



Sociedad Argentina de Medicina Farmacéutica

Volumen 1, Número 5, Abril 2005



México

Expertos Invitados

LOS QUE TIENEN EL ORO HACEN LAS REGLAS: AUSPICIOS Y RESULTADOS EN LA INVESTIGACION MEDICA



Columnista Experto de SIIC
Dr. Joel Lexchin

Associate Professor. Specialization field: Health policy. Toronto, Canadá

El año pasado, tres colegas y yo publicamos una revisión sistemática en British Medical Journal, en la cual examinábamos la influencia que la fuente de recursos económicos tiene sobre los trabajos de investigación en fármacos.¹ Reunimos un total de 26 artículos que comunicaban resultados sobre este interrogante: seis examinaban los efectos sobre la publicación, cinco consideraban los resultados de los estudios farmacoeconómicos y 16 analizaban los resultados de los ensayos clínicos. Encontramos evidencia de un sesgo sistemático cuando los trabajos de investigación estaban auspiciados por compañías farmacéuticas. La investigación financiada de esta manera, en general fue menos probable que se publicara o presentara en comparación con aquella solventada por otras fuentes, y cuando se publicó, fue con retraso, en comparación con las publicaciones financiadas por fuentes diferentes. Asimismo, los trabajos de investigación auspiciados por compañías farmacéuticas fue más probable que aparecieran en las obras publicadas en los simposios, cuyos estándares son menores, en comparación con los no patrocinados por la industria farmacéutica. Los estudios farmacoeconómicos solventados por la industria farmacéutica, estuvieron más inclinados a comunicar resultados que favorecían el producto del auspiciante, a diferencia de los estudios financiados por otras fuentes.

Pudimos combinar los resultados de 15 estudios diferentes (18 comparaciones diferentes entre los trabajos de investigación financiados y los no financiados por la industria), mediante técnicas metaanalíticas. La suma de los *odds ratio* correspondientes a los resultados favorables de los trabajos de investigación auspiciados por la industria fue de 4.05 (95% de intervalo de confianza (IC), 2.98- 5.51). Nuestros hallazgos fueron similares en un amplio campo de enfermedades, fármacos y familias de fármacos, en un período que comprendía por lo menos dos décadas y sin considerar el tipo de estudio en evaluación: estudios farmacoeconómicos, ensayos clínicos o metaanálisis de ensayos clínicos.

Propusimos dos posibles causas para nuestros hallazgos: el uso de comparaciones inapropiadas y el sesgo de publicación. En un estudio realizado por Rochon y col.,² en la mayoría de los casos en que las dosis del fármaco en estudio y las de los fármacos control no eran equivalentes, el fármaco administrado en mayor dosis era el correspondiente al fabricante que financiaba el estudio. De acuerdo con lo observado por los autores, altas dosis del producto asociado con el patrocinador, podían distorsionar los resultados en su favor. Safer³ también comunicó que en ensayos de algunos productos utilizados en psiquiatría, el fármaco control es frecuentemente administrado en dosis que se encuentran por fuera de las cantidades habituales, o bien que existe un incremento rápido y sustancial en la dosis del fármaco no fabricado por la compañía patrocinadora. En otra instancia, los trabajos de investigación solventados por la compañía que comercializa el fluconazol, lo compara con la anfotericina B oral, un fármaco de reconocida mala absorción; de este modo, se

crea un sesgo a favor del fluconazol.⁴

El tema del sesgo de publicación se ha vuelto prominente desde que apareció nuestro artículo. Algunos ensayos sobre los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) patrocinados por una compañía farmacéutica que fueron remitidos a la autoridad sueca de regulación se compararon con los que fueron finalmente publicados. Se identificaron tres tipos de sesgos: publicaciones múltiples de un mismo ensayo, estudios selectivamente publicados como trabajos independientes que mostraban sólo los efectos positivos del fármaco, y el uso de técnicas analíticas más proclives a producir resultados favorables.⁵ Estos tres tipos de sesgo producen el efecto de que el fármaco parezca más efectivo o seguro. Se documentaron también múltiples publicaciones de ensayos solventados por la industria en otras áreas clínicas.^{6,7} Las publicaciones redundantes o fragmentadas podrían dar una impresión artificialmente altisonante del valor del producto e, imperceptiblemente, podrían ser consideradas muchas veces en un metaanálisis. Cuando las compañías se rehúsan a la publicación de los ensayos negativos, los resultados de los metaanálisis pueden alterarse seriamente y dar una impresión falsamente positiva en cuanto a la utilidad de un producto o un grupo de productos.

Un metaanálisis sobre el uso de los ISRS en la depresión de los pacientes pediátricos ilustra el peligro de la publicación restringida. Los ensayos publicados sugerían un perfil riesgo-beneficio favorable para algunos ISRS, pero cuando se adjuntó la información proveniente de otros ensayos que no habían sido publicados, la conclusión fue que, excepto en el caso de la fluoxetina, las posibilidades de un daño eventual excedían ampliamente las posibilidades de obtener un beneficio.⁸

Consecutivamente a nuestro estudio, se publicaron otros cuatro artículos similares.

Als-Nielsen y col. analizaron 370 ensayos aleatorizados y controlados (EAC) en 25 metaanálisis en la Biblioteca Cochrane.⁹ El fármaco en experimentación fue recomendado como tratamiento de elección en el 16% de los ensayos auspiciados por organizaciones sin fines de lucro, y en el 51% de aquellos que estaban solventados por compañías que tenían intereses económicos. Los ensayos financiados por este último tipo de organización, tenían 5.3 veces más probabilidades (95% IC, 2.0-14.4) de recomendar el producto en experimentación como tratamiento de elección, en comparación con los ensayos que tenían un auspiciante sin fines comerciales. Una de las posibles explicaciones frecuentemente propuesta para dar cuenta de hallazgos semejantes es que las compañías farmacéuticas sólo financian los estudios proclives a tener resultados positivos. Sin embargo, estos autores no observaron ninguna diferencia significativa con respecto a los efectos del tratamiento entre los ensayos clasificados de acuerdo con su financiamiento, por lo tanto rechazan la sugerencia de que las conclusiones de un estudio tienen más probabilidades de ser positivas si éste está auspiciado por organizaciones con fines comerciales debido a que es más probable que esos ensayos alcancen resultados positivos.

Als-Nielsen y col. especularon sobre el hecho de que la asociación observada entre el financiamiento y las conclusiones podría reflejar una interpretación sesgada de los resultados generales de los ensayos. Otro trabajo realizado por algunos de estos autores refuerza esta posibilidad. La magnitud de las recomendaciones provenientes de los EAC publicados en el BMJ entre enero de 1997 y junio de 2001 fue equiparada con la fuente de recursos.¹⁰ Era mucho más probable que las conclusiones de los EAC fuesen favorables al producto en experimentación cuando estos ensayos estaban financiados por organizaciones comerciales en comparación con los patrocinados por cualquier otra fuente. Otras posibles explicaciones de estos resultados, las cuales según se determinó no contribuían a ellos, fueron la calidad metodológica, el poder estadístico o la especialidad médica. Aunque nosotros sugerimos que el tipo de control podría haber contribuido a nuestros resultados, estos autores no encontraron que este factor explicara la asociación entre los intereses en juego y la fuerza de las conclusiones.

Nuestra conclusión en cuanto a que la distorsión está presente en todos los tipos de trabajos de investigación financiados por las compañías farmacéuticas fue avalada por un estudio que tomaba en consideración el auspicio y los resultados cuantitativos en los estudios farmacoeconómicos sobre los ISRS.¹¹ La conclusión fue que para cada una de los interrogantes propuestos –ISRS *versus* antidepresivos tricíclicos, antidepresivos nuevos *versus* antidepresivos antiguos, y los resultados de los estudios modelo– la respuesta fue la misma; los estudios auspiciados por la industria farmacéutica eran más proclives a comunicar resultados favorables en comparación con los estudios que no habían sido solventados por esta industria. Para explicar estos hallazgos, los autores consideraron la argumentación de que las compañías farmacéuticas suprimen las alternativas débiles entre sus fármacos en producción, en el momento de los estudios preliminares, y por lo tanto los fármacos que en última instancia son evaluados son efectivos y factibles de manifestar resultados positivos. Sin embargo, los buenos resultados que algunos fármacos

mostraron en los estudios financiados por la industria no fueron tan buenos en estudios auspiciados por otro tipo de fuente, lo cual dejó dudas sobre la práctica de omitir los fármacos deficientes.

El único estudio que disentía con los otros cinco que aquí se consideran, evaluaba los resultados de 100 EAC que aparecieron en cinco importantes publicaciones médicas en el período comprendido entre enero de 1999 y octubre de 2000.¹² En este caso, los resultados del ensayo no se asociaron con los fondos provenientes de la industria. Sin embargo, esta conclusión podría haber sido un error de tipo II (reducción de la sensibilidad). El más reciente de los cinco estudios también consideraba los EAC que aparecían en las mismas cinco publicaciones, pero a lo largo de un período de tiempo ligeramente mayor, enero de 1999 a junio de 2001; por lo tanto incluyó 158 estudios.¹³ Luego de un ajuste por calidad del estudio y tamaño de la muestra, el *odds ratio* a favor del hecho de que la industria farmacéutica había auspiciado los estudios que mostraban resultados positivos fue de 1.6 (95% IC, 1.1-2.8).

Los restantes cuatro estudios que encontraron asociación entre los resultados y el patrocinio, tuvieron limitaciones de distinto tipo; entre ellas, la utilización de resúmenes y publicaciones cuya calidad metodológica no pudo ser evaluada,¹ la evaluación de las conclusiones en conocimiento pleno de la fuente de recursos,⁹ el examen de una única clase de medicación¹¹ y el método utilizado para la valoración de los resultados primarios.¹³ A pesar de estas limitaciones, lo que llama poderosamente la atención es la congruencia de los resultados y la falta de una explicación razonable aparte de que la distorsión resulta de una decisión consciente por parte de las compañías que financian la investigación.

En Europa, Japón y los Estados Unidos, la industria farmacéutica invierte actualmente más de 55 mil millones de euros anuales en trabajos de investigación y desarrollo;¹⁴ la proporción de estudios de investigación financiados por estas compañías se incrementa sostenidamente.^{15,16} Los resultados del trabajo que mi grupo y otros han realizado ponen en tela de juicio la integridad de tales trabajos de investigación. Qué tan inaceptable es este sesgo es una pregunta abierta, pero dados los resultados en los cuatro estudios aquí analizados, se deduce que debe ser sustancial. Lo que está en riesgo es todo el esfuerzo científico. Si los resultados de los trabajos de investigación financiados por las compañías farmacéuticas están abiertos a tales interrogantes, entonces, ¿cómo pueden los médicos decidir un tratamiento? Fundamentalmente, estamos ante la posibilidad real de que la sociedad en general pierda su fe en la investigación médica.

El autor manifiesta que no recibió financiamiento durante la preparación de este manuscrito y que no hay conflictos de interés.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lexchin J, Bero LA, Djulbegovic B, Clark O. Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: systematic review. *BMJ* 2003; 326: 1167-1170.
2. Rochon PA, Gurwitz JH, Simms RW, et al. A study of manufacturer-supported trials of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of arthritis. *Archives of Internal Medicine* 1994; 154: 157-163.
3. Safer DJ. Design and reporting modification in industry-sponsored comparative psychopharmacology trials. *Journal of Nervous and Mental Disease* 2002; 190: 583- 592.
4. Johansen HK, Gøtzsche PC. Problems in the design and reporting of trials antifungal agents encountered during meta-analysis. *JAMA* 1999; 282: 1752-1759.
5. Melander H, Ahlqvist-Rastad J, Meijer G, et al. Evidence based medicine – selective reporting from studies sponsored by pharmaceutical industry: review of studies in new drug applications. *BMJ* 2003; 326: 1171-1173.
6. Huston P, Moher D. Redundancy, disaggregation, and the integrity of medical research. *Lancet* 1996; 347: 1024-1026.
7. Gøtzsche PC. Multiple publication of reports of drug trials. *European Journal of Clinical Pharmacology* 1989; 36: 429-432.
8. Whittington CJ, Kendall T, Fonagy P, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors in childhood depression: systematic review of published versus unpublished data. *Lancet* 2004; 363: 1341-1345.
9. Als-Nielsen B, Chen W, Gluud C, et al. Association of funding and conclusions in randomized drug trials: a reflection of treatment effect or adverse events? *JAMA* 2003; 290: 921-928.
10. Kjaergard LL, Als-Nielsen B. Association between competing interests and authors' conclusions: epidemiological study of randomised clinical trials published in the *BMJ*. *BMJ* 2003; 325: 249-252.
11. Baker CB, Johnsrud MT, Crismon ML, et al. Quantitative analysis of sponsorship bias in economic studies of antidepressants. *British Journal of Psychiatry* 2003; 183: 498-506.
12. Clifford TJ, Barrowman NJ, Moher D. Funding source, trial outcome and reporting quality: are they related? Results of a pilot study. *BMC Health Services Research* 2002; 2(18).
13. Bhandari M, Busse JW, Jackowski D, et al. Association between industry funding and statistically significant pro-industry findings in medical and surgical randomized trials. *CMAJ* 2004; 170: 477-480.
14. European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations. The pharmaceutical industry in figures: key data 2003 update. Brussels; 2004.

15. Dorman PJ, Counsell C, Sandercock P. Reports of randomized trials in acute stroke, 1955 to 1995: what proportions were commercially sponsored. *Stroke* 1999; 30: 1995-1998.
16. Anderson JJ, Felson DT, Meenan RF. Secular changes in published clinical trials of second-line agents in rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatism* 1991; 34: 1304-1309.

DISQUISICIONES ENTRE LO MEDICO Y LO CIENTIFICO

Columnista Experto de SIIC

Dr. Alcides Greca

Profesor Titular de Clínica Médica

Institución: Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Rosario. Rosario, Argentina

¿Cree usted que a medida que pasan los años los médicos nos acercamos un poco más a la filosofía?

Los médicos que han formado las escuelas de medicina en las últimas décadas han estado capacitados en lo técnico para dar respuesta a los padecimientos orgánicos de sus pacientes pero han tenido una pobre formación humanística. Como autodidacta, luego de unos años de profesión, el médico se acerca a la filosofía, la ética (una de sus ramas), la epistemología, la literatura, porque advierte que con lo que conoce no le alcanza para abarcar al ser humano enfermo de manera integral.

¿Por qué existe la tendencia dentro del ámbito médico de tildar de "científica" toda actividad que desarrollamos?

Pienso que la ciencia tiene mejor imagen entre los médicos que otras ramas del conocimiento y que aquello que se relaciona con aspectos emocionales o psicológicos suele ser velada o explícitamente desacreditado. El prefijo psi tiene para los médicos un carácter evocador de charlatanería o de pensamiento mágico. Es por ello, en mi concepto, que los médicos sentimos que nos prestigiamos hablando permanentemente de la ciencia y así se lo hacemos notar a nuestros pacientes.

¿Opina usted que el método que se utiliza para diagnosticar y tratar un paciente es rigurosamente "científico"?

En general utilizamos para el diagnóstico y para el tratamiento conocimientos surgidos de la ciencia pero no validamos nuestros procedimientos a la manera de la ciencia cuando entramos en contacto con los enfermos. Además nos valemos en todos los casos de elementos que surgen de otros campos del saber.

Existe un dicho que afirma que la "medicina es ciencia y arte". ¿Cree usted que habitualmente se prefiere la palabra "ciencia" porque aparenta ser más "importante" que arte?

El arte (del latín ars) es equivalente al tekné de los griegos e implica una habilidad, una capacidad del hombre de imitar a la naturaleza. El pensamiento grecolatino ha concebido tal vez como única labor verdaderamente creativa la poiesis (génesis) de donde deriva la palabra poesía. Es probable que los médicos demos más importancia a la ciencia simplemente porque con ella estamos más familiarizados y en todas las culturas existe la tendencia de menospreciar lo que no se conoce o lo que proviene de la cultura de otro.

El famoso "ojo clínico" ¿Tiene que ver con "lo científico"?

El "ojo clínico" es un complejo compendio de elementos que tenemos incorporados en nuestro cerebro como información (lo que Umberto Eco llama la enciclopedia cerebral) con vivencias y experiencias emocionales. Podría compararse al proceso que realiza un catador de vino al reconocer una variedad con sólo degustar unas pocas gotas de la bebida o cuando identificamos a alguien instantáneamente con sólo un golpe de vista.

¿El médico es realmente un científico?

Creo que definitivamente no lo es. Se podría ejemplificar con la respuesta que dio el premio Nobel César Milstein a un periodista que le preguntó si él hubiera llegado al premio Nobel de haberse

quedado en la Argentina. Milstein le dijo: "Ese es un experimento que no se ha hecho y nadie puede saber el resultado de un experimento que no se ha hecho". Así piensa un científico y no lo hace así el médico.

¿Cree usted que algunos colegas temen perder prestigio al admitir que muchas de las actividades médicas no son "científicas"?

Por lo que antes mencionamos pienso que es así. Sin embargo, a medida que el médico expande su visión epistemológica, se da cuenta de que otros libros son necesarios y de que los conocimientos adquiridos desde la ciencia, aunque imprescindibles, no son suficientes para entender íntegramente al ser humano.

¿Podría explicar la distinción que hace en su artículo, entre conocer y comprender?

El conocimiento implica un proceso intelectual de evocación de datos almacenados en nuestra "enciclopedia" para explicarnos los fenómenos que observamos en el ambiente que nos rodea. La comprensión abarca elementos emocionales. El dolor y el sufrimiento son buenos ejemplos: podemos conocer los mecanismos de la sensibilidad dolorosa pero la comprensión del ser que sufre requiere ineludiblemente considerar otros aspectos.

¿Cuál sería la principal ventaja de reconocer que los médicos no somos científicos?

Creo que la principal ventaja de tal reconocimiento es resignar en cierta medida nuestro narcisismo y nuestra omnipotencia y aceptar que nos faltan elementos para integrar al paciente y a nosotros mismos como personas, condición imprescindible para poder desarrollar una praxis médica verdaderamente terapéutica.

¿Cómo espera usted que evolucione la filosofía médica?

En mi concepto el humanismo médico está en permanente expansión y lo estará más aun en el futuro. Las nuevas currículas de Medicina como la que se puso en marcha en la Facultad de Ciencias Médicas de nuestra Universidad Nacional de Rosario consideran seriamente todos estos aspectos y dan cabida a la filosofía, la ética (de la praxis o iatroética y de la investigación o bioética) e incluso la literatura para lograr que estos conceptos se incorporen desde la formación de grado, lo cual seguramente resultará en un médico mejor.