

¿Deberían las revistas médicas dejar de publicar ensayos clínicos financiados por la industria?

Should medical journals stop publishing clinical trials funded by the industry?

El debate que se reproduce a continuación fue recogido en la revista British Medical Journal (BMJ) en el mes de enero de 2014 (BMJ. 2014; 348:g171 doi: 10.1136/bmj.g171). Su título original fue "Should journals stop publishing research funded by the drug industry?" Aborda un espinoso asunto directamente relacionado con la información que debe o no ser acogida en las revistas médicas. Los polemistas son unos muy reconocidos expertos tanto en materia de investigación como editorial. *Richard Smith*, exeditor de BMJ durante dos décadas, y *Peter Gøtzsche*, insigne salubrista danés y líder del Nordic Cochrane Center en Copenhague, responden afirmativamente a la pregunta; sostienen que la investigación financiada por la industria farmacológica es totalmente engañosa en la medida que se orienta a publicitar sus ventas. *Trish Groves*, actual editor de BMJ, responde negativamente; afirma que la producción científica financiada por la industria del medicamento no puede ser tratada del mismo modo que se maneja la que procede de las firmas tabacaleras y que se están tomando medidas para aumentar la integridad de los trabajos que cuentan con el apoyo de las transnacionales del medicamento. Unos y otros fundamentan sus posiciones.

La *Revista cubana de Información en Ciencias de la Salud* ofrece a sus lectores, con la debida autorización de los autores y de la propia revista, una versión en castellano de este debate. La traducción corresponde al español *Abel Novoa Jurado*, presidente de "Nogracias", una organización civil independiente que brega por la transparencia, la integridad y la equidad en las políticas de salud, la asistencia sanitaria y la investigación biomédica. Agradecemos a *Novoa Jurado* que haya aceptado colaborar con nuestra revista.

COMITÉ EDITORIAL DE LA REVISTA CUBANA DE INFORMACIÓN EN CIENCIAS DE LA SALUD

SMITH AND GÖTZSCHE: SÍ

"El Grupo BMJ y sus revistas han dejado de publicar la investigación financiada por la industria del tabaco por dos razones principales: la investigación está corrompida y su objetivo exclusivo es avanzar en sus objetivos comerciales independientemente del daño que puedan generar.¹ Estos mismos argumentos se aplican con más fuerza a la investigación financiada por la industria farmacéutica y creemos que existen mejores formas de comunicar los resultados de los ensayos clínicos para garantizar la seguridad de los pacientes.

Los medicamentos recetados son la tercera causa de muerte en parte debido a los sesgos de la evidencia publicada en las revistas. Sabemos desde hace tiempo que los ensayos clínicos financiados por la industria farmacéutica tienen resultados favorables a la compañía financiadora con más frecuencia que los financiados con fondos públicos.² La razón es obvia. La diferencia entre un análisis honesto y otro menos honesto de los datos del ensayo puede suponer miles de millones de dólares; los ensayos fraudulentos con algunos inhibidores de la ciclooxigenasa-2 para la artritis o con inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina para la depresión, son buenos ejemplos de esto.³⁻⁵

EN LA INDUSTRIA NO SE PUEDE CONFIAR

Hay muchas maneras ingeniosas de manipular la investigación por parte de la industria⁶ y dos libros recientemente publicados dan docenas de ejemplos.^{3,7} Sesgos en la codificación de eventos adversos pueden distorsionar los resultados sin dejar ningún rastro de lo que ha sucedido, ya que las compañías no permiten el acceso a los datos originales de los ensayos. Tres grandes estudios sobre Prasugrel, Rosiglitazona y Ticagrelor a cargo de *Daiichi Sankyo* y *Eli Lilly*, *GlaxoSmithKline* y *AstraZeneca*, respectivamente, todos publicados en el *New England Journal of Medicine*, estaban seriamente sesgados.⁸ La selección sesgada por el patrocinador de los "casos dudosos" afectados por eventos adversos corrompe la evidencia.³ Más burda es la publicación exclusiva que hacen las empresas de los ensayos favorables y la ocultación de los datos de las investigaciones que no dan los resultados que desean. La mitad de los ensayos realizados no son nunca publicados.⁹

En contraste con las investigaciones financiadas por la industria del tabaco, que son poco frecuentes, dos terceras partes de los ensayos clínicos publicados en las principales revistas, tales como *Lancet* o *New England*, son financiados por la industria de medicamentos.¹⁰ Además, las empresas utilizan escritores fantasma para promover ensayos deficientes en las revistas secundarias y publicar las revisiones en las revistas más importantes. Estos trabajos, al igual que las publicaciones originales, a menudo llevan la firma de líderes de opinión para dar más credibilidad a los artículos.³⁻¹¹ Esta práctica entraña un claro fraude científico.¹²

La visión alterada que reciben los lectores acerca de los beneficios de los medicamentos es un poderoso incentivo para su utilización. Las compañías compran separatas de los estudios publicados, utilizando la marca de la revista para promover sus medicamentos.^{3,13} Las revistas, a su vez, obtienen grandes beneficios de estas ventas y generan así un gigantesco conflicto de interés.^{3,10,14,15}

Lamentablemente, hay muchos ejemplos de compañías farmacéuticas que mejoran su negocio a la vez que causan daño a los pacientes con medicamentos que promocionan en artículos científicos. *Pfizer* fue objeto de una multa de \$ 430 millones de dólares por la promoción de la Gabapentina (*Neurontin*) para usos no aprobados.³ El medicamento había sido admitido solo para la epilepsia resistente al tratamiento, pero fue objeto de 48 usos no incluidos en la autorización oficial. *Kay*

Dickersin, director del Centro Cochrane, EE.UU., analizó los estudios a los que se acudió para promover la utilización de la Gabapentina para la migraña, el trastorno bipolar o el dolor y encontró un conjunto de sesgos tan importantes que suponen una estafa a la comunidad biomédica mediante la supresión de la verdad científica sobre la eficacia del neurontin".¹⁶ Pfizer fue condenado por crimen organizado y conspiración.³

Científicos de Merck ya sabían en 1996 que el Rofecoxib (Vioxx) podía causar trombosis, pero la compañía publicó numerosos estudios sesgados para promover su utilización y omitió los casos de infarto en los pacientes que tomaban el medicamento.^{3,4} En general, la deshonestidad acerca de los antiinflamatorios no esteroideos es generalizada y ha supuesto cientos de miles de muertes, incluso de pacientes que no los necesitaban.³

Otro ejemplo dramático son los nuevos antipsicóticos. Muchos crímenes recientes de la industria tienen que ver con la promoción de su utilización fuera de lo admitido que consiguió que fueran los medicamentos más vendidos en EE.UU. en el 2009. Sin embargo, son tan peligrosos que solo uno de ellos, la Olanzapina (Zyprexa), ha causado más de 200 000 muertes.³

UN NUEVO MODELO

Afortunadamente, las revistas ya no son necesarias para comunicar los resultados de los ensayos a los médicos; hay maneras mucho mejores y sin barreras de pago.¹⁷ La investigación debería comenzar con una revisión sistemática de los trabajos anteriores que permita valorar si es realmente necesario realizar un nuevo ensayo clínico o si hacer tal estudio no tendría otra finalidad que la de promover el fármaco. La revisión se publicaría en la web para que cualquiera pudiera hacer comentarios: el control de muchos es mejor que el escrutinio de pocos. Si se demuestra que un nuevo ensayo es necesario, el protocolo de investigación también debería ser publicado con tiempo para que pudiera ser comentado. El plan estadístico no se publicaría después de que el promotor hubiera evaluado los datos privadamente como ahora,³ sino que sería publicado con el protocolo antes de incluir al primer paciente; una vez concluido el ensayo, los datos anonimizados serían puestos a disposición de la comunidad científica para analizarlos. Es una terrible equivocación consentir que las compañías farmacéuticas puedan ser propietarias de los datos del ensayo. De acuerdo con el Defensor del Pueblo Europeo y otros expertos, los datos pertenecen a todos nosotros, sobre todo a los pacientes que han corrido riesgos para generarlos.

El papel de las revistas sería publicar los resultados de las revisiones sistemáticas y los análisis contrastados de los datos del ensayo por parte de grupos independientes; así todo el mundo sería capaz de ver cada parte de las evidencias. Las revistas podrían liberarse de la influencia de la industria como ha hecho la revista francesa *Prescrire*.

El objetivo: que los medicamentos dejen de ser la tercera causa de muerte tras las enfermedades cardiovasculares y el cáncer.³

TRISH GROVES: NO

Varias revistas del Grupo BMJ, incluyendo el *British Medical Journal*, recientemente han prohibido la presentación de investigaciones financiadas parcial o totalmente

por la industria del tabaco.¹⁸ Esto llevó a *Christopher Proctor*, director científico oficial de la *British American Tobacco*, a acusarnos de ser anticientíficos y de falta de confianza en nuestras propias revisiones por pares.¹⁹ *Richard Smith*, quien fuera editor de la revista *BMJ*, y que previamente estuvo en contra de una prohibición de este tipo, comentó: "Con los mismos argumentos se debería detener la publicación de la investigación financiada por la industria farmacéutica. ¿Por qué no?"²⁰ He aquí por qué no.

La industria del tabaco y la de los medicamentos, más allá del hecho de que ambas quieren ganar dinero, tienen objetivos muy diferentes. La industria farmacéutica fabrica y vende productos destinados a mejorar la salud. Las revistas médicas tienen como objetivo publicar investigaciones cuyo objetivo es mejorar la salud. Esto es algo bueno. La industria del tabaco, en cambio, fabrica y vende productos que dañan la salud. Como *Gro Harlem Brundtland* señaló en 1999, cuando era directora general de la Organización Mundial de la Salud, "Es raro -si no imposible- encontrar en las actuaciones de la industria del tabaco acciones que no hayan sembrado su camino de muerte y destrucción; acciones programadas cuidadosamente. Un cigarrillo es el único producto de consumo que cuando se usa mata a su consumidor".²¹ Cualquiera que sea nuestra preocupación acerca de la industria farmacéutica y la seguridad de los medicamentos, es difícil sostener tal acusación en el caso de esta última.

LOS DATOS DISPONIBLES SE PUEDEN MEJORAR

Hay, por supuesto, muchas preocupaciones acerca de la investigación financiada por la industria de los medicamentos. Solo 1 de cada 10 medicamentos recientemente aprobados beneficia sustancialmente a los pacientes,²² sobre todo porque los intereses de los pacientes son, demasiado a menudo, excluidos en la identificación de lagunas en el tratamiento y en el establecimiento de las preguntas de investigación.²³ *Garattini* y *Chalmers* argumentan que los gobiernos deben trabajar para mejorar la pertinencia y el rendimiento de la investigación de medicamentos y para rentabilizar las sustanciales cantidades de dinero público con las que apoyan a la industria farmacéutica.²³ Proponen cuatro estrategias: la participación de los pacientes en la conformación de la agenda de investigación, hacer de la transparencia en la evaluación de los medicamentos un requerimiento legal, exigir y dotar de recursos la evaluación independiente de medicamentos (por parte de los institutos nacionales de la salud y las agencias nacionales de medicamentos) y exigir pruebas de su valor añadido para todos los nuevos medicamentos. Más apertura podría ayudar a cambiar tanto la imagen como el desempeño de la industria farmacéutica, y tal vez los gobiernos, en contraprestación, podrían extender el tiempo de las patentes.

¿Cuánto podemos confiar en las evidencias que respaldan a los medicamentos más utilizados en la actualidad? Es difícil de decir, dado el legado lamentable del generalizado no registro prospectivo de los ensayos, su frecuente no publicación o su publicación sesgada.²⁴ Gran parte de estos sesgos se debe a los investigadores que dirigieron los ensayos.²⁵ Las numerosas exigencias actuales para el registro de ensayos prospectivos que garanticen la notificación de todos los datos, y acceso, a nivel de pacientes, de los resultados acerca de los beneficios y perjuicios de las intervenciones, como se pide en la campaña *AllTrials*,²⁶ se deben aplicar tanto a los investigadores como a la industria. Además, las nuevas normas sobre transparencia deben ser aplicadas retrospectivamente: los estupendos planes para proporcionar acceso a los datos sobre los nuevos medicamentos no son suficientes.

Es por eso que el *BMJ* está dispuesto a publicar documentos dentro de la iniciativa *RIAT* (Restauración de Ensayos Invisibles y Abandonados) a través de la cual

académicos o científicos que conozcan ensayos no publicados pueden hacerlo aunque los investigadores originales no lo quieran hacer.²⁷ También damos la bienvenida a ensayos "negativos" que no encuentran evidencia de beneficio, siempre y cuando sus preguntas de investigación sean importantes y sus métodos robustos; y estamos particularmente interesados en trabajos de efectividad comparativa. Ambos tipos de estudios pueden ser mucho más útiles para la práctica clínica que los ensayos controlados con placebo que los reguladores demandan. Nosotros tenemos muchas políticas destinadas a maximizar la transparencia ética y científica de los artículos sobre ensayos con medicamentos. El BMJ considera los ensayos patrocinados solo si hacen accesibles los datos anonimizados de los pacientes.²⁸ Esta política se aplica a cualquier artículo de investigación que informe de los resultados finales de un ensayo controlado aleatorio de uno o más medicamentos o acerca de dispositivos médicos, hayan sido o no financiados por la industria.

ADOPTAR UNA POSTURA

¿No podríamos haber llegado mediante el endurecimiento de nuestras políticas a buenos resultados con los trabajos financiados por la industria del tabaco en lugar de prohibir su publicación? Sí, podríamos. Pero hemos decidido que la probabilidad de causar daños por la publicación de estudios financiados por la industria del tabaco superaba con creces los posibles beneficios de la publicación. Y, mientras no podamos confiar plenamente en el mundo académico o en los gobiernos para realizar todos los ensayos de medicamentos importantes que la industria farmacéutica no va a hacer (y que tal vez no debería hacer)²³ estaremos encantados de publicar los estudios de alta calidad financiados por la industria sin abandonar nuestra campaña para conseguir mayores relevancias y transparencia de la investigación clínica.

¿Es esta toda la historia? ¿O estamos aplicando rigor ético sólo a las publicaciones financiadas por la industria del tabaco? Para algunos, así es. ¿Somos editores temerosos de perder nuestros ingresos provenientes de la publicidad y las reimpressiones financiadas por la industria farmacéutica? No, esa no es la razón. Como expresó *Fiona Godlee*, editora en jefe del BMJ, en su respuesta al reto de *Richard Smith* "Si estos esfuerzos no traen rápidos y radicales cambios en la manera en que la industria desarrolla ensayos financiados, el BMJ bien puede decidir dejar de publicarlos. Hasta qué punto un editor puede sobrevivir a tal decisión es una pregunta a la que quizá yo tenga que contestar".^{29,30}

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Godlee F, Malone R, Timmis A, Otto C, Bush A, Pavord I, et al. Journal policy on research funded by the tobacco industry. *BMJ*. 2013;347:5193.
2. Lundh A, Sismondo S, Lexchin J, Busuioac OA, Bero L. Industry sponsorship and research outcome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;12:MR000033.
3. Gøtzsche PC. *Deadly medicines and organised crime: how big pharma has corrupted health care*. Radcliffe, 2013.
4. Krumholz HM, Ross JS, Presler AH, Egilman DS. What have we learnt from Vioxx? *BMJ*. 2007;334:120-3.

5. Healy D. Let them eat Prozac. New York University Press, 2004.
6. Sackett DL, Oxman AD. HARLOT plc: an amalgamation of the world's two oldest professions. *BMJ*. 2003;327:1442-5.
7. Goldacre B. Bad pharma. How medicine is broken, and how we can fix it. London: Fourth Estate, 2012.
8. Serebruany VL, Atar D. Viewpoint: central adjudication of myocardial infarction in outcome-driven clinical trials: common patterns in TRITON, RECORD, and PLATO? *Thromb Haemost*. 2012;108:412-4.
9. Scherer RW, Langenberg P, von Elm E. Full publication of results initially presented in abstracts. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;2:MR000005.
10. Buchkowsky SS, Jewesson PJ. Industry sponsorship and authorship of clinical trials over 20 years. *Ann Pharmacother*. 2004;38:579-85.
11. Wislar JS, Flanagin A, Fontanarosa PB, DeAngelis CD. Honorary and ghost authorship in high impact biomedical journals: a cross sectional survey. *BMJ*. 2011;343:6128.
12. Stern S, Lemmens T. Legal remedies for medical ghostwriting: Imposing fraud liability on guest authors of ghostwritten articles. *Medical Writing*. 2013;22(4):264-71.
13. Handel AE, Patel SV, Pakpoor J, Ebers GC, Goldacre B, Ramagopalan SV. High reprint orders in medical journals and pharmaceutical industry funding: case-control study. *BMJ*. 2012;344:421.
14. Smith R. The trouble with medical journals. Royal Society of Medicine, 2006.
15. Smith R. Time to open up the finances of medical journals [electronic response to: Handel et al. High reprint orders in medical journals and pharmaceutical industry funding: case-control study]. *BMJ*. 2012 [citado 12 de agosto de 2014]. Disponible en: www.bmj.com/content/344/bmj.e4212/rr/592345
16. Dickersin K. Reporting and other biases in studies of Neurontin for migraine, psychiatric/bipolar disorders, nociceptive pain, and neuropathic pain. 2008 [citado 12 de agosto de 2014]. Disponible en: www.pharmalot.com/wp-content/uploads/2008/10/neurontin-dickersin-2.pdf
17. Smith R, Roberts I. Patient safety requires a new way to publish clinical trials. *PLoS Clin Trials*. 2006;1:6.
18. Godlee F, Malone R, Timmis A, Otto C, Bush A, Pavord I, et al. Journal policy on research funded by the tobacco industry. *BMJ*. 2013;347:5193.
19. Proctor CJ. Journal policy on research funded by the tobacco industry. *BMJ*. 2013 [citado 12 de agosto de 2014]. Disponible en: www.bmj.com/content/347/bmj.f5193/rr/674388
20. Smith R. The same arguments mean that journals should stop publishing research funded by the pharmaceutical industry. *BMJ*. 2013 [citado 12 de agosto de 2014]. Disponible en: www.bmj.com/content/347/bmj.f5193/rr/668130

21. Bruntland GH. Director-general's address to WHO international conference on tobacco and health. Kobe, Japan, 1999 [citado 12 de agosto de 2014]. Disponible en: www.who.int/director-general/speeches/1999/english/19991115_kobe.html
22. Van Luijn J, Gribnau F, Leufkens HGM. Superior efficacy of new medicines? *Eur J Clin Pharmacol*. 2010;66:445-8.
23. Garattini S, Chalmers I. Patients and the public deserve big changes in evaluation of drugs. *BMJ*. 2009;338:1025.
24. McGauran N, Wieseler B, Kreis J, Schüller Y-B, Kölsch H, Kaiser T. Reporting bias in medical research-a narrative review. *Trials*. 2010;11:37.
25. Chalmers I, Glasziou P, Godlee F. All trials must be registered and the results published. *BMJ*. 2013;346:105.
26. All Trials. All trials registered. All results reported. 2013 [citado 12 de agosto de 2014]. Disponible en: www.alltrials.net/wp-content/uploads/2013/09/What-does-all-trials-registered-and-reported-mean.pdf
27. Doshi P, Dickersin K, Healy D, Vedula SS, Jefferson T. Restoring invisible and abandoned trials: a call for people to publish the findings. *BMJ*. 2013;346:2865.
28. Godlee F, Groves T. The new BMJ policy on sharing data from drug and device trials. *BMJ*. 2012;345:7888.
29. Godlee F. Journal policy on research funded by the tobacco industry. *BMJ*. 2013 [citado 12 de agosto de 2013]. Disponible en: www.bmj.com/content/347/bmj.f5193/rr/671904
30. Godlee F. Journal policy on research funded by the tobacco industry. *BMJ*. 2014 [citado 14 de enero de 2014]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.g171>