

Ensayos clínicos, industria farmacéutica y práctica clínica*

VÍCTOR PERALTA

PSIQUIATRA. UNIDAD DE HOSPITALIZACIÓN. HOSPITAL VIRGEN DEL CAMINO. SNS-O

Los médicos y la industria farmacéutica comparten el objetivo del progreso en el conocimiento científico. Sin embargo, el principal interés del médico es proporcionar a sus pacientes el mejor tratamiento posible, mientras que el principal interés de la industria es vender su producto.

El presente trabajo tiene como objetivo revisar los sesgos potenciales de los estudios subvencionados por la industria. En primer lugar se revisan las limitaciones de los ensayos clínicos en general y los sesgos específicos de los ensayos subvencionados por la industria. Posteriormente, se revisan los sesgos en la diseminación de los resultados y su influencia en práctica clínica, y por último, se proponen algunos mecanismos para evitar los sesgos de la industria en la práctica clínica. Para ilustrar todos estos problemas, se utilizan principalmente ejemplos de la psicofarmacología, aunque estos problemas son comunes a los tratamientos farmacológicos y no farmacológicos desarrollados por la industria en otras áreas de la medicina.

(*) Este artículo ha sido publicado en la revista *Anales del Sistema Sanitario de Navarra* (An. Sist. Sanit. Navar. 2005;28(1): 7-16). Dado el interés del tema, el Comité de Redacción del BIT decidió reproducirlo íntegramente, después de contar con los debidos permisos del autor y de la revista.

Introducción

Los médicos y la industria farmacéutica comparten el objetivo del progreso en el conocimiento científico; sin embargo, el principal interés del médico es proporcionar a sus pacientes el mejor tratamiento posible, mientras que el principal interés de la industria es vender su producto. La industria farmacéutica colabora en el desarrollo de importantes avances en medicina y tecnología, y tiene un papel crucial en la disseminación y actualización de la información médica. Aunque la relación entre médicos e industria puede ser muy productiva para el avance del conocimiento, también puede ser el origen de problemas que pueden repercutir en la práctica clínica. Muchos médicos piensan que su práctica es impermeable a la poderosa influencia de los laboratorios farmacéuticos. Sin embargo, estudios recientes han demostrado de forma consistente que esto no es así y que la industria, por medio de múltiples vías, puede influir en la información médica y en las subsecuentes decisiones sobre el tratamiento de los pacientes¹.

El presente trabajo tiene como objetivo revisar los sesgos potenciales de los estudios subvencionados por la industria. En primer lugar se revisan las limitaciones de los ensayos clínicos en general y los sesgos específicos de los ensayos subvencionados por la industria. Posteriormente, se revisan los sesgos en la disseminación de los resultados y su influencia en práctica clínica, y por último, se proponen algunos mecanismos para evitar los sesgos de la industria en la práctica clínica. Para ilustrar todos estos problemas, utilizaremos principalmente ejemplos de la psicofarmacología, aunque estos problemas son comunes a los tratamientos farmacológicos y no farmacológicos desarrollados por la industria en otras áreas de la medicina.

Limitaciones generales de los ensayos clínicos

La medicina basada en la evidencia (MBE) sitúa al ensayo clínico aleatorizado (ECA) y los meta-análisis de los mismos en la posición más alta de la jerarquía de la evidencia científica.

Sin embargo, no se ha ponderado suficientemente la validez para múltiples situaciones clínicas del resto de fuentes de evidencia, lo que ha conducido a una cierta mitificación y sobrevaloración de los ECA². Los ECA están sujetos a una serie de problemas tales como su escasa aplicabilidad en procesos clínicos complejos, su corta duración, y el estar realizados en pacientes colaboradores y sin comorbilidad, todo lo cual redundaría en una limitada aplicabilidad clínica³. Además, los ECA no son aplicables a muchos problemas clínicos como es el caso de los efectos secundarios poco frecuentes, en los que los estudios caso-control u observacionales son más apropiados.

La investigación de las causas de la enfermedad y del pronóstico, esenciales para la comprensión de la enfermedad y que son consideradas en un rango menor de evidencia, se hace mejor mediante estudios de cohortes. La evaluación de la precisión diagnóstica se hace más eficientemente mediante estudios de cohortes y un modelo de decisión. De hecho, y para una situación clínica concreta, cada tipo de estudio tiene su lugar en la evidencia científica. Ante una determinada situación clínica deberíamos ser capaces de elegir la mejor opción basada en la evidencia disponible y, por ejemplo, no dejar de dispensar determinado tratamiento simplemente porque no haya un ECA o un meta-análisis que lo avale.

Sesgos de los ensayos clínicos subvencionados por la industria farmacéutica

Los ECA financiados por la industria farmacéutica pueden presentar importantes sesgos metodológicos que, si no se es consciente de ellos y se controlan adecuadamente, pueden influir negativamente en la práctica clínica. Aproximadamente el 90% de los estudios comparativos de tratamientos arrojan resultados favorables (en términos de eficacia o de seguridad) a la compañía que financia el producto⁴, y la probabilidad de que los ensayos financiados por una determinada compañía arrojen resultados favorables, respecto a los financiados por la competencia, se multiplica por cuatro⁵. Estos datos arrojan serias dudas sobre la metodología de la planificación, desarrollo y publicación de los ensayos clínicos financiados por la industria. Por otra parte, la presión por vender el producto es tal, que es virtualmente imposible que el departamento científico de la compañía pueda realizar estudios no sesgados. En realidad, estos departamentos pueden actuar como subdepartamentos de marketing dirigidos a buscar argumentos científicos para promocionar las ventas⁶. El ejemplo típico de esto son los estudios de fase IV post-comercialización, uno de cuyos objetivos principales es la promoción del producto.

Los ensayos financiados por la industria farmacéutica pueden tener importantes sesgos metodológicos que influyen negativamente en la práctica clínica.

Para intentar demostrar la superioridad relativa de un determinado medicamento, la industria frecuentemente utiliza una serie de estrategias⁷, algunas de las cuales detallamos a continuación:

- Modificaciones en el medicamento de comparación que afectan a su dosis y patrón de prescripción.
- Establecimiento del punto final del estudio a posteriori.
- Enmascaramiento de los efectos secundarios.
- Manipulación estadística de los datos.
- Efecto corruptor en los investigadores que evalúan los pacientes del estudio.
- Publicaciones repetidas de los mismos o similares hallazgos con la finalidad de aumentar el impacto científico.
- Resaltar los hallazgos favorables al financiador y no publicar los desfavorables.
- Enmascaramiento de la autoría científica.

A continuación, describiremos brevemente estos sesgos. En el ámbito de la psiquiatría, la batalla entre compañías farmacéuticas por desarrollar y vender sus productos se ha centrado en la última década en el campo de los antipsicóticos y antidepresivos de nueva generación, fármacos que no han demostrado superior eficacia con respecto a los de primera generación y pueden llegar a ser hasta 50 veces más caros, por lo que las compañías pretenden demostrar un hipotético mejor perfil de efectos secundarios. Respecto a los antipsicóticos, el medicamento patrón de comparación es el haloperidol, y en los ensayos de la industria tiende a utilizarse en dosis que doblan las de la práctica clínica habitual y con un patrón de prescripción que favorece picos del medicamento en sangre, con lo cual se maximizan sus efectos secundarios.

En vez de partir de hipótesis y métodos preestablecidos, los hallazgos más importantes se pueden seleccionar en función de aquellos "puntos finales" que favorezcan al medicamento, y otros puntos de corte previos o posteriores tienden a omitirse (dragado de datos). Así, resulta sospechoso que se publique el perfil comparativo de efectos secundarios de un antidepresivo tras sólo una semana de tratamiento, o que otro estudio publique datos de la séptima semana de tratamiento cuando lo más probable es que haya sido diseñado para ocho semanas.

Los investigadores (mal llamados así, ya que son meros evaluadores del estado clínico) que evalúan los pacientes del estudio están expuestos a varios sesgos que tienden a favorecer el producto. El primero de ellos es el dinero que reciben por el ensayo, que habitualmente multiplica el correspondiente al centro para el que trabaja. El segundo factor es que los investigadores son habitualmente invitados a congresos (generalmente en lugares

turísticos o exóticos) por la empresa que subvenciona el estudio. Por último, y en el caso de que el investigador pueda figurar como autor, es fácil imaginar la dirección del sesgo en la evaluación de pacientes, sabiendo que, en el caso de que el estudio no tenga resultados positivos para el producto, éste probablemente no se publicará.

La publicación repetida es un hecho frecuente, en el que están implicadas las revistas científicas. Así por ejemplo, una determinada compañía publicó cuatro artículos solapados en revistas de prestigio sobre el mejor perfil de efectos secundarios de su antipsicótico de segunda generación en relación con el medicamento comparador. De manera similar, otra compañía publicó cinco estudios sólo para demostrar que sus dos antidepresivos provocaban menor disfunción sexual que el fármaco competidor. Los hallazgos favorables suelen remarcar en el *abstract* del artículo, mientras que otros datos potencialmente más importantes desde el punto de vista clínico, y que no son de interés para la compañía, quedan oscurecidos en la maraña de análisis estadísticos. La publicación múltiple y selectiva tiene tal repercusión sobre la fiabilidad de los datos, que puede hacer muy difícil la comparación entre distintos antidepresivos para saber cuál es el más apropiado para tratar la depresión⁸. Es bien conocido que los ensayos con resultados negativos no suelen ser publicados, y sus datos ocultados para investigadores independientes. Así, con el objeto de realizar un análisis independiente sobre los efectos de los nuevos antipsicóticos en los síntomas negativos de la esquizofrenia, un prestigioso investigador solicitó los datos a diferentes compañías, sin conseguir respuesta alguna por parte de estas⁹.

Los efectos secundarios de los nuevos fármacos tienden a ser sistemáticamente enmascarados o minimizados y sólo por la experiencia clínica o tras la publicación de estudios independientes, se comprueba que la frecuencia y la gravedad de los efectos adversos es mucho mayor que la inicialmente señalada. El ejemplo más claro son los efectos metabólicos de los nuevos antipsicóticos. Otro ejemplo es la disfunción sexual causada por los antidepresivos, donde la batalla entre compañías ha alcanzado tintes esperpénticos, como lo demuestran las tasas de prevalencia de la disfunción proporcionada por las propias compañías que oscilan entre un 2% y un 73%, dependiendo de qué medicamento es el financiado y cuál el comparador.

Cuando se encuentran tendencias que favorecen al nuevo medicamento, pero que no son estadísticamente significativas, es práctica habitual concluir que éste "es más efectivo" o que tiene "menos efectos secundarios". También hay que ser conscientes de la práctica de convertir una tendencia en "estadísticamente significativa" simplemente aumentando la muestra. Esta práctica que es legítima desde el punto de vista científico, no lo es tanto desde el punto de vista clínico, ya que di-

ferencias estadísticamente significativas no se corresponden necesariamente con diferencias clínicamente significativas. A este respecto, para saber en qué medida un tratamiento es mejor que otro en la práctica clínica, se debería publicar siempre el estadístico del número necesario para tratar, algo que en la práctica es la excepción más que la regla. Por último, un análisis estadístico que favorece sistemáticamente a la medicación nueva es el denominado "última observación llevada hacia delante". Éste es un procedimiento habitual para tratar el problema de los pacientes que salen del estudio prematuramente, pero las causas de este hecho no son aleatorias, sino motivadas por múltiples factores del diseño, lo que tiende a favorecer al medicamento nuevo. Este procedimiento ha sido señalado el principal factor que ha influido en demostrar la presunta superioridad de los nuevos antipsicóticos sobre los clásicos⁹.

Una manera muy sutil de presentar los resultados es hacer que estos parezcan como "independientes", cuando en realidad es la compañía la que está exclusivamente detrás de éstos. Así, puede suceder que los verdaderos diseñadores del estudio no aparezcan como autores del mismo, y que en la autoría, generalmente en un lugar destacado, figuren prestigiosos investigadores que podrían ser considerados independientes por la opinión pública científica, pero que apenas han colaborado en el diseño del mismo, en la elaboración de los datos, o en la redacción del artículo. Los trabajos subvencionados por la industria está plagada de ejemplos de estos autores "independientes".

Sesgos en la diseminación de los resultados de los estudios financiados por la industria

Las compañías farmacéuticas dedican aproximadamente la cuarta parte del presupuesto total del desarrollo del producto a su promoción⁷, y esta vasta cantidad de dinero tiene como objetivo final convencer al clínico de las bondades relativas del producto sobre los demás. Este objetivo se lleva a cabo por varios procedimientos que actúan de manera sinérgica y que, por mecanismos muchas veces poco conscientes, inducen prácticas clíni-

cas de prescripción de un determinado producto¹⁰. Algunos de estos procedimientos son los siguientes: publicaciones científicas, congresos y reuniones científicas; la creación de una nueva terminología científica adaptada a las necesidades de la industria, y la visita médica.

La influencia de las compañías farmacéuticas en prestigiosas revistas científicas es intrigante y poco conocida. Por una parte, los ensayos sobre un nuevo medicamento tienden a ser muy citados, por lo que éstos son bien recibidos en revistas con alto factor de impacto. Sin embargo, llama la atención la desproporción entre la originalidad o repercusión del nuevo tratamiento en la práctica clínica y el alto factor de impacto de las revistas en que son publicados. Así por ejemplo, la revista de mayor impacto en psiquiatría (factor 11) recientemente publicó un ECA comparativo entre un neuroléptico de segunda generación y placebo en la manía aguda, cuando el valor científico del estudio se correspondería con su publicación en una revista con factor de impacto de uno o menos. Por otra parte, es norma habitual de algunas revistas publicar suplementos o monografías que son patrocinados por la industria, en donde los estudios no suelen ser revisados de forma independiente.

Es ya un tópico hablar de la presencia e influencia de la industria en los congresos de las sociedades científicas oficiales, y aunque esto se ha comenzado a regular en los últimos años, el poder de su influencia permanece intacto, máxime cuando la mayor parte de la financiación de los congresos y otras actividades científicas sigue corriendo a cargo de la industria. Más llamativo es la organización de reuniones aparentemente científicas, siempre con algún atractivo extra-científico, cuyo único objetivo es promocionar el producto. En ambas circunstancias, la influencia de los denominados líderes de opinión en la promoción del producto es muy importante, y son bien conocidos esos casos de 'líderes' de opinión que sucesivamente hablan bien de cada fármaco que sale al mercado. Otra variante, quizá hoy la más utilizada por la industria dado que actualmente se tienden a evitar procedimientos publicitarios más directos, es invitar a los médicos a congresos que en principio no tienen una relación directa con el producto, pero que tienen el atractivo de realizarse en lugares de interés turístico.

Uno de los mecanismos más sutiles utilizados por la industria para promocionar la bondad de un producto, es crear términos médicos o incluso nuevos trastornos que puedan ser objetivo de sus productos. De este modo, el término "estabilizante del ánimo" es utilizado por determinadas compañías de antiepilépticos o antipsicóticos para promocionar estos fármacos más allá del efecto terapéutico que producen sobre un episodio maniaco. Así mismo, algunas compañías que venden antidepresivos han creado artificialmente una presunta entidad nosológica denominada "trastorno de ansiedad social"

Las estrategias de diseminación de los resultados de los ensayos también pueden contribuir a una práctica clínica inadecuada.

con el único objetivo de que los pacientes sean tratados con este tipo de fármacos. Este trastorno no existe como tal, y todo lo más es un síntoma de numerosas enfermedades mentales, y que incluso puede darse en gente normal de forma circunstancial. Otro ejemplo es el concepto de “esquizofrenia resistente al tratamiento”, farmacológico por supuesto, obviando que el tratamiento de la enfermedad es multifactorial¹¹.

Todas las circunstancias mencionadas anteriormente tienen su reflejo en la visita médica en la que el comercial presenta la quintaesencia del producto de manera muy visual mediante sencillos gráficos en los que demuestra las bondades del producto. Puede que además acompañe algún artículo científico convenientemente seleccionado, o de un libro apropiadamente subrayado en el que un líder de opinión glosa las bondades del producto. Lo cierto es que en la visita médica es donde habitualmente convergen la literatura “científica” convenientemente aderezada y la organización de viajes a congresos y demás reuniones científicas donde casi siempre se hablará del producto, y en los casos en que haya simposios específicos sobre el producto, la asistencia será poco menos que obligada.

Las consecuencias sobre la práctica clínica

Los sesgos introducidos por la industria en la elaboración de los ensayos clínicos y en la diseminación de los datos pueden conducir a una serie de prácticas clínicas que posiblemente no representan la mejor de las opciones para un adecuado tratamiento de los pacientes. En concreto, estas prácticas incluyen:

- El empleo de fármacos que en muchos de los casos no aportan una ventaja sustancial con respecto al arsenal terapéutico ya existente.
- La tendencia a la polifarmacia, ya que como cada laboratorio aporta las ventajas específicas de su producto, no es difícil llegar a la conclusión de que se precisen varios fármacos para tratar diferentes aspectos del mismo trastorno.
- La tendencia a primar los tratamientos farmacológicos en detrimento de otros no farmacológicos, lo que origina importantes sesgos en el manejo clínico de los pacientes. Esto es particularmente evidente en los trastornos mentales graves, ya que el tratamiento de determinados síntomas o trastornos se reduce al abordaje farmacológico cuando se ha demostrado que otras intervenciones (rehabilitadoras, cognitivo-conductuales) pueden ser incluso más eficaces.

Dado que los nuevos psicofármacos no han demostrado una eficacia superior a los ya existentes, las actuaciones de la industria han estado dirigidas a demostrar que los nuevos medicamentos producen menos efectos secundarios, por lo que probablemente han utilizado dosis relativamente bajas

de su propio fármaco (y altas del comparador) en los ensayos clínicos. La práctica clínica ha demostrado, que en muchas ocasiones, las dosis de uso habitual de los nuevos fármacos es frecuentemente el doble y en ocasiones el triple de la recomendada en la ficha técnica, por lo que apenas existe información sobre los efectos del fármaco a tales dosis.

Y todos los puntos anteriores conducen a un incremento desmesurado del gasto farmacéutico, y dado el carácter limitado de las prestaciones sanitarias, el gasto farmacéutico redundará en la correspondiente disminución de recursos para otras áreas asistenciales.

¿Cómo evitar los sesgos que la industria farmacéutica introduce en la práctica clínica?

No es fácil evitar los sesgos de la industria sobre la práctica clínica cuando grandes sumas de dinero se invierten en influir en las decisiones del especialista. A esto se añade la publicidad directa al público y a los médicos generales, así como el importante apoyo comercial dedicado a las sociedades científicas, publicaciones médicas, y líderes de opinión. Desde un punto de vista comercial es legítimo que una compañía intente vender su producto, pero es necesario habilitar mecanismos que coloquen los estudios subvencionados por la industria en su contexto real dentro de la evidencia científica. Probablemente no hay soluciones unilaterales, y éstas deben venir de la existencia de códigos explícitos de regulación de sus propias prácticas por parte de la industria, las revistas científicas, las sociedades científicas y profesionales, y los médicos. Estos códigos deberían ser supervisados y corregidos por la administración sanitaria a sus diferentes niveles, incluyendo los propios servicios clínicos, mediante la elaboración de una normativa ética y de buena práctica profesional de obligado cumplimiento en la que debería hacerse explícito los criterios aceptables e inaceptables de interacción entre los médicos y la industria¹².

Sin embargo, quizá el aspecto más importante de todo este proceso lo constituye una adecuada formación del médico en las bases de la MBE. Esta formación idealmente debería comenzar en el pregrado y ser continuada a lo largo del ejercicio profesional. La práctica de la MBE se puede definir como

Es importante que el médico sea capaz de leer y analizar críticamente la literatura científica.

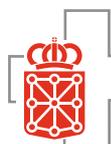
la utilización consciente, explícita y juiciosa de la mejor evidencia científica disponible a la hora de tomar decisiones que afecten al cuidado de los pacientes. Esta práctica requiere, entre otras habilidades, una base de metodología científica, epidemiológica y bioestadística¹³, que habilitaría al médico en el manejo las fuentes de evidencia disponibles para elegir el mejor tratamiento para una situación clínica dada. Más concretamente, todo médico debería ser capaz de leer y analizar críticamente la literatura científica, con el objeto de poder formarse una opinión propia de los estudios originales sin la mediación de terceras instancias. La función de la industria en la educación médica es legítima, y hoy por hoy probablemente necesaria. El reto, sin embargo, es maximizar la objetividad de la información científica generada por la industria y minimizar los sesgos derivados de sus intereses comerciales, y sin lugar a dudas, para lograr este objetivo, el factor más importante es una buena formación científica y ética del médico.

Agradecimientos

A mis compañeros de la Sección de Psiquiatría, por haber contribuido a elaborar muchas de las ideas expuestas en este trabajo durante frecuentes y largas conversaciones.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Coyle SL. Physician-Industry relations. Part 1: Individual physicians. *Ann Intern Med* 2002; 136: 396-402.
2. Tonelli MR. The philosophical limits of evidence-based medicine. *Acad Med* 1998; 73: 1234-1240.3.
3. Zarin DA, Young JL, West JC. Challenges to evidence-based medicine: A comparison of patients and treatments in randomized controlled trials with patients and treatments in a practice research network. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2005; 40: 27-35.
4. Cho MK, Bero LA. The quality of drug studies in symposium proceedings. *Ann Intern Med* 1996; 124: 485-489.
5. Lexchin J, Bero LA, Djulbegovic B, Clark O. Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: systematic review. *Brit Med J* 2003; 326: 1-10.
6. Friss S. To what extent should papers submitted from drug companies be published in medical journals? *Acta Psychiatr Scand* 1999; 99: 157-159.
7. Safer DJ. Design and reporting modifications in industry-sponsored comparative psychopharmacology trials. *J Nerv Mental Dis* 2002; 190: 583-592.
8. 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. *Brit Med J* 2003; 326: 1171-1173.
9. Carpenter WT. How the doctor can counter commercial bias in the dissemination of pharmacotherapeutic knowledge. *J Nerv Mental Dis* 2002; 190: 593-596.
10. Dana J, Loewenstein G. A social science perspective on gifts to physicians from industry. *JAMA* 2003; 290: 252-255.
11. Peralta V, Cuesta MJ. Factores predictores de la respuesta al tratamiento antipsicótico: problemas metodológicos. *Aula Médica Psiquiatría* 1999; 1: 98-106.
12. Coyle SL. Physician-Industry relations. Part 2: Organizational issues. *Ann Intern Med* 2002; 136: 403-406.
13. Gómez de la Cámara A. La medicina basada en la evidencia científica: mito o realidad de la variabilidad de la práctica clínica y su repercusión en los estados de salud. *An Sist Sanit Navar* 2002; 25: 11-26.



Servicio Navarro de Salud
Osasunbidea

ISSN

1138-1043

DEPÓSITO LEGAL

NA-1263/1997

INFORMACIÓN Y SUSCRIPCIONES

Servicio Navarro de Salud / Osasunbidea
Plaza de la Paz, s/n
31002 Pamplona
T 848429047
F 848429010
www.cfnavarra.es/salud/publicaciones

COMITÉ DE REDACCIÓN

Presidenta

Isabel Martín Montaner

Vocales

Cristina Agudo Pascual

M^a José Ariz Arnedo

Jesús Berjón Reyero

Juan Manuel Casas Fernández de Tejerina

Idoia Gaminde Inda

Maite Hermoso de Mendoza

Rodolfo Montoya Barquet

Lourdes Muruzábal Sitges

Mercedes Noceda Urarte

Tomás Rubio Vela

Ramón Villanueva Moreno

Coordinador

Juan Erviti López