

# INVESTIGACIÓN CLÍNICA EN LA PRÁCTICA DE LA REUMATOLOGÍA EN COLOMBIA. VISIÓN DE UN REUMATÓLOGO DESDE LA ÓPTICA ÉTICA

DANIEL G. FERNÁNDEZ-ÁVILA<sup>1</sup>

## Resumen

En Colombia, la artritis reumatoide es considerada como una enfermedad de alto costo. Sin embargo, el sistema de salud colombiano indica que los pacientes con esta enfermedad pueden acceder a tratamientos costosos como las terapias biológicas, incluidas o de obligatoria cobertura en el Plan Obligatorio de Salud (POS).

La industria farmacéutica, con el concurso de médicos e institutos de reumatología en varios países del mundo, incluyendo a Colombia, ha iniciado investigaciones mediante experimentos clínicos que buscan encontrar nuevas opciones terapéuticas para mejorar el control de la artritis reumatoide. El paciente con este tipo de enfermedad tendría que poder decidir si quiere ser parte de estos experimentos o ser tratado con los medicamentos y terapias cubiertas en el POS. El autor, en este artículo, expone y cuestiona el proceder del reumatólogo y de las instituciones de atención a la reumatología en Colombia ante la explicación objetiva al paciente y apoyo en la decisión de ser tratado con la terapia convencional o experimental. Un dilema ético que afronta día a día el médico reumatólogo que trabaja en atención de pacientes y en investigación.

**Palabras clave:** Tratamiento artritis reumatoide, Industria Farmacéutica e investigación médica, derechos de los pacientes, actualidad de la reumatología en Colombia, tratamientos convencionales o experimentales, desarrollo científico y ética.

<sup>1</sup> Médico Internista - Reumatólogo. Candidato a PhD en Epidemiología Clínica, Pontificia Universidad Javeriana. Correo electrónico: daniel.fernandez@javeriana.edu.co

## Abstract

The rheumatoid arthritis in Colombia is considered as a high cost disease. However, the Colombian healthcare system shows that the patients with this disease can access to high cost treatments as biological therapy is incorporated or mandatory within the coverage in the Mandatory Healthcare Plan (POS<sup>2</sup>).

Nowadays, the pharmaceutical industry in collaboration with doctors and rheumatology institutes in Colombia, have begun researches that contribute to a future cure of this disease, through clinical experiments. The patient with this kind of disease would have to decide if they want to be part of this experiments or be treated by POS's medicines and therapies. The author in this article exposes and disputes rheumatologists and institutions proceeding in face of support patient's decision to be treated by experimental or conventional treatment. An ethical dilemma that rheumatologists have to face.

**Key words:** Rheumatoid arthritis treatment, pharmaceutical industry and medical research, ethic and scientific development.

## Introducción

La medicina avanza rápidamente gracias a la investigación que se genera día tras día en diferentes áreas. La reumatología, junto con la oncología y la genética son, tal vez, las tres áreas de la medicina en las que más rápido ha crecido el conocimiento fisiopatológico y el arsenal terapéutico. Desde mediados de los años cincuenta del siglo pasado, los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) y los glucocorticoides han sido piezas fundamentales en la terapéutica reumatológica (Finckh, Gabay, 2008). Hacia el inicio de los años noventa, el tratamiento de las enfermedades reumáticas se basaba en medicamentos antirreumáticos químicos como, por ejemplo, metotrexate, sulfasalazina, lazatioprina y antimaláricos).

Iniciando la última década del siglo XX, entran las terapias biológicas a hacer parte de la terapéutica de las enfermedades reumáticas, inicialmente aplicadas en artritis reumatoide. Hoy en día contamos con ocho terapias biológicas para el tratamiento de artritis reumatoide; siete terapias biológicas aprobadas contra la espondiloartritis; y, finalmente, con una para el lupus eritematoso sistémico. En el contexto colombiano, la artritis reumatoide es considerada como una enfermedad de alto costo, al punto de que el Ministerio de Salud de nuestro país ha creado una dependencia para analizar el costo y la evolución de todos los pacientes con artritis en Colombia, denominada *cuenta de alto costo para artritis reumatoide*. Se ha de anotar que la artritis reumatoide es una enfermedad tan costosa y vigilada

---

2 POS son las siglas en español del Plan Obligatorio de Salud en Colombia.

por el sistema de salud tal como lo son la enfermedad renal crónica terminal en terapia de reemplazo renal, el cáncer y la infección por VIH – SIDA.

En el sistema de salud colombiano, las terapias biológicas para artritis reumatoide están incluidas en el Plan Obligatorio de Salud (POS) y son de obligatoria cobertura, con cargo a la unidad de pago por capitación (UPC) de todas las Empresas Promotoras de Salud (EPS). En el acuerdo 028 de 2011 y en su actualización en la Resolución 5521 de 2013 (Diario oficial, s.f), se reglamentan los medicamentos autorizados para la artritis reumatoide en el POS y se anota que la indicación para las terapias biológicas es para casos de pacientes con artritis reumatoide moderada a severa, que sean refractarios al tratamiento inicial con antirreumáticos modificadores de la enfermedad, es decir, que no responden a medicamentos tales como metotrexate, leflunomida o sulfazalasina. Así pues, cualquier paciente con artritis que tenga estas características, tendrá derecho a la prescripción de un medicamento biológico si su reumatólogo tratante así lo considera.

Anteriormente, en el sistema de salud colombiano se podía acceder a este tipo de terapias de alto costo a través del diligenciamiento de un formato de uso de medicamento no incluido en el POS y bajo el análisis y aprobación del caso por parte de un Comité Técnico Científico (CTC), esta figura ha desaparecido luego de la reforma de la salud a partir

del mes de junio de 2016. No obstante, el médico debe continuar haciendo la solicitud especial para la aprobación de estos medicamentos para las indicaciones previamente mencionadas. En este orden de ideas, es claro que un paciente en Colombia con artritis reumatoide moderada a severa, refractaria al tratamiento convencional, tiene derecho a todos los tratamientos biológicos disponibles y aprobados. Es necesario anotar que ocho de los medicamentos obtenidos por biotecnología disponibles en Colombia son los mismos ocho medicamentos disponibles y aprobados por la FDA en Estados Unidos y la EMA en Europa. Lo mismo sucede para el caso de la espondiloartritis y el lupus eritematoso sistémico. Los medicamentos disponibles en Colombia son los mismos disponibles y aprobados en Estados Unidos y Europa, la diferencia está en el trámite, pues no es necesario el diligenciamiento de formato no pos, así como el trámite extra de examen de posibilidad de aprobación y posterior entrega por parte de la EPS.

### **Estudios clínicos: un reto ético para el reumatólogo**

La inquietud académica de los investigadores genera a diario miles de preguntas a lo largo y ancho del mundo, éstas se traducen en procesos investigativos de toda índole: descriptivo, analítico o de intervención, siendo los experimentos clínicos en todas sus fases la principal fuente de conocimiento para la ciencia médica (Miser, 2006). Estos experimentos clínicos

y la investigación en general, se gestan en la mayoría de los casos, en el contexto de la práctica clínica asistencial, y para el caso de reumatología en la atención de consulta externa. Así es que varias instituciones de atención en reumatología en Colombia centran sus mayores esfuerzos en el tema de investigación, incluso certificándose ante entes regulatorios locales como el ICONTEC y el INVIMA. De esta forma, los pacientes que acuden a consulta en estas instituciones son la principal fuente de participantes para las investigaciones, las cuales se originan y diseñan, en su gran mayoría, por parte de la industria farmacéutica. Estas se realizan en forma multicéntrica, siendo Colombia uno de los países con mayor participación alrededor del mundo.

En el mundo existen cuatro tipos de estudios clínicos diferentes, clasificados de acuerdo con la naturaleza y objetivos del tratamiento en experimentación y en los cuales participan una gran cantidad de colegas en nuestro país. En los estudios clínicos fase III, se está probando la efectividad de un fármaco biológico y se analizan otros desenlaces como el cambio en la progresión radiológica de la enfermedad, mejoría en índices de calidad de vida y aspectos en la seguridad de la terapia (Clancy, 2002). En este tipo de estudios, en general, el pago de honorarios por concepto del diligenciamiento de los formatos establecidos para la investigación va por cuenta de los médicos reumatólogos participantes y de las respectivas IPS que acogen los experimentos clínicos

fase III. Los estudios clínicos fase IV, son estudios en los cuales se hace seguimiento abierto, es decir, no tienen cegamiento, ni grupo control, como sí tienen los anteriores estudios. Estos últimos se realizan en pacientes a quienes se les prescribe la molécula biológica mediante el uso de medicamentos ya aprobados en el país; sin embargo, aunque tienen un patrocinio del laboratorio productor del biológico, los honorarios para los médicos y los centros de investigación, así como la entrega del medicamento prescrito por el reumatólogo está a cargo de la EPS con cargo directo a la UPC. Ahora bien, habiendo considerado el funcionamiento de estos estudios, se entiende por qué los estudios fase IV son tan criticados, calificándolos como “estudios de siembra”, es decir, investigaciones diseñadas para incluir pacientes en la terapia biológica que se está estudiando, pero con el fin de aumentar las ventas del laboratorio productor de la molécula que financia la investigación. Es acá donde surge una primera preocupación ética, es la que tiene que ver con el doble papel que desempeña un mismo médico reumatólogo, a saber, por un lado, siendo el galeno tratante de la enfermedad para el paciente y para la EPS que lo ha contratado para tal fin y, por otra parte, convirtiéndose en el investigador que está reclutando los participantes para un estudio clínico determinado.

En este punto surgen preocupaciones éticas, pues, primero, algunas instituciones prestadoras de servicios de salud (IPS) de reumatología adelantan, en forma si-

multánea, una gran cantidad de estudios clínicos para las diferentes enfermedades ya mencionadas (artritis reumatoide, espondiloartritis y lupus eritematoso sistémico). Segundo, en algunos casos puede suceder que el paciente deje de ser visto por su médico reumatólogo como un paciente a ser atendido, brindándole la mejor opción terapéutica de acuerdo a su situación clínica y a las condiciones a las que tiene derecho legalmente en nuestro país, (incluyendo las terapias biológicas), y pase a ser visto, en cambio, solamente como un individuo más para incluir en un estudio. Para el caso de un experimento clínico fase III, el paciente podría ser asignado al grupo del medicamento activo en estudio o, por lo contrario, ser asignado al grupo control, donde se usa placebo, y un medicamento antirreumático modificador de la enfermedad, como el metotrexate, por ejemplo. Esta asignación se lleva a cabo sin que el reumatólogo investigador pueda saber en qué grupo del estudio estará el paciente, debido al cegamiento que exige la metodología de la mayoría de este tipo de estudios.

Ante esto es necesario preguntarse, ¿por qué el médico no ofrece a su paciente la mejor opción a la que tiene derecho en el sistema de salud colombiano, en vez de ofrecer la incertidumbre de un medicamento en experimentación o, incluso, de dictaminar la opción de estar en el grupo placebo, recibiendo, para el caso de artritis reumatoide, el mismo metotrexate que seguramente ya venía recibiendo previamente? Teniendo en cuenta lo expuesto

en la introducción del presente documento, es claro que el médico reumatólogo que participa en investigaciones en la IPS, que atiende pacientes de la especialidad, entra en un claro conflicto ético al jugar un doble papel en la atención del paciente, con dos intereses encontrados: (I) la búsqueda de la mejor opción terapéutica para el paciente con enfermedad reumática refractaria al tratamiento inicial y, (II) la posibilidad de ingresar el paciente en un estudio clínico (que no garantiza beneficios para el paciente, pero sí representa, casi siempre, réditos económicos para el investigador y la institución donde trabaja, además del posible progreso en el conocimiento que tal vez beneficie a otros, pero casi nunca a los participantes). Es preocupante que en algunos casos no se le explique al paciente claramente la posibilidad o derecho que tiene de recibir un tratamiento efectivo con cobertura de su EPS por el POS.

### **Hacia una ética del reumatólogo investigador**

Después de analizar el panorama de los experimentos clínicos en la práctica clínica del reumatólogo, es necesario resaltar los aspectos que surgen como dilemas éticos, pero también plantear posibles soluciones, pues el objetivo de este escrito no es satanizar la participación de mis colegas reumatólogos en la investigación, por el contrario, es clarificar los aspectos bioéticos que se deben tener en cuenta en el ejercicio de la reumatología, para evitar malas prácticas clínicas que puedan

generar no solamente un problema ético en la atención del paciente, sino también, sesgos que afecten finalmente los resultados de la investigación en curso.

El primer punto es resaltar el papel de los comités de ética en investigación, los cuales surgen como garantes de la seguridad de los pacientes, pues evalúan detenidamente los riesgos a los que se exponen los participantes, buscando que estos riesgos sean necesarios, justificados y minimizados. Así mismo, deben evaluar concienzudamente los beneficios que podría traer la investigación, pues ésta debe tener validez científica y relevancia social que repercuta positivamente en la población. Una vez la investigación ha pasado por este primer filtro y tiene el visto bueno del comité de investigación, viene la aplicación de este proceso investigativo a la práctica clínica del reumatólogo. En este punto vale la pena recalcar la obtención de un adecuado consentimiento informado, resaltando de modo especial el tema de la información al paciente, el cual debe estar enterado que, para casos de artritis reumatoide moderada a severa, refractaria al tratamiento antirreumático convencional tiene derecho a recibir directamente de la EPS cualquier medicamento biológico, pues se encuentran en su totalidad incluidos en el POS.

Ahora bien, si se trata de casos de espondiloartritis o lupus eritematoso sistémico, también el paciente puede acceder a este tipo de terapias de alto costo mediante el diligenciamiento de un aplicativo en línea

del ministerio de salud denominado MIPRES. Una vez el paciente ha recibido esta información y es claramente consciente de la posibilidad de recibir estas terapias con cobertura de su aseguradora, debe quedar claro que el paciente escoge libremente y sin presiones participar o no en el experimento clínico que se le está ofreciendo. Además, en esta decisión el paciente ha de conocer la metodología del mismo y, si se trata de un experimento clínico fase III, el paciente ha de ser consciente de que puede quedar en el grupo control, recibiendo el tratamiento anti-reumático convencional más un placebo del medicamento biológico.

Propiamente, este es el momento de decisión del paciente frente a su médico, un momento cardinal y central, pues en este punto emerge la importancia de un sólido fundamento ético por parte del reumatólogo, quien, sin olvidar su papel como médico tratante, debe jugar el rol de investigador, pero debe hacerlo de una forma equilibrada, honesta y sincera; recordando a sus ancestros hipocráticos, quienes se referían a la ética no solo como un código de normas, sino el modo cómo se debe ejercer de una manera justa la medicina, teniendo en cuenta su fin último: la salud del paciente. Así como hay una forma correcta de tocar piano o hacer un buen vino, la ética es la forma correcta de vivir y ejercer la medicina, es un criterio para la acción a tener en cuenta en el día a día del ejercicio médico, un criterio para la acción que se debe tener muy en cuenta a la hora de ofrecer a un paciente la opción de

prestar su cuerpo, su anatomía, fisiología y la fisiopatología de su enfermedad autoinmune, para fines investigativos que, en últimas, buscan aumentar el conocimiento científico, lo cual repercutirá en un beneficio para toda la humanidad.

Otro aspecto a resaltar a la hora de participar en la investigación clínica es que una vez el paciente ha tomado la decisión de participar en el estudio de forma libre, autónoma y suficientemente informada, el reumatólogo pasa a jugar el rol de investigador y debe llevar de manera responsable, el proceso de recolección de datos para el estudio en curso y esto debe ser vigilado, a lo largo de la duración de todo el protocolo, por parte del comité de ética en investigación, el cual debe tener un papel que no se debe limitar solamente a la aprobación del inicio del estudio en su centro de atención en reumatología, sino que debe ir más allá, haciendo un seguimiento activo al proceso de investigación, incluyendo las novedades que se puedan presentar durante las diferentes fases del estudio clínico.

La reumatología está inmersa en un complejo entramado de dilemas de la práctica asistencial e investigativa, como lo demostraron Mackenzie y colaboradores, quienes realizaron una encuesta entre reumatólogos adscritos al Colegio Americano de Reumatología, encontrando que los dilemas éticos están a la orden del día en la práctica diaria del reumatólogo, que en efecto, se encuentran desde el proceso asistencial de atención a

pacientes, y también en el marco de los procesos de investigación en el área básica y el área clínica de la reumatología (MacKenzie, Meltzer, Kitsis, 2015).

## Conclusión

Teniendo en cuenta las anteriores críticas, y ante el problema ético que genera en el médico reumatólogo el hecho de recibir honorarios por su rol de investigador, y más aún, el que estos pagos se conviertan en su mayor fuente de ingresos, por encima de lo que recibe por su trabajo en la misma práctica asistencial, es necesario subrayar que el reumatólogo debe reflexionar sobre este doble papel que pone a prueba sus principios éticos y la forma como establece y maneja esta compleja interacción entre su práctica clínica y su ejercicio como investigador en estudios clínicos financiados por la industria farmacéutica. En este punto surge la pregunta: y, entonces, ¿cómo se puede hacer investigación clínica en nuestro país? Es necesario anotar que el proceso de investigación es muy importante, no solamente para mejorar la atención de los pacientes localmente, sino para beneficio de toda la humanidad, pues permite la posibilidad de encontrar mejores opciones terapéuticas que permitan un mejor control de las enfermedades reumáticas, lo cual se traduce en una mejor funcionalidad y calidad de vida de las personas afectadas por este tipo de enfermedades.

Como en muchos aspectos de la vida, la respuesta a esta disyuntiva entre in-

investigación y práctica asistencial está en el equilibrio. Lastimosamente, algunas instituciones se han dedicado en forma desproporcionada a participar en cuanto trabajo de investigación les es posible; incluso, basan su equilibrio financiero en este tipo de actividad y no en la prestación de servicios de salud (consulta de reumatología), que es la misión para lo cual fueron creadas y para lo cual tiene una autorización de funcionamiento, habilidad otorgada por el ente regulador local: la secretaría de salud, y para lo cual tiene una inscripción ante la Cámara de Comercio local.

La propuesta va a que exista un equilibrio entre el número de pacientes atendidos por una enfermedad y el número de pacientes que eventualmente podría ingresar a determinada institución a los diferentes estudios. Lo anterior permitiría manejar un rango máximo de pacientes incluidos en los estudios, con ello se evitaría la inscripción exagerada de participantes en los estudios.

¿Cuál sería el número máximo a incluir?, ¿qué criterios servirían para determinar cuáles pacientes serían parte de estos estudios y cuáles no? Las respuestas a estas preguntas y otras relacionadas escapan al alcance de este documento; no obstante, sería un ejercicio interesante que debe partir de un estudio juicioso sobre la oferta de consulta de reumatología, la demanda de la misma en el sistema de salud colombiano, y la cantidad y naturaleza de las propuestas de investigación

originadas en la industria farmacéutica. Sin duda, esta debería ser una iniciativa soportada desde el INVIMA, que deberá establecer normas claras para la participación de reumatólogos e instituciones de salud en la investigación en reumatología.

Para finalizar, cabe resaltar que la bioética es un reflejo de nuestra época; es la respuesta a lo que sucede en una sociedad dinámica, en movimiento, y que en el campo de la reumatología se expresa en el enorme cambio que ha habido en el ejercicio médico en reumatología en los últimos 25 años. Antes de la década de 1990 no se disponía aún de terapias biológicas y el ejercicio de investigación en reumatología se limitaba a unos pocos estudios sobre anti-inflamatorios no esteroideos, mientras que hoy en día los experimentos clínicos fase III y fase IV abundan por doquier y lastimosamente se mezclan y confunden con la práctica clínica, sin límites claros y la adherencia a estándares éticos para garantizar tanto el respeto a los derechos de los sujetos de investigación, como a los derechos de los pacientes en su atención.

El llamado es, entonces, a realizar un ejercicio responsable, fundamentado en principios éticos, por encima de intereses financieros, empoderando a los comités de ética en investigación como garantes del principio rector de beneficencia y al reumatólogo como actor principal de este proceso. Ello para garantizar que en forma conjunta adelanten procesos de investigación que, basados en sólidos



principios éticos, puedan construir nuevo conocimiento para beneficio de todos, pero respetando siempre la autonomía y derechos del paciente con enfermedad reumática.

## Referencias

- Clancy, MJ. (2002) Overview of research designs. *Emerg Med J*, (19), pp.546-49
- Diario Oficial Número 40019. Diciembre 30 de 2013.
- Finckh, A. y Gabay, C. (2008). At the horizon of innovative therapy in rheumatology: new biologic agents. *Curr Opin in Rheumatol*, (20), pp.269-75
- Fries, JF y Krishan, E. (2004) Equipoise, design bias, and randomized controlled trials: the elusive ethics of new drug development. *Arthritis Res Ther*, (6), pp.250-55
- MacKenzie, CR, Meltzer, M. y Kitsis, EA. (2013). Etical challenges in rheumatology. *Arthritis Rheum*, (65), pp. 2524 - 32
- Miser, WF. (2006) An introduction to evidence-based medicine. *Prim Care Clin Office Pract*, (33), pp.811-29