

**Autoría y financiación de la investigación terapéutica en Medicina.
¿Podemos confiar en los resultados de los ensayos clínicos promovidos
por la industria farmacéutica?**

Authorship and financing of therapeutic investigation in Medicine. Can we trust in the results of the clinical trials promoted by the pharmaceutical industry?

Autores:

Aránzazu Ronzón Fernández (1)

Carmen Maciá Bobes (2)

Eva Prida Villa (3)

(1) Medicina de Familia. Avilés. Área III del Servicio de Salud del Principado de Asturias

(2) Sección de Endocrinología. Hospital San Agustín. Avilés. Asturias

(3) Diplomada en Enfermería. Área III del Servicio de Salud del Principado de Asturias

Correspondencia:

Aránzazu Ronzón Fernández

C/ Pablo Laloux 13, esc. Sur, 6ºA. 33405 Salinas. Castrillón. Asturias

Teléfono: 609319992

Correo electrónico: ronzon@arrakis.es

Resumen

La industria farmacéutica financia muchos ensayos clínicos en España y en otros países. Puesto que las conclusiones de estos estudios repercuten significativamente sobre la toma de decisiones terapéuticas de los médicos, y por tanto en el éxito de ventas de los fármacos, cabe preguntarse si son fiables. Lo cierto es que existe un peligro real de sesgo en este tipo de investigación, y el peligro se sustantiva con frecuencia. En este artículo se describen distintas formas de sesgo y se revisan algunos tipos de influencia de las empresas farmacéuticas sobre los editores de las revistas especializadas. La falta de fiabilidad de estos ensayos clínicos podría reducirse mediante la observancia de ciertos principios de buena práctica. Y el efecto de la falta de fiabilidad de cualquier estudio (por el sesgo derivado de la financiación o por defectos metodológicos a los que los estudios independientes no son inmunes) puede ser combatido mediante una lectura crítica del mismo, lo cual permitirá al lector competente mantener un escepticismo saludable.

Palabras clave: Autoría. Financiación. Industria farmacéutica. Ensayos clínicos. Publicaciones

Abstract

The pharmaceutical industry finances most of the clinical trials in Spain and in other countries. Since the conclusions of these studies significantly affects the physicians' therapeutic decisions and therefore the success of drugs' sales, it is necessary to ask ourselves if these trials' results are trustworthy. The answer is that a real danger of bias exists in this type of investigation, and frequently danger turns into facts. In this article different forms of bias are described and some types of influence of pharmaceutical companies on medical journals' editors are reviewed. The lack of reliability of these clinical trials could be reduced by means of the observance of certain principles of good practice. And the effects of the studies' lack of reliability (either derived from the financial sources or from methodologic defects to which independent works are not immune) can be fought by means of a critical reading of medical literature, which will allow to the competent reader to maintain a healthy skepticism.

Keywords: Authorship. Economics. Drug industry. Clinical trials. Publications

1.1.- Introducción

La industria farmacéutica financia muchos de los ensayos clínicos (EC) realizados en España y en otros países. Puesto que las conclusiones de estos estudios repercuten significativamente sobre la toma de decisiones terapéuticas de los médicos, y por tanto en el éxito de ventas de los fármacos, cabe preguntarse si no se estará encomendando a la zorra el cuidado de las gallinas. No parece "lógico" (desde el punto de vista comercial) que un laboratorio cave la tumba de su reciente producto estrella, en el que ha invertido una media de 500 millones de dólares hasta la comercialización (cálculo en EEUU, año 1999) (1), con resultados desfavorables en un EC también financiado por ellos. La duda sobre la objetividad de estos trabajos está servida... Como ocurre que un 75 % de los EC que se publican en revistas médicas prestigiosas reconoce esta forma de financiación (2), la duda no es baladí.

Aun con notables excepciones, como no puede ser menos teniendo en cuenta el inconmensurable volumen de EC publicados anualmente, una hipótesis no descartable es que el apoyo económico a cargo de la industria farmacéutica introduzca sesgos de diversa naturaleza en estos trabajos y que, en una evaluación global, los resultados de los EC financiados por la industria sean poco fiables.

En el contexto de estas páginas fiabilidad (de un EC) es sinónimo de validez interna (adecuación metodológica del diseño y el desarrollo, lo cual garantiza resultados no sesgados y por tanto permite una buena estimación de la eficacia real de la intervención objeto del estudio). No se utiliza por tanto el concepto de fiabilidad (de un instrumento de medida) como la concordancia entre varias observaciones realizadas en las mismas condiciones.

1.2. Concepto de ensayo clínico

Un EC es una evaluación experimental de un medicamento (o una técnica diagnóstica o terapéutica), diseñada de tal manera que, mediante la administración controlada a seres humanos, puedan extraerse conclusiones acerca de su eficacia y seguridad (3).

En los últimos años tiende a imponerse progresivamente como paradigma de buena praxis la denominada Medicina Basada en la Evidencia (MBE), o en las pruebas, que aboga por la utilización consciente, explícita y juiciosa de la mejor evidencia clínica disponible para tomar decisiones sobre la atención a pacientes individuales y a la salud de la población (4).

Puede encontrarse información detallada sobre los principios, fundamentos metodológicos y aplicación a la práctica de la MBE en la dirección <http://www.fisterra.com/mbe>, donde asimismo se encuentra un enlace a la Red

Cochrane Iberoamericana (<http://www.cochrane.es/Castellano>), delegación para los países iberoamericanos de la "Colaboración Cochrane" internacional, principal promotora de la MBE:

"La Colaboración Cochrane se ha desarrollado con el objetivo de preparar revisiones sistemáticas y actualizadas sobre los efectos de la atención sanitaria, y difundirlas a fin de ayudar a aquellos que necesitan tomar decisiones clínicas y sanitarias bien fundamentadas".

En la práctica médica actual un EC aleatorizado (con una muestra de pacientes seleccionada al azar e idealmente representativa del conjunto), controlado (un grupo de pacientes recibe el medicamento-a-prueba y otro grupo de características similares recibe placebo u otra sustancia activa), y realizado con la técnica del "doble ciego" (ni el paciente ni el investigador pueden distinguir el fármaco-a-prueba del placebo en el momento de la administración), constituye la norma aceptada por la cual se juzga la utilidad y toxicidad de un nuevo tratamiento según el estándar de la MBE.

El protocolo (aspectos metodológicos) del EC debe de estar claramente desarrollado y escrito antes del proceso de selección de los pacientes (no son válidas las asociaciones estadísticamente significativas obtenidas "post hoc"), y los elementos básicos de este protocolo han sido tabulados y normalizados para un uso amplio por parte de la comunidad científica. Existe también legislación a este respecto en nuestro país (5,6).

El Instituto de Salud Carlos III (<http://www.isciii.es>), centro investigador adscrito al Ministerio de Sanidad y Consumo, y la Universidad de Barcelona (<http://www.ub.es>) proporcionan información exhaustiva sobre las características y condiciones ideales de los EC en la dirección <http://www.ub.es/legmh/eriansay.htm>

1.3. Financiación de los ensayos clínicos en España

A) Financiación pública

Según datos del antiguo Ministerio de Ciencia y Tecnología (<http://www.mcyt.es>), los fondos concedidos en el año 2001 para investigaciones biomédicas (no forzosamente EC), dentro del Plan Nacional de Investigación y Desarrollo (I + D) del período 2000-2003, ascendieron a 8.373,4 millones de pesetas (aproximadamente 50,35 millones de euros) (<http://www.mcyt.es/planidi>). La entidad que recoge las solicitudes y gestiona las ayudas es el Instituto Carlos III, mediante el llamado Fondo de Investigaciones Sanitarias (FIS) (7).

Existe además la posibilidad de encontrar financiación comunitaria dentro del VI Programa Marco de la Unión Europea (2002-2006) (<http://www.mcyt.es/vipm>). El programa, que puede consultarse también a través de CORDIS (Servicio de

Información Comunitario sobre Investigación y Desarrollo) (<http://www.cordis.lu/es/home.html>), es una iniciativa comunitaria de fomento y apoyo a la I+D en cooperación entre empresas e instituciones de investigación pertenecientes a los países de la Unión Europea y Estados Asociados. Incluye actividades de investigación básica, demostraciones y también el desarrollo de productos o procesos e Innovación. Las actividades de investigación se centrarán en las siguientes prioridades temáticas [Genómica y biotecnología para la salud](#) y otras 6 áreas no relacionadas con la investigación biomédica.

Otra fuente de financiación pública (o al menos no vinculada a la industria farmacéutica) de estudios biomédicos son las Universidades, de cuya actividad en I+D puede obtenerse información en la página de la Conferencia de Rectores (<http://idcrue.dit.upm.es>). El "modus operandi" consiste en solicitar recursos para un proyecto de trabajo, al que se le adjudican becas pre- o post- doctorales y subvenciones para material. El montante económico total de estos estudios es pequeño, y son más numerosos los de ciencias básicas que los clínicos.

B) Promotores privados

Según datos de 2003 de Farmaindustria (<http://www.farmaindustria.es>), Asociación Nacional Empresarial de la Industria Farmacéutica (250 [Laboratorios Asociados](#) y 98% de las ventas de medicamentos de prescripción en España), el desglose de los gastos en I+D por fase de la investigación en 2002 fue el siguiente (8):

La industria farmacéutica invirtió 532 millones de euros en I+D en 2002. El grueso del gasto se dedicó a EC; el resto de capítulos guardan una relación directa con los ensayos (fases preliminares de la investigación de fármacos)

Datos en miles de €

- Desarrollo tecnológico	26.417
- Investigación básica	97.556
- Investigación galénica	61.313
- Investigación preclínica	53.775
- Investigación clínica (EC)	228.687
- Farmacovigilancia y epidemiología	42.862
- Otros	21.185

Resulta pues evidente que, en nuestro país, el gasto privado en investigación clínica aplicada, dependiente en su práctica totalidad de los laboratorios farmacéuticos (promotores), es muy superior al gasto público.

1.4. Financiación de los ensayos clínicos en otros países

Una buena parte de los EC publicados en revistas médicas con prestigio y difusión internacional procede de los EEUU de América, de Canadá, Japón o de países del ámbito europeo (Gran Bretaña, Italia, Francia, Alemania y los países nórdicos). Estos estudios ejercen una influencia relevante sobre los médicos españoles.

En EEUU, en 2000, más de un 60% de los recursos destinados por la industria farmacéutica a la investigación clínica fue adjudicado a las llamadas CROs (Contract Research Organizations) y menos de un 40% a los grupos universitarios u hospitalarios independientes. Las CROs, una especie de mercenarios de la investigación, se limitan a recoger datos de campo, sin ninguna otra participación en el diseño o interpretación de los resultados de los estudios (9).

En septiembre de 2001 los editores de un grupo de publicaciones y bases de datos con alto impacto (Annals of Internal Medicine, Journal of the American Medical Association, New England Journal of Medicine, Canadian Medical Association Journal, Journal of the Danish Medical Association, Lancet, MEDLINE/Index Medicus) publicaron simultáneamente un editorial alertando sobre el peligro que este tipo de EC (hechos a la carta por la industria farmacéutica que los financia) representa para la objetividad de las inferencias (10). En la página web de la Sociedad Española de Calidad Asistencial (<http://www.secalidad.com>) puede consultarse el editorial y los comentarios de los editores de la revista de la Sociedad.

2.- Estrategias de influencia de los promotores privados sobre los ensayos

2.1. Financiación de ensayos científicamente poco valiosos

Con cierta frecuencia las empresas promueven ensayos sencillamente para conseguir que los médicos receten su fármaco. Estos ensayos promocionales carecen a menudo de sentido científico, no tienen propósitos claros ni ningún control. Pero se realizan a gran escala, y a los responsables (a menudo médicos clínicos más que investigadores) se les pagan sumas considerables de dinero para que introduzcan pacientes en el estudio.

Por ejemplo, un laboratorio que fabrique insulina y dispositivos desechables para su administración, puede proponer un estudio en el que los pacientes con un dispositivo de aparición anterior (más barato y perfectamente útil) sean transferidos a un dispositivo más "moderno" (mucho más caro y con diferencias nimias respecto al

primero), manteniendo el tipo y las dosis de insulina –principio activo–, so pretexto de analizar la mejoría en la calidad de vida relacionada con la salud que resulta de la introducción del dispositivo nuevo. No existe grupo de control y el grupo de intervención (los pacientes reclutados) se comparan consigo mismos. Una vez realizado el cambio es altamente improbable que el médico decida volver al sistema anterior (para empezar sería difícil de justificar frente al paciente; incluso es posible que el laboratorio aproveche la coyuntura para retirar ese sistema del mercado).

Una variante de esta estrategia es el ensayo de cambio terapéutico, en el que a los médicos se les paga para que cambien el tratamiento usual de sus pacientes por el nuevo tratamiento, bien sea el mismo principio activo con distinto nombre comercial (y distinto fabricante), bien sea un principio activo muy similar que no haya demostrado ventajas respecto a otro existente (lo nuevo siempre es más caro), bien un fármaco de otro grupo terapéutico pero con la misma indicación (por ejemplo sustituir un diurético por un antagonista del calcio en el tratamiento de la hipertensión arterial).

Este tipo de ensayos rara vez aparece en una revista con relevancia científica (como las mencionadas anteriormente), pero muchos de ellos acaban siendo publicados en algún sitio, y la publicación se utiliza para promocionar el fármaco entre los médicos clínicos, en general poco expertos en epidemiología y estadística. A este respecto, debe tenerse en cuenta que existen abundantes recursos gratuitos, disponibles en la red, para la lectura crítica de los EC y la llamada “literatura científica médica” (11,12).

Los ensayos de equivalencia son aquéllos en los que la hipótesis consiste en la “no inferioridad” de un fármaco nuevo frente a otros ya existentes. No se trata de un ensayo “cara a cara” frente a principios activos muy eficaces (iimaginemos que el principio nuevo resulta “peor”!), sino de ensayos no tan pequeños como para resultar ridículos, pero no con tanta potencia como para poder demostrar que un tratamiento es mejor que otro (lo cual constituye un flagrante defecto metodológico).

De este modo puede explicarse cómo ninguno de los 61 EC financiados hasta la actualidad por la industria farmacéutica con antiinflamatorios no esteroideos haya resultado “desfavorable” para el fármaco analizado. En realidad no se trata de mentir escandalosamente sino de escoger el tipo de ensayo apropiado: de difícil interpretación, con defectos metodológicos, y cuya conclusión final sea que el fármaco X es “al menos tan bueno como cualquier otro”. Cabría preguntarse entonces porqué razón el más barato (el más “antiguo” generalmente) no es líder absoluto de ventas.

Otro tipo de EC que aumenta las posibilidades de éxito para el medicamento a prueba consiste en compararlo con una dosis del fármaco rival inferior a la óptima (poco eficaz) o superior a la óptima (aumento de la toxicidad). Esta última circunstancia podría estar generalizada en la evaluación de los antidepresivos modernos, cuyo mayor reclamo es la ausencia de efectos secundarios (en relación con los antidepresivos clásicos), más que una mayor eficacia.

Finalmente, aun cuando no entren de lleno en la categoría de EC poco valiosos, la mayoría de los que someten a prueba un fármaco nuevo se realizan contra placebo (estudio que por otra parte resulta imprescindible para obtener la licencia de comercialización). Puesto que la mayoría de los fármacos nuevos no lo son tanto, sino modificaciones de otros ya existentes con estructura química similar, la eficacia superior al placebo está garantizada. Sin embargo lo que los pacientes querrían saber (y los médicos deberían querer) es si el principio activo último es significativamente superior a los demás miembros de su familia farmacológica. Es decir el pavoroso "cara a cara" que la industria farmacéutica tiende a rehuir (9).

2.2. Control sobre los ensayos potencialmente valiosos

El esquema general del planteamiento de cualquier estudio experimental incluye (3):

- Hipótesis de trabajo
- Objetivos
- Diseño del estudio
- Selección y definición de las variables
- Selección de la muestra
- Recogida de datos
- Automatización y depuración de los datos
- Análisis estadístico de los datos
- Resultados e interpretación (discusión) de los resultados
- Limitaciones del estudio
- Conclusiones respecto a la hipótesis de trabajo y los objetivos
- Redacción del trabajo
- Remisión a una revista especializada

Existen varios niveles de "posible intervención" del promotor en el estudio. Al menos:

a) Diseño

Puesto que existe una expectativa aproximada del posible efecto de la mayoría de los "nuevos" fármacos (porque son similares a otros y porque forzosamente han sido comparados con placebo antes de la comercialización), el diseño de los EC a cargo de

expertos de la compañía farmacéutica se adaptará a los "puntos fuertes" de cada fármaco: menor toxicidad, menores interacciones, posología más cómoda, utilidad en grupos especiales de pacientes (en función de la edad o la patología asociada), o bien eficacia –si es el caso. En resumen, si dependiese exclusivamente del laboratorio no se diseñaría –ni se realizaría- ningún EC que no fuese favorable al fármaco en el aspecto elegido.

b) Selección de la muestra y recogida de datos

La recogida de los datos depende de los médicos participantes. Sin embargo, grupos con experiencia en investigación (que podríamos llamar "académicos") serán indudablemente más rigurosos con los criterios de inclusión de los pacientes y la obtención sistematizada de todos los ítems del protocolo que los grupos científicamente menos solventes (que podríamos llamar "médicos normales"), o que los grupos que trabajan por encargo directo de la industria (que podríamos llamar "mercenarios").

c) Análisis estadístico de los datos

Respecto al análisis estadístico de los datos no estará de más recordar aquí la frase de Disraeli: "existen mentiras, malditas mentiras y la estadística". No hay casi nada que un ¿buen? estadístico no pueda hacer con una base de datos.

d) Interpretación de los resultados

La interpretación de los resultados se presta particularmente al sesgo. Casi sin excepción los estudios de eficacia de un fármaco (efecto en condiciones experimentales, diferente de efectividad o eficacia retenida en la práctica clínica real) muestran la modificación que puede atribuirse al fármaco del riesgo relativo (RR) para un evento. Cuanto menos frecuente sea el evento mayor será el impacto de una modificación, incluso pequeña.

Consideremos un ejemplo: un hipolipemiente X disminuye el RR de angina de pecho en determinada población en un 40 % (cifra atractiva); este cálculo procede de una incidencia de angina, en cada año del período de observación, de 12 personas (sobre 1000) en el grupo tratado y de 20 personas (sobre 1000) en el grupo no tratado. El riesgo absoluto (RA) anual de angina en el primer grupo fue del 1,2 % y en el segundo grupo del 2 %; es decir, la reducción del RA debida al fármaco fue del 0,8 % anual (cifra un tanto disuasoria). Si consideramos el número de personas que fue necesario tratar durante cada año para evitar un episodio de angina de pecho resulta 125 (cifra desmoralizante).

Por otra parte, es posible manipular las escalas de medida y las representaciones gráficas, las referencias bibliográficas escogidas, las comparaciones con otros fármacos (particularmente tóxicos o ineficaces), etc. Además un defecto metodológico frecuente consiste en aventurar conclusiones que no se deducen de los datos presentados y que caen en el terreno de la especulación. Quizá en la confianza de que la argumentación lógica no es un fuerte de la formación médica...

e) Redacción de los trabajos

La redacción de los trabajos (de los originales que se envían a las revistas) puede poner otro granito de arena en la montaña del sesgo. Un abogado convincente o un político persuasivo pueden conseguir lo imposible sobre un jurado o sobre los electores. No hay ninguna razón para dudar del poder del lenguaje entre el colectivo médico.

f) Envío para publicación

Existe finalmente la posibilidad de remitir (o no) el estudio para publicación (es previsible que una compañía farmacéutica prefiera no publicar estudios que no le son favorables). También suele admitirse que la probabilidad de publicación, decisión que en última instancia reside en los revisores y editores de las revistas científicas, es mayor para estudios en que la hipótesis de trabajo queda probada (resultado positivo) que para estudios en los que la hipótesis no llega a probarse (resultado negativo). Este sesgo de publicación parece satisfacer a todos los implicados: al promotor del estudio, a los autores y a los editores. Hay una extensa bibliografía a este respecto (13-17).

Véase a continuación un párrafo muy ilustrativo, tomado de Joan-Ramon Laporte, jefe de Servicio de Farmacología Clínica del Hospital Vall d'Hebron y catedrático de Farmacología Clínica y Terapéutica de la Universidad Autónoma de Barcelona (11):

"Es bien sabido que muchos ensayos terminados no llegan a publicarse. Esto es más frecuente cuando el resultado del ensayo es "negativo", es decir, cuando no se demuestran diferencias significativas entre los grupos comparados o bien cuando es desfavorable a un nuevo fármaco del patrocinador. En estos casos, el investigador y el patrocinador (generalmente una compañía farmacéutica) suelen tener menos interés en preparar un artículo para publicar. Por otra parte, los directores de revistas médicas (periodistas al fin y al cabo) tienen más tendencia a rechazar su publicación, porque los resultados "negativos" no suelen ser noticia. También se ha comprobado que los ensayos clínicos en los que no se hallan diferencias tardan más tiempo en ser publicados. Por estos motivos, los metaanálisis que sólo incluyen los ensayos clínicos publicados sobre la cuestión objeto de estudio tienden a dar un resultado sesgado.

También puede ocurrir que un mismo ensayo haya sido publicado más de una vez, en formas aparentemente diferentes; la publicación duplicada también puede introducir un sesgo, que favorece la tendencia de los resultados de los ensayos que han sido objeto de publicación duplicada. Además, se ha comprobado que en una proporción de metaanálisis se ignoran los ensayos clínicos publicados en idiomas distintos del inglés y se ha visto que la proporción de ensayos "negativos" es mayor en lenguas no inglesas. Dada su naturaleza, es muy difícil impedir el sesgo de publicación, o por lo menos hacerse una idea de su magnitud".

Sin embargo, EC estadísticamente potentes en los que una hipótesis antes admitida por estudios más limitados (observacionales, pequeños, incorrectos en su planteamiento) queda inequívocamente rechazada suelen tener una gran transcendencia clínica. Por ejemplo, muy recientemente ha quedado demostrado que la terapia hormonal sustitutiva en mujeres sanas post-menopáusicas no ofrece una buena relación riesgo-beneficio entre una dudosa reducción de la osteoporosis o el riesgo cardiovascular frente a la aparición de tumores agresivos de mama (18,19). El resultado es que la terapia hormonal sustitutiva se encuentra en entredicho en este momento tras años de asunción de sus (no demostrados) beneficios. No es necesario señalar que estos estudios se deben a investigadores no financiados por la industria (Institutos Nacionales de la Salud de EEUU -JAMA- y Unidad de Investigación Epidemiológica del Cáncer del Reino Unido -Lancet-).

En conjunto, los estudios independientes que han examinado la "difícil relación" entre la industria y la investigación médica concluyen que existe un sesgo sistemático favorable a los fármacos cuando los EC están patrocinados por los laboratorios (20-26).

3.- Propuesta de delimitación de competencias entre investigadores y promotores de los ensayos clínicos

3.1. La autoría del diseño, el análisis de los resultados y la redacción de los informes de los EC debe de correr a cargo de los investigadores. Algunas revistas piden a éstos una declaración explícita de que son responsables y asumen las conclusiones derivadas del estudio.

3.2. En los artículos deben constar claramente las fuentes de financiación de los EC. También debe constar cualquier posible "conflicto de intereses" entre autores, revisores, editores y la industria farmacéutica. Particularmente si alguno de los autores forma parte de la plantilla de una empresa farmacéutica, o si autores-revisores-editores tienen algún vínculo económico o familiar con la empresa.

3.3. Deberían publicarse los EC con resultados no favorables a la sustancia examinada (si es que llegan a realizarse). Los autores son responsables de su envío a las revistas, y los expertos y los editores responsables de evitar el rechazo de estos trabajos –a veces poco espectaculares, a veces demoledores- por el simple motivo de sus resultados.

3.4. Cualquier efecto secundario inesperado o particularmente frecuente detectado post-comercialización de un fármaco (y a tal efecto se realizan los estudios sobre seguridad) debe de ser notificado y publicado.

3.5. El laboratorio farmacéutico tiene derecho a que se le asegure la propiedad de la patente del fármaco y que ésta se mantenga por un tiempo razonable a efectos de amortizar la inversión realizada y de obtener ganancias.

3.6. El laboratorio farmacéutico debería asumir que una pequeña parte de sus medicamentos investigados constituirán novedades terapéuticas excepcionales o muy valiosas, otra parte tendrá alguna ventaja intermedia o menor respecto a fármacos similares, y que otra no despreciable no aportará ningún plus al arsenal terapéutico ya existente.

3.7. Un código ético consensuado que regule la relación entre la industria y los investigadores en lo que a los EC se refiere podría despejar dudas y celos. Una comisión de arbitraje y seguimiento podría mantener el código operativo. Probablemente el Sistema Público de Salud debería formar parte de la comisión. El punto de partida podrían ser los "Principios de Buena Práctica Clínica", recogidos por el Real Decreto de 1993 sobre EC con medicamentos (5).

4.- Las revistas médicas y la industria farmacéutica

Los EC de envergadura (amplios, caros) son apetecidos por las revistas para su publicación: los médicos de todo el mundo tendrán interés en leerlos (y se suscribirán a la revista), se generarán ingresos por publicidad (a mayor difusión mayor oferta de anunciantes), y las empresas farmacéuticas comprarán gran cantidad de separatas de sus EC (para distribuir las entre los médicos). Además los laboratorios pueden financiar directamente algunos suplementos monográficos de las revistas. Examinemos algunos de estos aspectos.

4.1. La publicidad en las revistas médicas

Muchas revistas prestigiosas, según explicitan los editores del British Medical Journal (9), no rechazan ningún anuncio de la industria farmacéutica, ni modifican los contenidos, de acuerdo con los siguientes argumentos:

- Al menos las leyes europeas controlan las afirmaciones que pueden hacerse en los anuncios. Las empresas se controlan unas a otras para conseguir que estas leyes se cumplan.

- Los lectores pasan por alto la publicidad (aunque esta afirmación no encaja con las pruebas de que la publicidad cambia las recetas) (27).

- Para los editores tiene más sentido concentrar los esfuerzos en mejorar las páginas editoriales, y no la publicidad.

- Los editores animan a los lectores a criticar también los anuncios (al igual que se critican los artículos y los editoriales).

- Aun cuando reconocen que la publicidad es a menudo engañosa, también consideran que los ingresos generados por la publicidad les proporcionan independencia.

- Por otra parte, los anunciantes son muchos y sus intereses contrapuestos a los de la competencia, lo cual permite un cierto grado de equilibrio.

- Finalmente, los editores de las revistas saben que si a los lectores se les da a escoger entre pagar una revista sin publicidad o recibir gratuitamente una revista con publicidad, casi todos optarán por la última.

4.2. Editoriales favorables a las empresas farmacéuticas

Los anunciantes prefieren un editorial favorable antes que un anuncio, porque saben que el efecto sobre la prescripción es mucho mayor. Con frecuencia utilizan las dos estrategias e insertan publicidad, previo pago, en números que contienen editoriales favorables. El extremo menos honesto consistiría en "comprar" mucho espacio para los anuncios a cambio de asegurarse el "visto bueno" de la revista hacia cierto fármaco.

4.3. Financiación de suplementos

Las grandes revistas semanales (Lancet, New England Journal of Medicine, British Medical Journal) no publican suplementos, pero muchas revistas especializadas de periodicidad mensual sí lo hacen. Algunas llegan al punto de publicar uno por número ordinario, y esto puede resultar muy lucrativo. Cuanto menor sea la calidad científica del suplemento y más favorable para la empresa que lo financia, mayores serán las ganancias para la revista (y supuestamente para la empresa). Si la revista somete a revisión externa cada estudio y acepta sólo los que sean originales y pasen la revisión, los ingresos por este concepto serán menores. Algunos autores han demostrado que

los artículos publicados en los suplementos son de peor calidad que los publicados en la revista principal (28,29).

4.4. Compra masiva de separatas

Algunos laboratorios pueden comprar más de 1 millón de dólares en separatas de un único artículo, y el margen de beneficios para la editorial de la revista es enorme (9). Estas separatas se utilizan para la promoción de los fármacos y el nombre (y el prestigio) de la revista es una parte vital de la publicidad.

En un cierto sentido, la industria farmacéutica "compra" todas las revistas, o al menos, las usa hábilmente. La industria domina la asistencia sanitaria, y la mayoría de los médicos han sido agasajados por ella (mediante prácticas que se considerarían punibles trasladadas al ámbito de la docencia o la justicia). No es sorprendente que también las revistas médicas estén muy influenciadas por la industria. Unas relaciones menos turbias y más regladas resultarían beneficiosas incluso para los laboratorios farmacéuticos, que se ahorrarían sustanciales montantes económicos.

5.- Resumen final y conclusión

Imaginemos un escenario absolutamente radical: la industria farmacéutica no financia ningún ensayo clínico. La gran mayoría de los ensayos no llegarían a realizarse. Puesto que la "Medicina basada en la Evidencia" (corriente imperante en la práctica clínica actual) exige la demostración de los beneficios de cualquier arma terapéutica para recomendar su aplicación en vez de otras alternativas, un buen número de fármacos (algunos sin duda innovadores y valiosos) no llegarían a utilizarse, o no con la amplitud de su máximo beneficio sobre la salud de la población. Ello condicionaría un perjuicio para los pacientes y la ruina de la industria (lo que repercutiría en la investigación de nuevos principios activos).

No parece que éste sea un escenario ideal, por lo que la tentación de "criminalizar" sin más a las empresas farmacéuticas debe de ser rechazada. Tampoco debemos olvidar que médicos clínicos, investigadores y revistas científicas obtienen beneficios de la industria, algunos completamente legítimos (aumento de conocimientos o de fármacos a disposición), y otros no tanto.

Sin embargo, la respuesta a la pregunta con la que se iniciaba este trabajo: "¿Son fiables los resultados de los ensayos clínicos promovidos por la industria farmacéutica?" (un gran número, tanto en España como en otros países, según consta en el apartado 1) sigue siendo negativa: existe un peligro real de sesgo en este tipo de investigación, y el peligro se sustantiva con frecuencia. En el apartado 2 se han descrito los distintos contornos que puede adquirir el sesgo en la investigación y en el

apartado 4 se han revisado algunas formas de influencia (no benéfica) de las empresas farmacéuticas en los editores de las revistas especializadas.

Por supuesto la falta de fiabilidad de estos EC puede conjurarse o reducirse, por ejemplo ateniéndose a ciertas "reglas de juego", como las propuestas en el apartado 3 de este trabajo. Y, en todo caso, el efecto de la falta de fiabilidad de cualquier EC (por el sesgo derivado de la financiación por las empresas farmacéuticas o por defectos metodológicos a los que los estudios independientes no son inmunes) puede ser combatido mediante una lectura crítica de los artículos médicos (EC, editoriales), y de la publicidad farmacéutica, lo cual permitirá al lector competente mantener un escepticismo saludable.

Bibliografía

1. Mathieu MP. Parexel's pharmaceutical R&D statistical sourcebook, 1998 edition. Waltham, Mass: Parexel International Corporation, 1999.
2. Guerrero P. Revistas médicas y conflicto de intereses con la industria farmacéutica. Rev Neurol 2004;38:1-2.
3. Pita Fernández S. Estudios experimentales en la práctica clínica. Investigación terapéutica. Ensayos clínicos. En: Gómez de la Cámara A, ed. Manual de Medicina Basada en la Evidencia. Elementos para su desarrollo y aplicación en Atención Primaria. Madrid: Jarpyo Editores; 1998: p. 147-63 (Actualizado 28/02/01 para <http://www.fisterra.com>, Metodología de la Investigación).
4. Evidence-Based Medicine Working Group. Evidence Based Medicine. A new approach to teaching the practice of medicine. JAMA 1992;268:2420-5.
5. Real Decreto 561/1993, de 16 de abril, por el que se establecen los requisitos para la realización de Ensayos clínicos con Medicamentos (Boletín Oficial del Estado de 13 de mayo de 1993).
6. Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los Ensayos clínicos con Medicamentos (BOE de 7 de febrero de 2004).
7. Camí J, Suñen E, Carbó JM, Coma L. Producción científica española en Biomedicina y Ciencias de la Salud (1994-2000). Informe del Instituto de Salud Carlos III-Fondo de Investigación Sanitaria [consultado 03/08/06]. Disponible en: <http://www.prbb.org/BAC/main.htm>
8. La industria farmacéutica, líder en I+D [consultado 03/08/06]. Disponible en: <http://www.farmaindustria.es>
9. Smith R. Revistas especializadas y empresas farmacéuticas: una alianza incómoda. Rev Neurol 2004;38:3-6.
10. Davidoff F, DeAngelis CD, Drazen JM, Hoey J, Hojgaard L, Horton R, et al. Sponsorship, authorship and accountability. N Engl J Med 2001;345:825-7.
11. Laporte JR. Principios básicos de investigación clínica, 2ª ed. Barcelona, Instituto Catalán de Farmacología, 2002 [consultado 03/08/06]. Disponible en: <http://www.icf.uab.es/lilibre/lilibre.htm>
12. CASPe (Critical Appraisal Skills Programme –Programa de habilidades en lectura crítica- en España) [consultado 03/09/06]. Disponible en: <http://www.redcaspe.org>
13. Thornton A, Lee P. Publication bias in meta-analysis: its causes and consequences. J Clin Epidemiol 2000;53:207-16.
14. Boissel JP, Blanchard J, Panak E, Peyrieux JC, Sacks S. Considerations for the

meta-analysis of randomised clinical trials. Summary of a panel discussion. *Contr Clin Trials* 1989;10:254-81.

15. Dickersin K, Min YI, Meinert CL. Factors influencing publication of research results. Follow-up of applications submitted to two institutional review boards. *JAMA* 1992;267:374-8.

16. Easterbrook P, Berlin JA, Gopalan R, Matthews DR. Publication bias in clinical research. *Lancet* 1991;337:867-72.

17. Felson DT. Bias in meta-analytic research. *J Clin Epidemiol* 1992;45:885-92.

18. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risk and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. *JAMA* 2002;288:321-33.

19. Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003;362:419-27.

20. Lexchin J, Bero LA, Djulbegovic B, Clark O. Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: systematic review. *BMJ* 2003;326:1167-70.

21. Melander H, Ahlqvist-Rastad J, Meijer G, Beermann B. Evidence b(i)ased medicine—selective reporting from studies sponsored by pharmaceutical industry: review of studies in new drug applications. *BMJ* 2003;326:1171-3.

22. Blumenthal D. Academic-Industrial relationships in the life sciences. *N Engl J Med* 2003;349:2452-9.

23. Krzyzanowska MK, Pintilie M, Tannock IF. Factors associated with failure to publish large randomized trials presented at an Oncology Meeting. *JAMA* 2003;290:495-501.

24. Gross CP, Gupta AR, Krumholz HM. Disclosure of financial competing interests in randomised controlled trials: cross sectional review. *BMJ* 2003;326:526-7.

25. Abraham J. Making regulation responsive to commercial interests: streamlining drug industry watchdogs. *BMJ* 2002;325:1164-8.

26. Schulman KA, Seils DM, Timbie JW, Sugarman J, Dame LA, Weinfurt KP, et al. A national survey of provisions in clinical trial agreements between medical schools and industry sponsors. *N Engl J Med* 2002;347:1335-41.

27. 't Jong GW, Stricker BHCh, Sturkenboom MCJM. Marketing in the lay media and prescriptions of terbinafine in primary care: Dutch cohort study. *BMJ* 2004;328:931

28. Rochon PA, Gurwitz JH, Cheung M, Hayes JA, Chalmers TC. Evaluating the quality of articles published in journal supplements compared with the quality of those published in the parent journal. *JAMA* 1994;272:108-13.

29. Cho MK, Bero LA. The quality of drug studies published in symposium proceedings. *Ann Intern Med* 1996;134:485-9.