



Editorial: reflexiones ético - prácticas sobre el desarrollo de los medicamentos.

Prof. Dr. Gustavo Tamosiunas.

En este artículo editorial, último del año y luego de las X Jornadas que llevamos adelante recientemente, queremos reflexionar sobre un aspecto que hemos naturalizado, normalizado entre los profesionales de la salud: las fases de desarrollo de los medicamentos. Cuando naturalizamos algo dejamos de analizarlo o mejor dicho, lo aceptamos como algo natural es decir que es así, no ofrecemos resistencia, no nos preguntamos, no nos llama la atención, porque "es natural". Es importante a veces descentrarnos, de-construir los conceptos que nos lo dan por cierto, dudar y pensar, porque de eso se trata el pensamiento científico, ya que éste es siempre hipotético. Conviene entonces de-construir este concepto de desarrollo de los medicamentos, porque pensamos tiene consecuencias prácticas, es decir que estas reflexiones debieran ser insumos para la acción, para un cambio necesario sobre nuestra "ingenua" visión sobre la terapéutica con medicamentos o sobre el verdadero "valor" de los medicamentos. El término ético del título, aunque pretencioso quiere simplemente poner el acento en que nuestra prescripción se basa en ciertos valores que fundamentan nuestro comportamiento y muchas veces no somos muy conscientes de los valores que sustentan nuestros comportamientos, y cuando éstos involucran a la salud de la población, conviene prestarles atención.

No siempre los medicamentos que nos brinda la industria debieron pasar por las famosas fases de desarrollo, es más muchos de los medicamentos que hoy usamos difícilmente sean registrados con la información que contábamos en ese momento. No habían aparecido los ensayos clínicos controlados y tuvimos que pasar por el desastre de la talidomida para percatarnos de que también había que tener en cuenta la barrera placentaria. En fin, fue un conocimiento que se fue construyendo de a poco y así como hace 70 años no se nos ocurría que eran necesarios tantos estudios para poner un medicamento al mercado, tampoco hoy aprobamos un nuevo medicamento sin un mínimo de estudios. Hago énfasis en mínimo porque cuando llega a nuestras manos un nuevo medicamento, es eso lo que tenemos, un mínimo de datos disponibles aunque hubo que atravesar las fases famosas.

Hemos aprendido que hay 5 fases en el desarrollo de los medicamentos y esto lleva aproximadamente un período de 10 años, aunque esto está cambiando recientemente. Estas fases son la 0, 1, 2, 3, y 4. La 0 es una etapa preclínica (animales de experimentación, cultivos celulares por ejemplo) y las demás fases son clínicas en voluntarios sanos primeramente, y en pacientes luego llegando a la fase 3, la de los ensayos clínicos controlados. Luego se presenta a la autoridad sanitaria que luego de evaluar los datos presentados lo aprobará o no. Si es aprobado el registro del



medicamento, entra en la fase 4 llamada de farmacovigilancia. Clásicas fases de farmacología clínica que se encuentran en cualquier texto. De esta manera y luego de varios años de estudios científicos muy costosos, llevados adelante por la empresa que pretende registrar el medicamento en cuestión (muchas veces a través de convenios con instituciones académicas o a partir de contratos de investigadores de renombre, formados en universidades para dar el mayor peso científico al producto que se pretende registrar). De esta manera parece que todo está científicamente avalado, sin sesgos, con el prestigio de la empresa financiadora y de todo el cuerpo de investigación, es evaluado por expertos de agencias como FDA o EMA. Hasta ese momento nuestra participación (me refiero a médicos y profesionales de la salud así como la sociedad en general) es casi marginal; y como al registrarse ya está "todo hecho" nos va quedando el intersticio, la miscelánea de algún reporte de sospecha de reacciones adversas o falta del efecto esperado. Sin embargo cuando advertimos nuestra casuística y la enfrentamos a los grandes números de la "Sra. Evidencia", la nuestra sería como una brisa dentro del temporal. Sin embargo esa brisa puede ser más importante que el temporal. No tenemos espacio ni tiempo para misterios así que, aunque ya lo deben haber notado, el temporal es la avalancha de información (publicidad mediante) sustentada por todos los estudios más rigurosos llevados adelante por el promotor (único habilitado para hacerlo ley de patente mediante), con presentación ante congresos mundiales por parte de los jefes de las investigaciones, y sin nada ni nadie que lo contradiga ya que además, los expertos de las autoridades sanitarias están allí para protegernos. Esto es más o menos así; más o menos. Dejemos el temporal por un momento y vayamos a la brisa. La brisa es ese delicado lugar donde ocurre el vínculo médico paciente, es el espacio y el tiempo de enfrentarnos con ese paciente, su sufrimiento, sus vivencias, su contexto, sus creencias y opiniones por un lado y nuestra voluntad de ayudar en el proceso, con nuestros siempre pocos conocimientos, con nuestra actitud de escucha activa, con nuestra empatía, nuestra experiencia dentro de un entorno institucional (con todo lo que ello significa). Sin embargo en ese minúsculo e insignificante lugar estadísticamente no significativo, a propósito de un caso, ese caso (quizás excluido de los ensayos), es allí donde se juega toda la partida, es que es allí donde se establece (o comienza a establecerse) el verdadero lugar del medicamento, y poco a poco lo vamos construyendo con el paciente por supuesto. No damos por sentado nada. No naturalizamos que está todo estudiado y menos cuando la información proviene solamente del promotor. A manera de dispositivo des-naturalizante queremos reflexionar desde otro lugar.

Nosotros proponemos otra mirada para construir una realidad diferente más centrada en el paciente y la sociedad, hacia otro modelo de salud y especialmente para involucrarnos de otra manera con ese bucle de retro interacción: médico-medicamento-paciente-sociedad-academia-industria. No seguimos porque no terminamos más, pero ese bucle se interconecta y se autoorganiza como un verdadero ecosistema.



Si bien es cierto que el proceso brevemente comentado de las fases es correcto, puede tener otra u otras miradas y pensamos por tanto que conceptualmente se trata de solo 2 fases en el desarrollo del medicamento, bien diferentes con responsabilidades y consecuencias distintas con valor práctico profesional y ético diferentes. En realidad más que fases es un continuo pero que está atravesada por un accidente: el registro. El registro permite comenzar a ponernos al tanto de lo que la empresa hace más de 10 años viene estudiando, conociendo sus posibilidades comerciales y sanitarias (en ese orden), sus formas de penetración en el mercado, buscando el vacío que este nuevo medicamento puede llenar, todo con mucho trabajo e imaginación. Cuando llega a ser presentado en sociedad, ésta y especialmente el profesional de la salud carecen de buena parte de la información que en pocos pasos la empresa nos brindará con gran entusiasmo. A lo sumo nos ha ido generando interés, suspenso o misterio, especialmente para que prestemos atención al lugar que "seguramente tiene" que ocupar dicho producto. Esto no está mal pero no alcanza. El hecho de que sea un continuo atravesado por el registro, a lo sumo debemos concederle 2 fases; la pre y la post registro. Una primera fase a puertas cerradas, con estudios en condiciones ideales (fuera del ámbito de la consulta, la cama del paciente o de aquel bucle terapéutico) avalado, eso sí, por la ciencia.

En principio debe tenerse en cuenta que para una adecuada prescripción debemos tener información de ambas fases y no solo de la fase 1 (pre registro). Veamos algunas características de lo que sería esta nueva propuesta o perspectiva y que utilidad nos da. La fase 1 la llamaremos fase de registro, es decir integra los diferentes estudios que realiza la industria farmacéutica para alcanzar a obtener el registro de su producto por la autoridad sanitaria. Esta fase es igual, sea para nuevo producto innovador, como registro de genérico, solicitud de renovación o ampliación de indicaciones. Visto de esta manera todos los medicamentos pasan por la fase de registro con diferentes características por supuesto. En esta fase, como decía, se llevan adelante los estudios obviamente financiados por la empresa que lo registrará. No hay publicidad salvo alguna comunicación cuando está por finalizar esta fase. En esta fase lo importante es demostrar qué valor terapéutico potencial tendrá el medicamento. Reafirmamos potencial ya que los diferentes estudios se dan en condiciones muy especiales tanto los realizados en animales como los clínicos. Algunos serán para evaluar algunas características farmacodinámicas o cinéticas con el objetivo de conocer el perfil farmacológico de dicho medicamento potencial. El sesgo del financiador estará presente en ambas fases pero con sus peculiaridades. En esta fase 1 habrá un sesgo sobre hacia dónde promover las investigaciones de ese medicamento potencial, es decir qué aspectos de su perfil pueden tener un valor intrínseco, propio, diferencial. Esto lleva a que puedan haber líneas de investigación interesantes que no se les da el lugar debido al valor intrínseco buscado. Quedará para otro momento, si las condiciones lo ameritan, de esta manera aunque con rigurosidad científica estaremos flechando la cancha en una dirección más comercial que sanitaria. Cuidado que esta direccionalidad es una propiedad que persistirá a lo largo de toda la vida del medicamento. Habrán propiedades que queden quiescentes,



ocultas más o menos evidenciadas por algunos pero si no se alinean lo comercial con lo sanitario, quedará en el olvido salvo honrosas excepciones. De alguna manera el dilema si los medicamentos son bien de mercado o bien social se genera desde el principio y depende de cómo nos posicionamos al respecto, de cuántas fases vamos a considerar. Si a la fase 1 la podríamos llamar científico-empresarial, a la fase 2 post registro la podríamos llamar terapéutico-promocional. Queda claro que es solo a manera de establecer algunas características, a manera de expresar en este espacio las primeras pinceladas sobre el tema. El énfasis aquí está en que por un lado lo empresarial se transforma velozmente en promoción, lo que lo hace mucho más peligroso y lo científico teórico cede paso a lo científico práctico, la terapéutica. La fase 1 es al registro como la fase 2 a la prescripción. Quiere decir que antes el énfasis estaba principalmente en el registro luego pasa a manos de los profesionales y de la sociedad, que es donde se evaluará verdaderamente el valor terapéutico, el valor agregado, la aceptabilidad, la efectividad. En este sentido recordemos que durante la fase 1 nada sabemos de la efectividad y apenas conocemos algo de lo que sería la eficacia. Digo apenas porque también aquí hay un primer sesgo de publicación y como se ha demostrado en algunos meta análisis no todo lo que llega a las autoridades sanitarias llega a ser publicado. Por otra parte es aquí en esta fase 2 donde podremos observar el verdadero riesgo de exposición del medicamento.

Quiero explicitar que si bien estuve tentado a subdividir en sub etapas las fases no lo hice por aquello de la interconexión, la superposición y porque la realidad tanto sanitaria como empresarial son muy elásticas y a veces algunas etapas pueden faltar o sobredimensionarse y prefiero que el lector vaya construyendo este puzle despacito sin artificiosidad. Visto así esta fase nos queda mucho más grande que aquella fase 4 del reporte espontáneo. La responsabilidad está ahora, en nuestra cancha, debemos ser nosotros en conjunto los que le demos el valor terapéutico al medicamento y no la empresa que ya hizo mucho durante la fase 1. Es así que somos nosotros quien debemos evaluar la significancia clínica o el valor de sigma (ensayos de no superioridad). Todo está para hacer y ese es nuestro imperativo ético como diría Kant, actuar de tal manera que se convierta en ley universal (perdón por la alusión al filósofo en un boletín de farmacología y terapéutica). Esto es, tenemos una base teórica de la fase 1 (con sus sesgos claro) y que viene del promotor ahora tenemos que encontrarle su lugar. Comunicarnos con los pacientes en cuanto a establecer un acuerdo sobre objetivos, expectativas y riesgos (conocidos y potenciales). La otra pata de esta fase es lo promocional que viene a ser como la hiperrealidad deformada. En la promoción no se presenta un producto sino se establece la necesidad de su uso y allí es donde surgen los problemas de si tratamos un factor de riesgo o una enfermedad por ejemplo o hasta donde debemos cambiar nuestra terapéutica. A través de la promoción es que nos enteramos que necesitábamos algo pero no nos dábamos cuenta. Lo mismo podemos decir del continuo *on/off label*. Aquí es donde se pone en duda nuestro conocimiento y caemos en la tentación de considerar pertinente una opción terapéutica que perpetúa un mal hábito, o en la tentación de darle más importancia al mecanismo de acción que al efecto, a la variable subrogada que a las variables duras



Departamento de Farmacología y Terapéutica - HOSPITAL DE CLÍNICAS "Dr. Manuel Quintela"

Volumen 13 No.3

Diciembre 2022

BOLETÍN FARMACOLÓGICO

a la significación estadística sobre la clínica o a las variables compuestas sobre los principales o los *ends points* y podríamos seguir. Por eso decimos que es profundamente ética y nos interpela sobre qué valores van a sustentar nuestros actos si lo promocional o lo fáctico, el mercado o el individuo en contexto. Asumir de esta manera las fases de desarrollo impone un trabajo mayor pero también el ser protagonistas activos y no pasivos transferidores de la opinión del "mercado", de las revistas de impacto, de los líderes de opinión. Prestémosle más atención a nuestros genuinos criterios, formémonos, discutamos entre nosotros y con nuestros pacientes, asumamos el reto de encaminarnos en otra dirección, con otros valores más allá del mercado. Si no cambiamos la forma de resolver el problema hagámoslo de otra manera, pensemos globalmente y actuemos localmente ya que de la forma en que lo estamos haciendo está mostrando algunos signos de alarma y alerta, hagamos ciencia con conciencia y usemos los datos de la fase 1 con criterio y a partir de allí construyamos una terapéutica integral y sistémica.