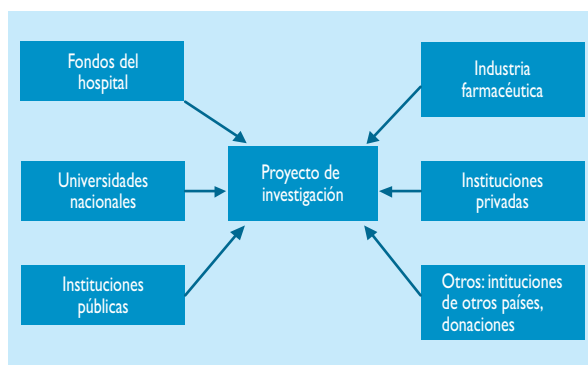


Figura 2. Fuentes de financiación en investigación médica.

idioma inglés y conocimientos de estadística médica, epidemiología e informática médica. Algunos autores opinan que la investigación clínica debería convertirse en una actividad habitual a realizarse por los médicos que trabajan en hospitales grandes u hospitales de referencia.⁴

Sin embargo, el ser considerado investigador de un ensayo clínico no implica tener la oportunidad de ser considerado como autor del estudio o aparecer como autor en la publicación, dado que el proceso de autoría es un proceso que involucra otras actividades además de la sola recolección de datos.^{4,11}

Entre 2000 y 2009 se han registrado 941 estudios clínicos en el Perú, los cuales se han incrementado año a año, hasta 134 en el año 2009. Las especialidades médicas con el mayor número de estudios clínicos son oncología, endocrinología, cardiología e infectología.¹² Figura 2.

La investigación clínica ha evolucionado en el tiempo. Así, Paul Beeson comparó los tratamientos recomendados por el libro Cecil Textbook of Medicine, en sus ediciones primera (1927) y decimocuarta (1975). En esta comparación se demostró que el 60% de los tratamientos propuestos en la primera edición eran dañinos, el número de tratamientos efectivos era siete veces mayor en la decimocuarta edición y el número de tratamientos dudosos habían disminuido en dos terceras partes.⁴

Este tipo de investigación tiene tres categorías:⁴ ensayos clínicos, investigación epidemiológica e investigación transnacional.

- Ensayos clínicos. Se caracterizan por desarrollarse en un solo centro o en varios centros e incluir a un gran número de pacientes.⁴ Dentro de ellos se ubican los estudios fases I o II, los cuales establecen nuevos conocimientos de la enfermedad particular que se investiga. Por otro lado, los estudios fase III son de gran extensión y complejidad, y sus resultados pueden extrapolarse a pacientes similares. Su objetivo es mantener o modificar la práctica clínica habitual, mediante la demostración del impacto de una intervención nueva en los modelos de atención de los pacientes.⁴
- Investigación epidemiológica. Basada en el estudio de poblaciones. Intenta evaluar el impacto de las nuevas aportaciones clínicas en los resultados sanitarios o económicos, en épocas de transición hacia diferentes modelos de financiación sanitaria.⁴
- Investigación transnacional. Es el proceso de transferencia de conocimientos y tecnología desde el laboratorio hasta el enfermo, y viceversa, en



grupos reducidos de pacientes (secuenciación del genoma humano, secuenciación de proteínas, farmacogenómica, bioinformática, entre otros).⁴

A continuación se analizarán dos diferentes perspectivas de la investigación clínica.

INVESTIGACIÓN CLÍNICA DESDE LA PERSPECTIVA MÉDICA

Según Castro Martínez y Ramón Vidal existen tres tipos importantes de programas de financiamiento de la investigación:⁴

- Promoción general del conocimiento, dedicado al fomento de la investigación básica, esto es, la investigación cuya finalidad es el aumento del conocimiento.
- Programas orientados a financiar las actividades de investigación aplicada a los objetivos considerados prioritarios.
- Programas orientados a financiar actividades de desarrollo tecnológico o programas de innovación tecnológica.

Considerando los cambios en los sistemas de atención médica y los costos asociados con el desarrollo de un proyecto de investigación en cada una de sus fases, el médico investigador deberá encontrar fuentes de financiamiento internas (propias o del centro laboral) y externas (públicas o privadas).⁴ Figura 3.

En Perú, los fondos destinados a la investigación clínica son escasos. Se destacan algunos fondos universitarios,

algunos concursos patrocinados por Essalud y el apoyo del Concejo Nacional de Ciencia y Tecnología (Concytec) y la industria farmacéutica (Abeefe Bristol-Myers Squibb, Farminindustria, Quilab e Induquímica, entre otros).

A nivel mundial, en un reciente estudio de Ioannidis y colaboradores, se analizó la fuente de financiamiento de 289 estudios clínicos publicados entre 1994 y 2003, considerando el origen de los autores y su filiación: académica o no académica. Durante el período de estudio, más del 84% de los estudios clínicos referidos fueron financiados por la industria farmacéutica.^{5,6}

Sin embargo, es importante mostrar que la investigación patrocinada por la industria farmacéutica podría diferir de la patrocinada por fondos públicos, dado que en un buen número de artículos médicos resalta los mayores beneficios porcentuales de una nueva terapia o proporciona menores porcentajes de conclusiones desfavorables para el caso de nuevas terapias o terapias experimentales.^{5,6}

Estas diferencias podrían deberse a:^{5,6}

- Errores en el diseño de los ensayos clínicos: con controles inapropiados, exclusión de subpoblaciones, exclusión de pacientes con determinadas condiciones clínicas concomitantes.
- Errores en la implementación del ensayo clínico: relacionados con el intento prioritario de desarrollo de agentes terapéuticos para condiciones crónicas, enfermedades degenerativas o infecciones crónicas.

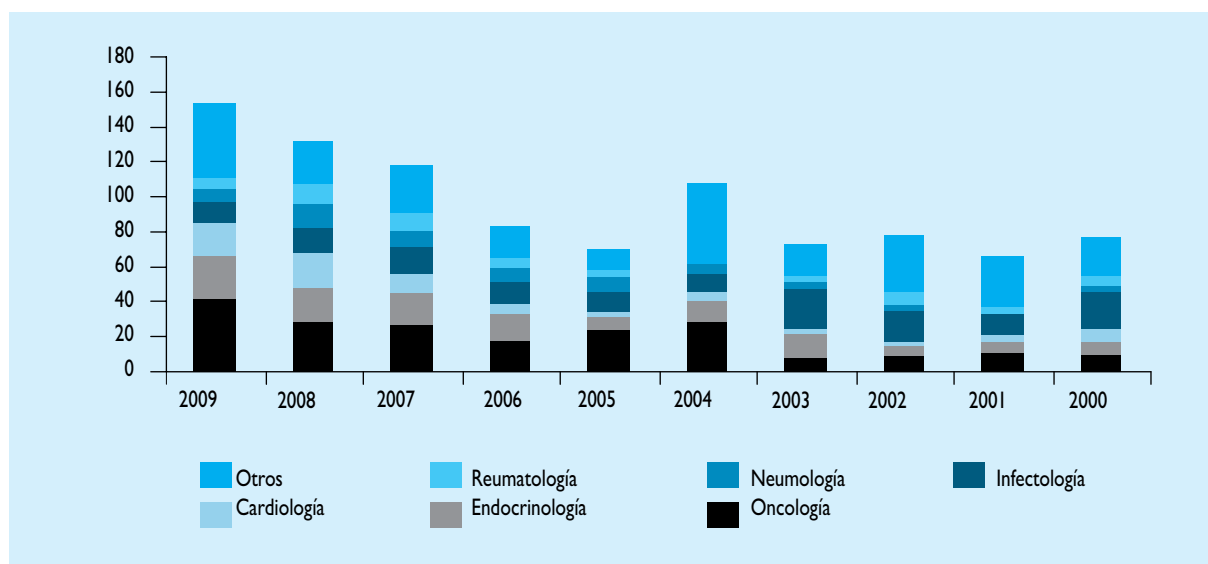


Figura 3. Estudios clínicos en Perú, según especialidad médica (2000-2009)

- Desarrollo de investigaciones en ambientes poco académicos, donde los aspectos médicos, éticos y metodológicos no son bien evaluados.
- Errores en el análisis de datos: situación comentada al inicio, y que está referida a que el clínico no tiene control en el análisis ni en la interpretación de los resultados de la investigación a nivel global y ni siquiera de los datos que pudo recoger a nivel local.
- Errores en la interpretación de la eficacia y seguridad, relacionados con el control de los datos, pero también con la difusión oportuna de los resultados positivos y negativos de las investigaciones.

Asimismo, el reporte de Andersen y colaboradores estudió la influencia de los ensayos clínicos patrocinados por la industria farmacéutica en 5 439 pacientes tratados con medicamentos para el asma entre los años 2001 y 2002. Este estudio demostró que la participación médica en los ensayos clínicos no mejoró la adherencia a las guías de tratamiento, pero sí la frecuencia de prescripción de los fármacos patrocinados con importantes diferencias porcentuales.⁷

Además de los resultados clínicos positivos, que se presentan con mayor frecuencia en los estudios patrocinados por la industria farmacéutica, debe considerarse que después de la publicación del estudio, sus contenidos podrían servir de material promocional en revistas y suplementos, cuyas reimpresiones son subvencionadas también. Entre 1997 y el 2002, la FDA (*Food and Drug Administration*) de EE UU recibió 88 cartas referidas a violaciones de la información farmacéutica, relacionadas con la sobrevaloración de la efectividad del medicamento o la minimización de sus riesgos.⁷

Sin embargo, no se puede negar que algunas compañías farmacéuticas desarrollan sus actividades respetando la independencia de los investigadores, los objetivos predefinidos de la investigación, la transparencia de los resultados y las adecuadas normas de su difusión. Por tanto, corresponde a los médicos el realizar una adecuada identificación de sus patrocinadores.⁸

Para poder aproximarse al impacto de los estudios patrocinados por la industria farmacéutica en los países en desarrollo, se puede referir al estudio de Abbas, que se realizó mediante encuestas electrónicas a 510 médicos de países desarrollados (Estados Unidos, Inglaterra, Australia y Nueva Zelanda), así como a médicos de países en desarrollo (países de Arabia, Asia y África). Más del 80% de los médicos de ambos grupos consideró que el apoyo de la industria era un factor importante para el desarrollo de los estudios clínicos. Sin embargo,

el 69,7% de los encuestados en países desarrollados y solo el 30,1% de los encuestados en países en desarrollo habían participado en estudios clínicos patrocinados por la industria farmacéutica.

En ambos grupos, los médicos consideraron que la elaboración del protocolo de investigación debería realizarse por los investigadores y los miembros de la industria (casi el 85% de ambos grupos), se estableció diferencias entre los médicos encuestados pertenecientes a países subdesarrollados, quienes opinaron que la industria farmacéutica tenía control de los derechos de publicación (32,4% versus 14,5%, $p < 0,001$), en la presencia de autores del trabajo que no fueron parte del equipo de investigación (16,3% versus 0%, $p < 0,0001$) y en la presencia de comités de ética en sus instituciones (58,9% versus 94%, $p < 0,0001$), para los médicos de los países en vías de desarrollo comparados con los de países desarrollados, respectivamente.⁹

INVESTIGACIÓN CLÍNICA DESDE LA PERSPECTIVA DE LA INDUSTRIA

Los ensayos clínicos son ejecutados para determinar la eficacia y seguridad de los medicamentos en humanos. Son conducidos generalmente por los requerimientos para la aprobación de esos fármacos por la FDA u otras entidades regulatorias.¹⁰

Se estima que el costo del desarrollo de una nueva entidad química farmacológica es de aproximadamente 802 millones de dólares, basado en la encuesta realizada a las 10 compañías farmacéuticas más influyentes en el mundo, y que incluyen los siguientes costos asociados:¹⁰

- Descubrimiento y costo de desarrollo preclínico (animal e *in vitro*).
 - Costo de desarrollo clínico
 - Costo de la tasa de retención del fármaco
 - Costo de la tasa de éxito clínico (cuando se ha superado la fase anterior)
 - Costo del tiempo de desarrollo en el sector terapéutico y costo del capital por largos períodos de tiempo.
- Tabla 1.

Además de las empresas farmacéuticas clásicas, existen las biotecnológicas (evalúan las funciones de varios componentes celulares como ADN y proteínas en diferentes linajes celulares), las biofarmacéuticas (basadas en la incorporación de los conceptos biotecnológicos a la industria farmacéutica clásica) y las de dispositivos médicos (cuyo desarrollo involucra más de 15 años de estudios con inversiones superiores a los 350 millones de dólares por producto).^{4,10}

**Tabla I.** Tasas de aprobación para la evaluación de fármacos en humanos (FDA)

	Número de pacientes	Duración	Propósito	Porcentaje evaluado
• Fase I	20-100	meses	seguridad	70%
• Fase II	cientos	meses a dos años	seguridad a corto plazo y eficacia	33%
• Fase III	cientos a miles	uno a cuatro años	seguridad, eficacia, dosis	25-30%

* El porcentaje evaluado, está referido a la probabilidad de falla del medicamento en evaluación

Algunos aspectos relacionados con el impacto de la investigación clínica son el desarrollo de ensayos voluntarios postaprobación del producto, los cuales buscan evaluar: el puesto del medicamento dentro del grupo de medicamentos de una misma familia terapéutica, su costo-efectividad, el impacto de su empleo en la calidad de vida de los pacientes, y su seguridad y eficacia en subpoblaciones especiales.^{4,10}

En el caso de los estudios clínicos de fase 3 y fase 4, la empresa farmacéutica puede contactar con las CRO (*Contract Research Organizations*), que son organizaciones de contrato independientes para entrenar al personal de estudio, monitorear y comprobar los datos generados. Ellas enfatizan que su calidad e integridad son responsabilidad de la empresa farmacéutica como patrocinador del estudio, en el caso en el cual esto ocurriera.¹⁰

REFLEXIONES FINALES

Se viven tiempos de constantes cambios. La atención médica en sus diferentes escenarios está cambiando también. Sin embargo, el objetivo de la medicina es proveer la mejor atención a los pacientes y a sus familias, con el mejoramiento social que de dichas acciones se deriven.

La investigación clínica enmarcada dentro del proceso de investigación debe responder a una pregunta de investigación. Por esto, se deberá definir esa pregunta siguiendo los lineamientos del método científico, proceso formal y estructurado para intentar encontrar una respuesta.

Considerando los costos asociados con la investigación y el desarrollo de nuevas tecnologías, el médico deberá buscar alianzas estratégicas con organizaciones externas públicas o privadas, como es el caso de la industria farmacéutica, sino fuera factible el desarrollo de investigaciones independientes y autofinanciadas, manteniendo en cualquiera de los casos el respeto a los principios éticos y la independencia para el adecuado análisis, interpretación y difusión de los resultados.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tamayo M. El proceso de la investigación científica. Limusa Editores. 2004
2. Shamoo AE, Resnik DB. Ethical issues for clinical research managers. *Drug Information J*. 2006;40(4):371-383.
3. Indrayan A. Elements of medical research. *Indian J Med Res*. 2004;119:93-100.
4. García-Conde J. Metodología de la investigación clínica. Barcelona: Editorial Ars Medica; 2003.
5. Montaner J, O'Shaughnessy M, Schechter M. Industry-sponsored clinical research: a double-edged sword. *Lancet*. 2001;358:1893-5.
6. Smith R. Medical journals and pharmaceutical countries: uneasy bedfellows. *BMJ*. 2003;326:1202-5.
7. Andersen M, Kragstrup J, Sondergard J. How conducting a clinical trial affects physicians' guideline adherence and drug preferences. *JAMA*. 2006;295:2759-2764.
8. Agustí A. Investigación en medicina clínica. *Educación Médica*. 2004;7(Suppl 2):56-60.
9. Abbas EE. Industry-sponsored research in developing countries. *Contemporary Clinical Trials*. 2007;28:677-683.
10. Resnik DT. Clinical research from an industry perspective. In: Gallin, JI, Ognibene FP. *Principles and practice of clinical research*. 2nd Ed. Amsterdam: Elsevier; 2007. pp.391-403.
11. Valenzuela G. Irregularidades en la publicación de trabajos científicos. *An Fac Med*. 2008;69(1):56-8.
12. Instituto Nacional de Salud-Perú. www.ins.gob.pe

Correspondencia a:
Dr. Germán Valenzuela Rodríguez
valenzuela_german@yahoo.es

Fecha de recepción: 22-06-10.
Fecha de aceptación: 28-06-10.