

COMENTARIO EDITORIAL

Ensayos clínicos y boletines independientes

Resumen

El autor de este artículo editorial, a partir de la sonada sentencia de la justicia española, se explaya sobre los conflictos de intereses que existen entre la industria farmacéutica y la independencia de los investigadores. Describe otros antecedentes históricos relevantes, el dilema ético acerca de la propiedad sobre la información científica, así como las principales estrategias que utiliza la industria para presionar a los investigadores y para sesgar los resultados de las investigaciones a través de manipulaciones del diseño de los trabajos científicos. Comenta además las principales propuestas en marcha para atenuar estos problemas y las dificultades que éstas entrañan.

Introducción

En enero de este año la justicia española dictaminó un fallo histórico. En el año 2002 la compañía farmacéutica Merck Sharp & Dohme (MSD) interpuso una demanda contra el Institut Catala de Farmacologia y contra su director, el Profesor Joan-Ramon Laporte, por un artículo relacionado con su producto rofecoxib, publicado en el boletín independiente Butlletí Groc¹. La repercusión del juicio llegó a publicaciones médicas como el British Medical Journal (BMJ)^{2,3} y el Lancet⁴. Finalmente la sentencia judicial absolvió al Instituto y obligó a MSD a pagar los gastos incurridos en el juicio⁵.

El artículo en cuestión, "Las supuestas ventajas de celecoxib y rofecoxib: fraude científico", hace referencia a las irregularidades en la realización y el análisis de los ensayos clínicos comparativos CLASS⁶ y VIGOR⁷, en cuya publicación y difusión se basó la aceptación y el éxito de ventas de ambos productos. Estas irregularidades ya habían sido señaladas en el BMJ⁸ y el Lancet⁹. Este último había informado que MSD parecía conocer la posible toxicidad de rofecoxib sobre el miocardio antes del inicio del ensayo clínico VIGOR y que modificó artificialmente los números absolutos de pacientes tratados con rofecoxib que sufrieron infarto de miocardio⁹. Según el profesor Collier¹⁰, Presidente de la Sociedad Internacional de Boletines de Medicamentos (ISDB, por sus siglas en inglés), "...la posición adoptada por el Butlletí Groc refleja de manera precisa las informaciones sobre las graves deficiencias e irregularidades metodológicas que rodearon a estos ensayos y que han sido descritas en varias publicaciones médicas internacionales prestigiosas y fiables"^{9,10}.

Antecedentes

El que la industria farmacéutica lleve a juicio a entidades y personas no es nuevo. Ocasionalmente como un intento de asegurar un sesgo positivo, ha amenazado con acciones legales para evitar que investigadores independientes publiquen material negativo sobre sus productos.

Algunos casos^{11-13,15} han demostrado como los investigadores que publican o comunican los resultados contra los deseos de los que financian la investigación han enfrentado presiones, esfuerzos para desacreditarlos profesionalmente y hasta amenazas legales para recuperar el valor de las ventas perdidas.

Richard Smith, editor del British Medical Journal (BMJ), relata cómo, a principios de los años 80, Eli Lilly amenazó con llevarlo a juicio luego que esta revista publicara datos que ponían en duda la seguridad del benoxaprofeno¹¹.

En 1987, la compañía farmacéutica Boots intentó por todos los medios evitar la publicación de un estudio que mostraba que su producto, la levotiroxina, no era superior a los productos de la competencia. El contrato con la Universidad de California y la investigadora Betty Dong especificaba que no se podía publicar sin su consentimiento previo y de hecho la compañía se negó a su publicación. Finalmente, como resultado de una investigación periodística que también puso de manifiesto las presiones sufridas por la investigadora, se publicaron los resultados en 1994¹².

En 1996, en Canadá, Nancy Olivieri encontró que la deferiprona, fármaco usado en la talasemia mayor, podía agravar la fibrosis hepática. Apotex, la compañía farmacéutica auspiciante, amenazó con iniciar acciones legales si daba a conocer la información, ya que el contrato sólo permitía su publicación sin su consentimiento luego de tres años. Sin embargo, Olivieri decidió hacerlo conocer, aún cuando esto le valió la pérdida de su trabajo y una campaña de difamación en su contra^{13,14}.

Este mismo año el Canadian Medical Association Journal (CMAJ) dio a conocer un documento interno de la compañía Glaxo que instaba a sus empleados a ocultar los resultados de un ensayo clínico realizado en 1998 según los cuales la paroxetina no mostraba beneficios en el tratamiento de la depresión en adolescentes. En él se mencionan datos de dos ensayos clínicos (protocolos 329 y 377). El ensayo 329 mostró que la paroxetina no era más eficaz que placebo, mientras que el estudio 377 mostró que el placebo parecía superior a la paroxetina. La paroxetina fue prohibida el pasado año para su uso en población pediátrica debido al aumento del riesgo de ideaciones suicidas¹⁵.

Los casos de supresión de datos y presión por parte de la industria son problemáticos, pero son solo la parte visible del iceberg. Para muchos investigadores académicos, las perspectivas futuras de sus laboratorios y carreras dependen de la renovación del financiamiento por la industria, lo cual hace comprensible que sean renuentes a hablar. Si les interponen una demanda legal, puede resultar en una pérdida de tiempo y dinero, la interrupción de su trabajo y el daño a su reputación. Por otra parte, las grandes compañías farmacéuticas pueden tomar a los costos legales de los litigios como parte del negocio. Incluso si una compañía pierde una demanda, "gana" por el retraso de la publicación de los resultados negativos durante períodos muy largos y el caso sirve además para disuadir a otros que intenten actuar de forma independiente¹⁶.

La discusión no es nueva ya que en la industria farmacéutica conviven, no sin dificultad, ciencia y negocios, tanto el beneficio para la comunidad a través de la promoción de la salud como el afán de lucro empresarial.

Según un estudio de la Fundación del Instituto Nacional para la Administración del Servicio de Salud (NIHCM) casi el 60% de los medicamentos que se aprobaron durante los años noventa eran principios activos ya existentes en el mercado o modificaciones de estos. Sólo un 15% de los medicamentos aprobados durante ese período representaban avances terapéuticos¹⁷. Un estudio similar en Canadá da cuenta de que solo el 6% de los productos aprobados entre 1988 y 2001 representaban reales novedades¹⁸. La alta prevalencia en el mercado de medicamentos denominados en la jerga "yo también" (del inglés "me too") que poco aportan a alternativas existentes y los cuales necesitan mucha más promoción, ya había sido señalada como un motivo de preocupación¹⁹.

Los "dueños" de la información

En la época en que se establecieron la mayor parte de las políticas y procedimientos para la revisión ética de la investigación médica, el financiamiento público para esta actividad era mayor que en la actualidad. El porcentaje de investigación contratada por la industria creció de 40% a 80% durante los años noventa, siendo cada vez más fácil para los que auspician los ensayos clínicos tener una influencia en los mismos^{20,21}.

Por cada día de retraso en obtener la aprobación de un fármaco por la FDA, el fabricante pierde entre 1 a 1,3 millones de dólares^{20,22}. Para acelerar el proceso de aprobación, la industria pasó de dirigirse de los centros universitarios a las Organizaciones de Investigación por Contrato (CRO, por sus siglas en inglés): en 1991 un 60% del dinero de la industria para ensayos clínicos se dirigía a centros universitarios; mientras que en 1998 esta proporción había caído al 20%. A su vez las Site-Management Organizations (SMO) organizan redes de médicos de atención primaria que aseguran el rápido reclutamiento de pacientes y entregan las hojas de recogida de datos a las CRO, quienes las subcontratan para realizar gran parte de la tarea. Éstas han sido criticadas por estar más preocupadas por la aprobación y comercialización de los medicamentos que por la verdadera ciencia²¹.

Conflictos de interés y otros sesgos

Aunque la mayor parte de la investigación clínica se lleva a cabo bajo estándares muy altos de objetividad, muchos trabajos señalan que cuando la industria auspicia un estudio influye en los resultados de los ensayos clínicos^{20, 22, 23, 24, 25, 26} y de los estudios farmacoeconómicos^{27, 28}. Tres revisiones sistemáticas recientes han documentado este tipo de influencia en los resultados de ensayos clínicos^{29, 30, 31}.

Existen diversas formas de introducir sesgos en ensayos clínicos: no aplicar verdaderos criterios de incertidumbre²⁴, usar controles inapropiados²⁵, seleccionar en forma inapropiada a la población participante del estudio²⁶, utilizar pautas de dosificación que favorezcan al fármaco experimental sobre el de referencia²⁶, utilizar vías inapropiadas para el fármaco de referencia, utilizar placebo como tratamiento comparativo²³, usar variables subrogadas en lugar de otras clínicamente relevantes, retrasar la publicación y la retención de datos^{13, 14}.

Un estudio de centros de investigación universitarios y de la in-

dustria que colaboraban en ensayos clínicos encontró que el 35% habían firmado acuerdos que permitían a la industria quitar información de la publicación, 53% permitían retrasos en la publicación y 30% permitían las dos cosas³². Otra encuesta reciente sobre 108 facultades de medicina en los Estados Unidos mostró que solo el 1% de los investigadores encuestados tuvieron acceso a los datos completos del ensayo clínico y solo el 40% tenía control sobre la publicación³³. Así los investigadores tienen poca o ninguna injerencia en el diseño de los ensayos. Al acceso a los datos crudos, así como una participación limitada en la interpretación de los datos. Esto también influye en el fenómeno del sesgo de publicación, que también es más frecuente en los ensayos patrocinados ya que tienen menor probabilidad de publicarse si obtienen resultados desfavorables.

Cada día la presencia de "autores fantasmas" es más frecuente. Esto se debe a que también el manuscrito está a cargo del patrocinante, quien contrata a un escritor médico profesional para que escriba el artículo, que luego aparece firmado por académicos de renombre cuya única misión es reclutar los pacientes²⁰.

Soluciones propuestas

Estos posibles sesgos han erosionado la credibilidad de la literatura científica y condujeron en el año 2001 a una declaración conjunta de 13 de las principales revistas médicas²¹ donde ponen de manifiesto la gran preocupación por el uso de ensayos clínicos para la comercialización, más que con fines científicos. Como parte de los requisitos de la redacción, las revistas pedirán a los autores que faciliten detalles sobre su función y sobre la función del patrocinador del estudio. Pedirán, además, al autor responsable que firme una declaración indicando que acepta la plena responsabilidad por la realización del ensayo, el acceso a los datos y el control de la decisión de publicarlo²¹. La mayor parte de las revistas también exige que los estudios remitidos cumplan con las guías que especifican como deben organizarse e informarse: CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials), QUOROM (The Quality of Reporting of Meta-analyses), MOOSE (Meta-analysis of Observational Studies), y STARD (Standards to Improve Reporting of Studies of Diagnostic Tests)³⁴.

Lamentablemente el New England Journal of Medicine ha decidido relajar esta política sobre los conflictos de interés en los autores de editoriales y revisiones³⁵, ya que como sucediera anteriormente³⁶, tiene grandes dificultades para encontrar expertos suficientes sin vínculos con la industria.

Algunos autores proponen limitar que los investigadores con base universitaria tengan acciones, opciones de acciones o posiciones de poder dentro de una compañía³².

J. Quick propone la certificación de que han cumplido ciertas reglas específicas para asegurar la independencia intelectual de los investigadores; prohibición de acción legal contra los investigadores excepto en caso de fraude; protección a aquellos que informan prácticas de investigación que no son científicas o éticas; y la inclusión de los detalles de todos los ensayos en un registro que estaría a disposición de cualquier persona³².

A fines de 2003 se publicaron guías sobre transparencia y calidad de los ensayos clínicos financiados por la industria farmacéutica,

dirigidas al sesgo de publicación, y a las relaciones entre las compañías farmacéuticas y los investigadores^{37,38}.

Hace unos pocos días la Organización Mundial de la Salud (OMS) difundió un comunicado en el cual anunciaba que junto a Current Controlled Trials asignarán un número a cada ensayo clínico³⁹.

Si los ensayos clínicos se convierten en simples esfuerzos comerciales en los cuales prevalece el propio interés sobre los del público, y los intereses se imponen sobre la ciencia, entonces se rompe el contrato social que permite la investigación en humanos para conseguir avances en la ciencia médica^{21,32}. En este sentido constituye un alerta el hecho de que las 1223 nuevas entidades químicas comercializadas entre 1975 y 1997, solo 13 (1%) fueran específicas para enfermedades tropicales y de éstas, sólo 4 (0,3%) puedan considerarse resultado directo de actividades de investigación por la industria farmacéutica⁴⁰.

Conclusiones

Los resultados de la investigación científica siempre están sujetos a interpretación. El diseño, ejecución y análisis de la investigación realizada por las compañías farmacéuticas no son suficientemente supervisados por organismos independientes.

La información honesta sobre las nuevas intervenciones farma-

cológicas depende del equilibrio de poderes entre todas las partes implicadas: la población en general, los profesionales de la salud y sus proveedores de información, los responsables de las políticas sanitarias y autoridades reguladoras, las organizaciones que financian medicamentos, y la industria farmacéutica. Cada uno debe asumir su rol y decidir en conjunto que tipo de investigación necesita la sociedad.

Cuando el médico se enfrenta a nuevos hallazgos en farmacología y terapéutica, tiene dos caminos posibles para su evaluación. La primera alternativa la constituye la capacitación en herramientas de medicina basada en pruebas, que le permitan efectuar un análisis propio de los nuevos datos. La segunda, y por diferentes razones más utilizada, es delegar en otros esta evaluación.

Los boletines de medicamentos independientes, no financiados por la industria farmacéutica, cumplen con esta última misión a través de la publicación de información de buena calidad sobre medicamentos y terapéutica dirigida a los profesionales sanitarios. Su independencia les brinda un lugar de realce frente a revistas médicas y guías de práctica clínica, para valorar en forma imparcial estudios sobre medicamentos y recomendaciones prácticas basadas en las comparaciones entre las distintas alternativas disponibles, permitiendo separar las "novedades" de las reales innovaciones. Es por ello que el reciente fallo de la justicia española inicialmente descrito puede considerarse como un verdadero triunfo para todos: editores, redactores y principalmente los lectores involucrados en la información independiente sobre medicamentos.

Dr. Martín Cañas [Miembro del Gapurmed (Grupo Argentino para el Uso Racional del Medicamento).
Centro de Información de Medicamentos.Fundación FEMEBA]

Bibliografía

1. Anón. Las supuestas ventajas de celecoxib y rofecoxib: fraude científico. *Butl Groc* 2002;15:13-15
2. Gibson L. Drug company sues Spanish bulletin over fraud claim. *BMJ* 2004;328:188.
3. Gibson L. Spanish drug editor wins case brought by Merck, Sharp & Dohme. *BMJ* 2004;328:307
4. Bosch X. Spanish editor sued over rofecoxib allegations. *Lancet* 2004;363:298
5. Sentencia 00009/2004. Juzgado de Primera Instancia nº 37 de Madrid. Disponible en: <http://www.icf.uab.es/msd/sentencia.pdf>
6. Silverstein FE, et al. for the Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs non-steroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000;284:1247-55
7. Bombardier C, et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000;343:1520-1528
8. Jüni P, et al. Are selective COX-2 inhibitors superior to traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs? *BMJ* 2002;324:1287-1288
9. Boers M. Seminal pharmaceutical trials: maintaining masking in analysis. *Lancet* 2002;360:100-1
10. La Fundación Institut Català de Farmacologia ha recibido una demanda de rectificación por la compañía msd por el contenido de uno de sus números. *Boletín Fármacos* 2004;7:73-74
11. Smith R. Medical journals and pharmaceutical companies: uneasy bedfellows. *BMJ* 2003;326:1202-1205.
12. Rennie D. Thyroid storm. *JAMA* 1997;277:1238-1243.
13. Phillips RA, Hoey J. Constraints of interest: lessons at the Hospital for Sick Children. *CMAJ* 1998;159:955-957.
14. Spurgeon D. Report clears researcher who broke drug company agreement. *BMJ* 2001;323:1085
15. Kondro W, Sibbald B. Drug company experts advised staff to withhold data about SSRI use in children. *CMAJ* 2004;170:783
16. Baird P. Getting it right: industry sponsorship and medical research. *CMAJ* 2003;168 (10)
17. Chockley N. Changing Patterns of Pharmaceutical Innovation. The National Institute for Health Care Management Research and Educational Foundation. May 2002:1-24
18. Morgan S G, et al. Whither Seniors' Pharmacare: Lessons From (And For) Canada. *Health Affairs* 2003;22:49-59
19. Angell M. The pharmaceutical industry -- to whom is it accountable? *N Engl J Med* 2000;342:1902-1904
20. Bodenheimer T. Uneasy alliance: Clinical investigations and the pharmaceutical industry. *NEJM* 2000;342:1539-1544
21. Davidoff F, DeAngelis C, et al. Sponsorship, authorship, and accountability. *Lancet* 2001;358:854-6.
22. Montaner JSG, et al. Industry-sponsored clinical research: a double-edged sword. *Lancet* 2001;358:1893-5.
23. Stelfox HT, Chua G, et al. Conflict of interest in the debate over calcium-channel antagonists. *N Engl J Med* 1998;338:101-106
24. Davidson RA. Source of funding and outcome of clinical trials. *J Gen Intern Med*. 1986;1:155-158. (Abstract)
25. Bero LA, Rennie D. Influences on the quality of published drug studies. *Int J Technol Assess Health Care* 1996;12:209-237. (Abstract)
26. Rochon PA, et al. A study of manufacturer-supported trials of non-steroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of arthritis. *Arch Intern Med* 1994;154:157-163
27. Friedberg M, Saffran B, Stinson T, et al. Evaluation of conflict of interest in economic analyses of new drugs used in oncology. *JAMA* 1999;282:1453-1457.
28. Dobson R. Industry sponsored studies twice as likely to have positive conclusions about costs. *BMJ* 2003;327:1006.
29. Bekelman JE, et al. Scope and impact of financial conflicts of interest in biomedical research: a systematic review. *JAMA*. 2003;289:454-465.
30. Lexchin J, et al. Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: systematic review. *BMJ*. 2003;326:1167-1170.
31. Als-Nielsen B, Chen W, Gluud C, Kjærgaard LL. Association of funding and conclusions in randomized drug trials: a reflection of treatment effect or adverse events? *JAMA* 2003;290:921-928.
32. Quick J. Maintaining the integrity of the clinical evidence base. *Bulletin of the World Health Organization*, 2001;79 (12): 1093
33. Schulman KA, Seils DM, et al. A national survey of provisions in clinical-trial agreements between medical schools and industry sponsors. *N Engl J Med* 2002;347(17):1335-41
34. Drazen JM, Curfman GD. Financial associations of authors. *N Engl J Med* 2002;346:1901-1902.
35. Angell M. Is academic medicine for sale? *N Engl J Med* 2000;342:1516-1518
36. Kassirer, JP. Reflections on Medical Journals: Has Progress Made Them Better? *Ann Intern Med* 2002;137:46-48
37. Singh, D. Drug companies advised to publish unfavorable trial results. *BMJ* 2003;326:1163-1163.
38. Normas para la publicación de investigaciones clínicas patrocinadas por la industria farmacéutica. *Rev Panam Salud Publica* 2003;14:62-6.
39. OMS. La OMS encabeza la coordinación internacional de la investigación clínica. *Nota de Prensa* 02-04-004. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/releases/2004/pr23es/index.html>
40. Pécoul B et al. Access to essential drugs in poor countries. A lost battle? *JAMA* 1999;281:361-367