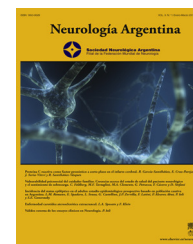


Neurología Argentina

www.elsevier.es/neurolarg



Editorial

La inferencia de la industria farmacéutica en las actividades científicas

The influence of the pharmaceutical industry in scientific activities

La relación entre la industria biomédica y la actividad científica pareciera ser la de un matrimonio perfecto, en eterna luna de miel. Visitemos fugazmente la oculta cara de esa luna.

La información de las líneas que siguen proviene fundamentalmente de Estados Unidos y Europa. No sonría con indiferencia el lector latinoamericano por referirse a un tercero pues, parafraseando al filósofo: De te fabula narratur!

En su libro *Filosofía para médicos*, Mario Bunge diferencia ciencia básica, en tanto disciplina cuyo fin es el conocimiento mismo; ciencia aplicada, similar a la anterior pero cuyo objetivo es obtener verdades de uso práctico, y tecnología, cuyo fin es diseñar, mejorar y reparar sistemas naturales y artificiales¹. En este escrito me tomaré la licencia de denominar actividad científica tanto a la ciencia propiamente dicha (básica y aplicada), como a la destinada al desarrollo de nuevas tecnologías, así como a las actividades de difusión y discusión (docencia, congresos, jornadas, publicaciones, elaboración de guías, etc.), e incluso la propia práctica del profesional en tanto recurre al estado del arte de la especialidad (en el aspecto científico y tecnológico); y llamaré industria a toda empresa con fines de lucro, dedicada a la producción de conocimientos, medicamentos, tecnología de diagnóstico y la promoción de estos en el mercado. En otras palabras, excluyo en este análisis toda organización no lucrativa e incluyo en actividad científica aspectos no estrictamente científicos. En este marco, la actividad de la industria dedicada a la difusión e introducción en el mercado de sus productos se solapa con la actividad científica dedicada a la difusión de conocimientos, de tal forma que educación, promoción y propaganda pueden conformar un entrelazado difícil de desenredar.

Ya en tema, puede decirse que, si de algo no hay duda, la relación de la industria y la actividad científica en el campo de la medicina es controvertida. Títulos de autores de prestigio

como *La verdad acerca de la industria farmacéutica. Cómo nos engaña y qué hacer al respecto*², *Cazadores de cuerpos. La experimentación farmacéutica con los pobres del mundo*³ o «La indebida influencia de la industria que distorsiona la investigación, las estrategias, las erogaciones y las prácticas en el cuidado de la salud»⁴ se contraponen a otros como «La revolución biotecnológica y la salud mundial»⁵ o «Estudios clínicos. Industria sin chimeneas»⁶, «Big pharma: una historia de éxitos en la economía de mercado»⁷. La literatura publicada es extensa, prácticamente inabarcable. La lógica del lucro no siempre es compatible con las necesidades de los pacientes reales y/o potenciales, y esta conflictiva relación merece una reflexión permanente.

Si bien no puede negarse el papel de la industria en la elaboración de fármacos innovadores y tecnología con alto impacto en la salud y la atención de la enfermedad, como por ejemplo la tomografía computarizada de cerebro (desarrollada por el ingeniero electrónico inglés Godfrey Newbold Hounsfield, que dirigía la sección médica del Laboratorio Central de Investigación de la compañía musical Electric and Musical Industries Ltd)⁸; otras importantes innovaciones surgieron en organizaciones sin fines de lucro (p. ej., los anticuerpos monoclonales, desarrollados (y no patentados) por el trabajo mancomunado de César Milstein y Georges Köhler en el Laboratory of Molecular Biology of the Medical Research Council de la Universidad de Cambridge, acreedores del premio Nobel en Fisiología y Medicina del año 1984 junto con Niels K. Jerne⁹, y posteriormente aprovechados económicamente por la industria, la que sí patentó el desarrollo de la aplicación terapéutica y diagnóstica de aquellos.

Mientras algunos defienden el papel de la industria farmacéutica en la innovación tecnológica⁶, otros, como Angell², expresan «que los pocos medicamentos innovadores que llegan al mercado provienen de investigaciones financiadas

con fondos públicos y, en los Estados Unidos, casi todas ellas tienen el apoyo del Instituto Nacional de Salud (NIH) y los estudios son llevados a cabo en universidades, pequeñas compañías biotecnológicas o en el propio NIH».

Una aproximación a la relación entre industria y actividad científica nos obliga a preguntarnos: ¿qué investiga la industria farmacéutica?; ¿cómo investiga?; ¿cómo analiza y publica los resultados de sus investigaciones?; ¿qué papel desempeña en la síntesis de los resultados de numerosas investigaciones?; ¿tiene alguna influencia en la elaboración de las guías de prácticas clínicas elaboradas por expertos y sociedades?; ¿cómo presentan sus resultados a los médicos y al público en general?; ¿sesgan, en un sentido disvalioso, éticamente hablando, las decisiones de los profesionales a través de influencias indebidas? y, si es así, ¿cuáles son esas influencias y cómo operan?

Debo aclarar que, de aquí en más, me enfocaré, dentro de la industria, en la farmacéutica, lo que no significa que otras ramas debieran ser igualmente estudiadas.

¿Qué investiga la industria farmacéutica?

Se esperaría que el esfuerzo en investigación tenga relación con alguna medida que cuantifique la carga que las enfermedades producen en la sociedad (a mayor carga mayor investigación), más allá de que las conductas preventivas que pueden influir en dicha carga no dependa quizá tanto de la investigación como de instrumentos cuya eficacia ya se conoce y que no se implementan.

Una medida propuesta para medir la carga de las enfermedades en los individuos y la sociedad es la llamada años vividos ajustados a la discapacidad o mala salud (AVAD o DALY en inglés)¹⁰. Esta medida toma en cuenta no solo los años de vida perdidos (que toma el valor 1 si estos implican la muerte del individuo), sino que hace un ajuste si estos años se viven con discapacidad (p. ej., es un valor 0 si la persona vive ese año en plena salud y un valor mayor de entre 1 y 0 si los vive con alguna enfermedad, más cerca del 0 si es con una hipocausia que una demencia, la que se halla más cerca del 1 que la primera). La suma de los AVAD de toda la población, o carga de la enfermedad, está pensada como una medida de la brecha existente en el estado actual de salud y la situación de salud ideal en la cual toda la población vive hasta una edad avanzada, libre de enfermedad y discapacidad. La suma de las AVAD de la población mundial constituye la carga que las enfermedades a ella le imponen.

En el año 1999¹¹, la carga enfermedad de las enfermedades del sistema nervioso central importaba el 11,5% del total a nivel mundial, las cardiovasculares el 10,3% y las infecciosas y parasitarias (incluidas el VIH/sida) el 29,6% (24,5% si excluimos el VIH/sida). Sin embargo, más allá de la importante carga enfermedad de las enfermedades tropicales, los recursos que a ellas se destinaban en investigación eran (y continúan siendo) extraordinariamente bajos. La literatura define como «enfermedades abandonadas» aquellas enfermedades infecciosas que primaria, aunque no exclusivamente, afectan la publicación vulnerable de países en desarrollo donde las pobres condiciones sanitarias y la falta de acceso a los cuidados de salud, favorecen la transmisión de enfermedades y la proliferación de vectores. Estas enfermedades, en las

cuales se incluyen la malaria, la tuberculosis, las disenterías y kinetoplastidos como leishmaniasis (incluida la enfermedad de Chagas, nota de este autor) causan 35.000 muertes por día en el mundo en desarrollo con significativa morbilidad¹².

En el período 1975-1999, se introdujeron en el mercado 1.393 nuevas entidades químicas o medicamentos (NEQ), de los cuales solo 16 estaban indicadas en estas enfermedades olvidadas¹¹, mientras solo el 31% de estas 1.393 NEQ pueden considerarse reales innovaciones (las restantes incluidas en el 69% pueden calificarse como «me too drugs» o «fármacos yo también», pues no tienen una eficacia y seguridad relevante en relación con las previamente existentes). Por otro lado, las 16 NEQ (el 100%) introducidas en ese período y destinadas a enfermedades olvidadas resultaron innovaciones terapéuticas. Estas mismas 16 fueron catalogadas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como medicamentos esenciales (en el mismo período, solo otras 23 NEQ fueron introducidas por la OMS en el listado de fármacos esenciales¹¹). La magnitud de la desproporción puede verse cuando se lee que la cantidad invertida en investigación en esos años en enfermedades respiratorias no infecciosas superó en 100 veces a la invertida en enfermedades tropicales¹¹.

Una nueva revisión del tema publicada en el año 2010¹² revela algunos datos interesantes: revisando el estudio citado previamente, descubre que 46 NEQ (y no 16) fueron realmente introducidas entre los años 1975 y 1999 destinadas a enfermedades «olvidadas» y que el 85% de ellas fueron consideradas como medicamentos esenciales por la OMS. Informa además que entre los años 2000 y 2009 fueron introducidas solo 26 NEQ (incluidas vacunas), de las cuales solo el 50% de ellas fueron consideradas medicamentos esenciales por la OMS. En 2007, se invirtieron 2,5 mil millones de dólares en estas enfermedades (el 80% en HIV/sida, tuberculosis y malaria), y el 90% de los fondos fueron provistos por entidades públicas o donantes filantrópicos y solo el 10% restante por la industria farmacéutica.

Sin embargo, no debe dejar de mencionarse que la introducción de NEQ en el mercado no significa que necesariamente ellas se utilicen en la población en las cuales se hizo la investigación y que más requieren de estos productos. Grace Malenga, una investigadora de Malawi, testificó ante la Comisión Asesora Nacional en Bioética de Estados Unidos que, de acuerdo con ensayos clínicos conducidos en su país, se demostró que la mefloquina es más eficaz contra la malaria que la quinina y la cloroquina, y que, sin embargo, 20 años después de completado el estudio, todavía este medicamento no se utiliza en su país¹³, excepto por los turistas que lo visitan¹⁴.

En el año 2004, los gastos en investigación sobrepasaron los 100.000 millones de dólares, pero solo el 10% de esa suma se destinó a la investigación de entidades patológicas responsables del 90% de la carga enfermedad¹⁵. Esta disparidad ha sido llamada la brecha 90/10 y superarla es uno de los grandes desafíos de la humanidad. La contradicción existente entre la lógica del lucro que motoriza la investigación y la lógica de las necesidades de quienes requieren nuevos tratamientos, pero carecen de recursos para pagarlos, explica la paradoja que acabamos de señalar.

Como se dijo más arriba, una importante proporción de los nuevos fármacos introducidos en el mercado son las llamadas «fármacos yo también», los que no tienen prácticamente

diferencias con los ya existentes. De 1998 a 2003, 487 fármacos fueron aprobados por la Food and Drug Administration (FDA). De ellos, 379 (78%) fueron considerados por la agencia como poseedores de cualidades terapéuticas similares a uno o varios que estaban en el mercado y 333 (68%) no eran siquiera nuevos compuestos (lo que la FDA llama «nuevas entidades moleculares»), sino, por el contrario, nuevas formulaciones de viejas combinaciones. Solo 67 (14%) de los 487 resultaron nuevos componentes que constituían realmente una mejora sobre los viejos medicamentos¹⁶. «La industria justifica las “drogas yo también” con el argumento de que ellas proveen una reserva para los pacientes que no responden bien a drogas similares y que la competencia baja los precios. . . La primera afirmación raramente está probada en ensayos, y respecto a la segunda hay muy poco de realidad en ella»¹⁶.

¿Cómo investiga la industria farmacéutica? Aspectos éticos

Es conflictiva, desde la perspectiva ética, la relación entre la industria y la investigación. Basta señalar el no reconocimiento por parte de la FDA a la Declaración de Helsinki (DH) a partir del 27 de octubre del 2008. «Según la FDA, su decisión de abandonar la DH y solo exigir las Guías de buenas prácticas clínicas (BPC) se debe a la necesidad de asegurar la calidad de la información que reciben de los países de bajos y medianos ingresos, evitar la confusión que se genera cada vez que se realiza una enmienda a la DH y la preocupación de que futuras enmiendas pudieran contradecir las leyes y regulaciones estadounidenses. Sin embargo, esta justificación no explica las razones por las que el cambio solo afecta a los estudios realizados en países de bajos y medianos ingresos, siendo además que la mayoría de estos países han aprobado leyes o regulaciones que incluyen el respeto a la DH. En opinión de los críticos, la acción de la FDA es consistente con su interés en realizar estudios controlados (EC) con placebo en los países de bajos y medianos ingresos; y parecería que es una decisión que no ha sido consensuada con los otros autores de las Guías de BPC, ya que curiosamente ese documento dice que los EC deben realizarse de acuerdo con los criterios éticos de la DH»¹⁷. Justamente, los problemas entre la industria, la FDA y la Asamblea Médica Mundial, en relación con la DH, se plantean a partir del año 2000, especialmente en relación con 3 puntos de la declaración: «los cambios más contendidos fueron las limitaciones al uso del placebo (párrafo 29), el que la población que participa en la investigación tuviera posibilidades de beneficiarse de los resultados (párrafo 19) y la obligatoriedad de proveer acceso al mejor procedimiento una vez finalizado el estudio (párrafo 30)»¹⁷.

Este conflicto no está al margen de hechos históricos que subyacen a este debate. Motivo de gran escándalo fueron las investigaciones para prevención de la transmisión vertical del HIV por parte de mujeres embarazadas portadoras realizadas en África en la década de los noventa comparando fármaco activo de eficacia ya conocida contra placebo, investigaciones que no hubieran sido permitidas en el país de origen de las investigaciones (Estados Unidos)¹⁸, así como la controversia acerca de un protocolo de investigación de surfactantes vs. placebo a ser implementado en Latinoamérica¹⁹.

La aprobación ética de protocolos por parte de comités de ética autodenominados independientes, pero con fines de lucro, también se encuentra cuestionada por la transgresión a las normas vigentes al dar curso a los protocolos, hojas de información y consentimientos informados de sus clientes, de los cuales dependen para subsistir económicamente²⁰.

En investigación, el tiempo es oro. La tercerización por parte de la investigación de Organizaciones de Investigación por Contrato (OIC o CRO, por Contract Research Organization), tiene por objetivo facilitar y acelerar la obtención de resultados clínicos a efectos de aprovechar el mayor tiempo posible las ganancias de los fármacos patentados²¹. El reclutamiento competitivo por parte de investigadores contratados, que cobran por paciente incorporado, conlleva el riesgo de violar los criterios de inclusión y exclusión, o bien de transgredir normas éticas al consentimiento informado, violando derechos humanos de los sectores más vulnerables²¹.

Es conocido el acuerdo de indemnización y reconocimiento por parte de Industrias Pfizer por la realización sin consentimiento de una investigación en meningitis con trovafloxacin (Trovan®) en niños durante una epidemia ocurrida en Nigeria en el año 1996²²⁻²⁴. En Argentina se registraron violaciones que tomaron estado público con intervención en la justicia, tanto en estudios oncológicos (realizados sin intervención de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica), como en un estudio cardiológico (estudio Guardian y violación del consentimiento informado en el Hospital Naval de la Ciudad de Buenos Aires) y como en un estudio de vacuna (estudio Compas conducido en Santiago del Estero, Mendoza y San Juan)²⁵.

¿Cómo analiza y publica la industria farmacéutica los resultados de sus investigaciones?

Entre los años 1999 y 2004 estuvo a la venta el rofecoxib, que fue retirado por el laboratorio Merck ante la creciente evidencia de que este inhibidor de la ciclooxigenasa 2 (COX-2) aumentaba el riesgo de infarto agudo de miocardio. Lo sorprendente de este hallazgo es que la industria ya conocía los riesgos desde antes de ser aprobado por las agencia reguladoras. Desde el año 1998 se sabía que los inhibidores de la COX-2 tenían un efecto inhibitorio en la producción de prostaciclina, lo cual desactiva una de las defensas primarias del endotelio en contra de la agregación plaquetaria, hipertensión y aterosclerosis, a la vez que promueve la vasoconstricción²⁶. La FDA aprobó el medicamento a pesar de que un médico funcionario de esta institución señaló que en un estudio de 6 semanas los fenómenos cardioembólicos eran más frecuentes con rofecoxib que con placebo. Estudios posteriores con este fármaco se diseñaron de tal forma que minimizaron estos efectos adversos²⁶. En el año 2000, Pfizer completó un estudio aleatorizado con celecoxib para pacientes con enfermedad de Alzheimer pero los eventos desfavorables cardiovasculares recién se publicaron en el año 2005²⁶. Fue necesario que se publicasen 3 estudios con inhibidores de la COX-2 para que recién se tomasen en cuenta estos riesgos²⁶. Sin embargo, documentación interna del laboratorio Merck, a la que se accedió en el marco del litigio en el que se vio envuelta esta

institución por el rofecoxib, permitió conocer que ya en el año 2001 la empresa tenía datos importantes respecto al efecto adverso de este fármaco que fueron ocultados a la FDA²⁷. Incluso un metaanálisis del año 2001, en el que 5 de los 7 autores eran empleados del laboratorio Merck, concluyó que no había efectos adversos cardiovasculares con el rofecoxib²⁸.

En las últimas 2 décadas, expresa Angell²⁹, la industria farmacéutica ha avanzado de una manera sin precedentes en la evaluación de sus propios productos y los sesgos observados en los ensayos con rofecoxib «no son inusuales ni tampoco limitados a Merck». En los estudios patrocinados por la industria, ella «es la dueña de la base de datos y tiene la discreción de determinar quién tendrá acceso a ella». «En este punto, los investigadores tienen las manos atadas, proveen de pacientes y coleccionan datos de acuerdo con el protocolo de la compañía»²⁹. Podríamos decir que, más que investigadores, son técnicos encargados de la recolección lucrativa de datos, pues no participan ni del diseño ni del análisis de la investigación. Debería agregarse que hay muchas maneras de producir sesgos en los resultados sin falsificar los datos del documento fuente o de las bases de datos: decidir realizar análisis bajo tratamiento o por intención de tratamiento (según convenga)²⁷, comparar con placebo (aun cuando exista un fármaco con eficacia comprobada) o utilizar una dosis más baja del comparador, o una dosis más alta (para incrementar los efectos adversos de este y minimizar los del fármaco investigado), ocultar parte de los datos, entre otros²⁹.

Otro ejemplo de sesgo intencional es lo ocurrido con la paroxetina para el tratamiento de la depresión en población pediátrica. Un estudio, que se llevó a cabo en Estados Unidos entre los años 1993 y 1996, no mostró que fuese superior al placebo (estudio 329) y otro que se implementó en Europa y Sudamérica, entre otros lugares, mostró que era inferior al placebo (estudio 377)³⁰. Sin embargo, un equipo interno del laboratorio (Central Medical Affairs team) del laboratorio SmithKline Beecham recomendó publicar datos positivos, pues «sería inaceptable incluir una afirmación de que la eficacia no había sido demostrada, puesto que esto podría socavar la confianza en la paroxetina»³⁰, por lo que se envió un resumen con la conclusión favorable al fármaco a la reunión del European College of Neuropsychopharmacology en noviembre del 1998³⁰. A pesar de que el estudio publicado informó de que la paroxetina generalmente es bien tolerada y efectiva para la depresión mayor en adolescentes, posteriormente se desaconsejó su uso en menores de 18 años por incrementar en un 50 a un 200% el riesgo de suicidio en relación con el placebo³⁰.

Estas anécdotas podrían ser solo eso, pero ellas reflejan una situación no inusual en la investigación patrocinada por empresas con fines de lucro, lo que determina que este constituya un sistema resquebrajado («a broken system»), como afirma Angell²⁹.

Los ensayos clínicos controlados aleatorizados doble ciego financiados por la industria muestran una clara tendencia a interpretar sus resultados en un sentido más favorable hacia el beneficio del fármaco experimental que aquellos que están financiados por organizaciones sin fines de lucro. Esta tendencia se mantiene luego de ajustar los resultados a variables confundentes, como calidad metodológica, tamaño de muestra y otros, lo que obliga al lector a evaluar con cuidado si las

conclusiones de estos estudios se fundamentan en los datos ofrecidos y a tener en cuenta el potencial sesgo producido por la fuente de financiación^{31,32}. Debe agregarse que este sesgo se observa tanto en estudios médicos como quirúrgicos³³.

Una revisión que plantea que los intereses financieros pesan en relación con los resultados de la investigación expresa que la razón de productos cruzados (odds ratio) de que un estudio patrocinado por la industria tenga un desenlace que lo favorece es de 3,6 (IC del 95%, 2,63-4,91) respecto al no patrocinado³⁴. Los autores que tienen relaciones financieras con las compañías farmacéuticas tienen una mayor probabilidad de encontrar conclusiones que las beneficien que los autores que no tengan dicha relación (51% vs. 0%; $p < 0,001$)³⁴. En forma similar, un análisis de 1998 de 106 artículos de revisión sobre los efectos en la salud del tabaco en los fumadores pasivos mostraba conclusiones estadísticamente significativas a favor de la industria si los estudios estaban patrocinados por ellas que si no lo estaban (94% vs. 13%, $p < 0,001$)³⁴.

Distintas razones pueden influir en los mejores resultados a favor del fármaco experimental observados en los estudios clínicos aleatorizados patrocinados por la industria: a) el diseño: estos estudios tienden a usar en mayor proporción controles inactivos o controles activos de menor calidad o en dosis insuficientes como dijimos anteriormente; b) una mayor predisposición de la industria a no publicar los resultados de los estudios negativos (sesgo de no publicación), y c) se publican varias veces los resultados de un estudio positivo³⁴. La selectividad en la publicación (no publicación de resultados negativos o seleccionar para publicación solo los que dan resultados significativos o los que dan mejores resultados), así como duplicar publicaciones de estudios originales como causa importante de sesgos en la interpretación de los efectos de los fármacos, han sido señalados por distintos autores³⁵.

El Dr. Jeffrey R. Lisse, un reumatólogo de la Universidad de Arizona, primer autor de uno de los estudios realizados con rofecoxib publicado en *Annals of Internal Medicine*³⁶ que omitió datos de mortalidad relacionados con el fármaco, comentó posteriormente que «Merck diseñó el ensayo, pagó el ensayo y llevó adelante el ensayo... y cuando el estudio estuvo completo dijo: «Nosotros queremos su ayuda para trabajar en el escrito». El escrito inicial fue escrito por Merck, y recién después enviado a mí para su edición»³⁷. No es inusual que quien firma como primer autor no sea quien escriba el trabajo, y que quienes hayan tenido acceso a los datos, analizados los mismos y escrito finalmente el informe no sean conocidos. Estos hechos constituyen lo que se da en llamar el fenómeno de los «escritores fantasmas de las publicaciones» y de los «gestores fantasmas de las investigaciones» («ghost writers» y «ghost management»)³⁸.

La magnitud de este fenómeno y el sesgo que producen en las publicaciones son difíciles de cuantificar pero, según algunos autores, su importancia es considerable^{38,39}.

Un estudio de cohorte comparó la autoría de protocolos de investigación aleatorizados de la industria iniciados en los años 1994-1995 (aprobados por los comités Científico-Ético de Copenhagen y Frederiksberg) con la autoría de sus correspondientes publicaciones y concluyó que el 75% de estas (IC del 95%, 60%-87%) fueron elaboradas por escritores fantasma³⁹.

Como dijimos más arriba, las compañías farmacéuticas suelen tercerizar la investigación en OIC y para escribir los trabajos contratan las llamadas Compañías de Educación y Comunicación Médica (Medical Education and Communication Companies, [MECC]), de las que en Estados Unidos se informa de la existencia de más de 181 hacia el año 2001⁴⁰. Estas compañías redactan los trabajos como «escritores fantasma» y se encargan de buscar los autores que los firmen. Dado que deben satisfacer el interés de sus clientes (las compañías farmacéuticas), las MECC se encuentran inclinadas a favorecer el interés de sus contratistas, el cual es el colocar sus productos en el mercado; como bien da testimonio una ejemplada de una de ellas, Maryam R. Mohassel, que se desempeñó posteriormente como miembro de cuerpo editorial del *American Journal of health-system Pharmacy*⁴¹.

El 70% de los fondos en investigación de la industria se canalizan a través de OIC que no publican con sus propios nombres y el otro 30% posiblemente incluye a alguien que es un controlador fantasma del proceso de investigación, del principio al fin de la misma⁴⁰.

El papel de la publicación científica como parte de la campaña de colocación del producto en el mercado está bien descrita por distintos autores⁴⁰ y, más aún, es reconocida por las empresas dedicadas a escribir y publicar los trabajos de estudios patrocinados por la industria en las campañas de promoción de sus actividades (véase, por ejemplo, en la página de Watermeadow Medical⁴²: «La planificación de la publicación es vital para el éxito de la estrategia de comercialización de cualquier producto»).

La necesidad de recurrir a «escritores fantasma» y a «organizaciones fantasma» que no aparecen luego en las publicaciones reside en la necesidad de dar una apariencia de independencia al proceso⁴⁰.

Muchas investigaciones financiadas por la industria luego de que los fármacos ya están en el mercado tienen diseños desarrollados «más para familiarizar» a los médicos con los productos que para producir conocimientos⁴³.

Estudios metaanalíticos apareados por fármacos, enfermedades investigadas y momento en el que se realizaron los metanálisis, pero que diferían en si, fueron patrocinados por la organización sin fines de lucro Colaboración Cochrane o por la industria; se diferenciaban en excelencia metodológica y conclusiones: en los segundos, se observaban una menor calidad y una mayor tendencia a recomendar el uso sin reservas de los fármacos producidos por la industria patrocinante^{44,45}.

Se define conflicto de interés como el conjunto de condiciones en las cuales el juicio primario de interés del profesional (tal como el bienestar del paciente o la validez de la investigación) tiende a ser indebidamente influido por un interés secundario (tal como un beneficio económico)³⁴ u otros réditos no económicos, tales como publicación de artículos de alto impacto (entre los académicos está difundido el aforismo «publish or perish», «publica o perece»), prestigio, etc. En PubMed, se define en «medical subject headings» (MeSH) como conflicto de interés toda situación en la cual el individuo puede beneficiarse personalmente de una acción oficial o profesional. Esta incluye un conflicto entre el interés privado de la persona y la responsabilidad oficial en una posición de confianza. El término no se restringe a empleados de gobierno.

El concepto se refiere a cualquier conflicto de interés y a la apariencia o percepción de dicho conflicto⁴⁶.

La influencia de los conflictos de interés también se observa en la confección de las guías de prácticas clínicas. Si bien no siempre se declaran esos conflictos, o se manifiesta no tenerlos cuando se tienen, un porcentaje importante de quienes participan en la elaboración de dichas guías se encuentra en esa condición⁴⁷. En los estudios en los que se observan conflictos de interés se encuentra una mayor tendencia a recomendar fármacos de alto coste o, más allá de la evidencia, fármacos originales sobre los genéricos⁴, y a desatender o presentar sesgos en los estudios de coste-efectividad o coste-eficacia de medicamentos de alto coste patrocinados por la industria.

¿Cómo promociona la industria farmacéutica sus productos?

Una relación relevante de la industria con la actividad científica es la que se da en el marco de la educación médica continua (EMC), conferencias, jornadas y congresos, y la ejercida también a través de los llamados agentes de propaganda médica.

Es real que muchos profesionales tienen acceso a publicaciones de su especialidad a través de bases que les brindan algunos laboratorios farmacéuticos, o al apoyo económico para la compra de libros y revistas, o asistencias a congresos o jornadas a los que, quizá, por razones económicas, no podrían concurrir sin este apoyo. Este es el lado claro de la luna a la que me refería en el epígrafe.

Sin embargo, con excesiva frecuencia, esta intervención se ve desvirtuada constituyéndose en influencias, de las que no siempre los médicos están conscientes⁴⁸, que, con un fin exclusivo de mercadeo, conllevan la indicación de productos que, en oportunidades, por sus costes o efectos adversos, no necesariamente son los que más convienen a los pacientes.

Para tener una idea de la importancia que la promoción y la propaganda tienen para la industria, se puede señalar que en la década de los noventa el 35% de los gastos de las 10 principales compañías en el mundo se destinaron a mercadeo y administración, y solo del 11 al 14% a investigación y desarrollo¹⁶.

En el año 2000, en Estados Unidos se gastaban de 8 mil a 13 mil dólares por médico al año en promoción y mercadeo⁴⁹. En la misma publicación se señala que, si bien el 85% de los estudiantes consideraba inapropiado que un político reciba un obsequio, solo el 46% consideraba inadecuado recibir un regalo de la industria farmacéutica⁴⁹. Lo relevante es que la interacción parece afectar realmente al sentido de la prescripción⁴⁹. De hecho, puede suponerse que si dicha inversión por parte de la industria no afectase a la prescripción, no se entendería por qué se realiza. Podemos afirmar que está demostrado que la EMC patrocinada por la industria destaca preferentemente los fármacos del patrocinador en relación con otros programas no patrocinados, así como el financiamiento por parte de la industria para viajes y hospedajes a simposios educativos están asociados a un incremento en la tasa de prescripción de la medicación que se patrocina, como también la concurrencia a presentaciones brindadas por conferencias de

representantes de las farmacéuticas se asocian a una prescripción no racional⁴⁹.

Es una realidad que la industria no solo está interesada en la promoción, sino también en vigilar lo que el médico prescribe para así controlar la eficacia de su gestión y dirigir mejor los apoyos que otorga a ellos. Una empresa internacional dedicada a dicha actividad, que opera también en Argentina, Close-Up International, que dice de sí el haber tenido la «idea original» de haber creado, en el año 1968, la «primera auditoría de prescripciones del mundo», expresa que su tarea «permite seleccionar el target de médicos prescriptores de mercados terapéuticos, con el fin de dirigir la promoción hacia el médico-objetivo y seguir los resultados de la promoción. Muestra el comportamiento de médicos que provienen de una base de datos constituida por los médicos altamente prescriptores del mercado de interés del laboratorio, conformados por clases terapéuticas, productos o moléculas. Se categoriza al médico para el mercado y para la marca del laboratorio. La metodología se basa en una muestra representativa de prescripciones, obtenidas de la captación directa de un panel de farmacias, constituyendo una fuente objetiva, documentada e inobjetable de lo que el médico hace y no lo que dice que hace»⁵⁰ (destacado del autor).

Es lógico que la industria pretenda vender sus productos y controlar el resultado de la promoción y la propaganda médica. Lo que es motivo de debate en importantes publicaciones médicas en los últimos años es la relación de la industria con la EMC, es decir, los cada vez más estrechos nexos entre las empresas y las actividades científicas desarrolladas en congresos, jornadas, conferencias y cursos, tanto en el soporte financiero para que se puedan llevar adelante dichas actividades, como en el apoyo para que los profesionales participen en ella, como en el pago que se realiza a líderes de opinión para que den conferencias relacionadas con los productos que promocionan distintos laboratorios⁵¹⁻⁵⁴. El debate tiene una intensidad tal que en el mismo número de una revista puede leerse a un autor afirmar que «el apoyo financiero de la industria a conferencias seminarios y simposios ayuda a los médicos a proveer el mejor, más apropiado y más actualizado cuidado a sus pacientes»⁵² y a otro expresar que «la EMC está enlazada de tal manera con el mercadeo de la industria que la integridad y la credibilidad (de la EMC) se encuentra cuestionada» y que incluso, mucho mejor que «exponer los conflictos de interés, es evitarlos»⁵¹.

Similar polémica alcanza a la relación entre los líderes de opinión y la industria. Así leemos opiniones que afirman que «en la era de Internet, con la explosión de las redes sociales y el libre acceso, la opinión experta en forma progresiva se ve diluida por la opinión de cualquiera que quiera expresar un deseo o dar una visión. En este contexto, es muy importante para las compañías que desarrollan nuevos tratamientos trabajar con líderes expertos... y apoyarlos para que tengan la voz más potente posible»⁵⁴, como también encontramos otras que manifiestan que si bien los líderes de opinión y la industria se benefician mutuamente de su relación, esto es en perjuicio de los pacientes y la sociedad, pues como consecuencia de estas prácticas resultan la prescripción irracional, la omisión de los tópicos de seguridad y el incremento de los costes⁵³.

Conclusiones

Para una empresa que cotiza en la bolsa de valores, institución anónima por excelencia, la salida del mercado de un medicamento exitoso («blockbuster drug»), o la ineficacia demostrada de un fármaco del cual se esperaba un alto potencial de ventas, puede afectarla en tal magnitud que la tentación para ocultar, falsificar, analizar o interpretar sesgadamente los resultados es demasiado grande. Esto motiva la necesidad de adecuados controles con acceso independiente a sus bases de datos.

La relación entre la industria y la actividad científica es compleja y contradictoria. La lógica del lucro y la lógica de la necesidad del progreso científico-técnico y, lo más importante, de lo que la sociedad y los pacientes realmente necesitan en algunas oportunidades confluyen, pero en muchas otras son antagónicas.

Todo acto humano, en tanto afecte favorable o desfavorablemente a nuestros semejantes, es un acto moral, por lo que el tipo de relación que establezcamos los profesionales dedicados a la salud con la industria tiene implicancias morales más allá de que seamos o no conscientes de ellas. Reflexionar sistemáticamente sobre estas relaciones, hacerlo con otros y transdisciplinariamente, y no evitar enfrentar los dilemas, sino afrontarlos permanentemente y en forma explícita, constituyen desafíos a los que estamos todos obligados, especialmente aquellos que desarrollamos actividades docentes, pues somos referentes de jóvenes que están en formación. Lo mencionado es un imperativo categórico que no podemos eludir.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bunge M. Filosofía para médicos. Buenos Aires: Editorial Gedisa, S.A.; 2012.
2. Angell M. La verdad acerca de la industria farmacéutica: cómo nos engaña y qué hacer al respecto. 1.ª ed. Bogotá: Grupo Editorial Norma S.A.; 2006.
3. Shah S. Cazadores de cuerpo. 1.ª ed España: 451 Editores; 2009.
4. Stamatakis E, Weiler R, Ioannidis JP. Undue industry influences that distort healthcare research, strategy, expenditure and practice: A review. Eur J Clin Invest. 2013;43:469-75.
5. Nossal SG. The biotechnology revolution and world health. Public Health Rep. 1998;113:122-7.
6. Estudios clínicos, la industria sin chimeneas. Revista CAEME. 2010;1:32-9.
7. Calinas-Correia J. Big pharma: A story of success in a market economy. Med Health Care Philos. 2013;16:305-9.
8. Filler A. The history, development and impact of computed imaging in neurological diagnosis and neurosurgery: CT, MRI, and DT. Nature Precedings. 2009. [consultado 28 Abr 2013]. Disponible en: <http://precedings.nature.com/documents/3267/version/5/files/npre20093267-5.pdf>
9. Pasqualini CD. Entretelones del invento de los anticuerpos monoclonales. Medicina (B Aires). 2008;68:475-7.
10. WHO. Health statistics and health information systems. Metrics: Disability-Adjusted Life Year (DALY) [consultado 1 Mayo 2013]. Disponible en: <http://www.who.int/healthinfo/global.burden.disease/metrics.daly/en/#>

11. Trouiller P, Olliaro P, Torreele E, Orbinski J, Laing R, Ford N. Drug development for neglected diseases: A deficient market and a public-health policy failure. *Lancet*. 2002;359:2188-94.
12. Cohen J, Dibner MS, Wilson A. Development of and access to products for neglected diseases. *PLoS One*. 2010;5:e10610.
13. National Bioethics Advisory Commission. Ethical and policy issues in international research: Clinical trials in developing countries. Report and recommendations of the National Bioethics Advisory. Bethesda, Maryland, 2001, Vol. 1. p. 62. [consultado 28 Abr 2013]. Disponible en: <http://bioethics.georgetown.edu/nbac/clinical/Vol1.pdf>
14. Mastroleo I. El principio de acceso posinvestigación en la revisión 2008 de la Declaración de Helsinki. *Perspectivas Bioéticas*. 2008;13:140-57.
15. Bell S. From practice research to public policy —the ministerial summit on health research. *Ann Pharmacother*. 2005;39:1331-5.
16. Angell M. Excess in the pharmaceutical industry. *CMAJ*. 2004;171:1451-3.
17. Humedes N, Ugalde A. Un estudio crítico de los principios éticos internacionales. En: Humedes N, Ugalde A, editores. *Ética y ensayos clínicos en América Latina*. 1.ª ed. Buenos Aires: Lugar Editorial; 2012. p. 19-50.
18. Lurie P, Wolfe SM. Unethical trials of interventions to reduce perinatal transmission of the human immunodeficiency virus in developing countries. *N Engl J Med*. 1997;337:853-6.
19. PUBLICCITIZEN. Request to the Department of Health and Human Services to halt plans for unethical placebo-controlled study of drug for respiratory distress syndrome in Latin America unless it is redesigned to treat all patients (HRG Publication #1558). 2001 [consultado 19 Mayo 2013]. Disponible en: <http://www.citizen.org/publications/publicationredirect.cfm?ID=6761>
20. Gonorazky SE. Independent ethics committees for clinical research in Argentina. An evaluation and a system to guarantee their independence. *Medicina (B Aires)*. 2008;68:113-9.
21. Humedes N, Ugalde A. La globalización de la investigación clínica en América Latina. En: Humedes N, Ugalde A, editores. *Ética y ensayos clínicos en América Latina*. 1.ª ed. Buenos Aires: Lugar Editorial; 2012. p. 79-109.
22. Lenzer J. Secret report surfaces showing that Pfizer was at fault in Nigerian drug tests. *BMJ*. 2006;332:1233.
23. Lenzer J. Appeals court rules that Nigerian families can sue Pfizer in US. *BMJ*. 2009;338:b458.
24. Lee SB. Informed consent: Enforcing pharmaceutical companies' obligations abroad. *Health Hum Rights*. 2010;12:15-28.
25. Humedes N, Ugalde A. Marco regulatorio y ensayos clínicos en Argentina. En: Humedes N, Ugalde A, editores. *Ética y ensayos clínicos en América Latina*. 1.ª ed. Buenos Aires: Lugar Editorial; 2012. p. 133-92.
26. Psaty BM, Furberg CD. COX-2 inhibitors —lessons in drug safety. *N Engl J Med*. 2005;352:1133-5.
27. Psaty BM, Kronmal RA. Reporting mortality findings in trials of rofecoxib for Alzheimer disease or cognitive impairment: A case study based on documents from rofecoxib litigation. *JAMA*. 2008;299:1813-7.
28. Konstam MA, Weir MR, Reicin A, Shapiro D, Sperling RS, Barr E, et al. Cardiovascular thrombotic events in controlled, clinical trials of rofecoxib. *Circulation*. 2001;104:2280-8.
29. Angell M. Industry-sponsored clinical research: A broken system. *JAMA*. 2008;300:1069-71.
30. Kondro W, Sibbald B. Drug company experts advised staff to withhold data about SSRI use in children. *CMAJ*. 2004;170:783.
31. Als-Nielsen B, Chen W, Gluud C, Kjaergard LL. Association of funding and conclusions in randomized drug trials: A reflection of treatment effect or adverse events? *JAMA*. 2003;290:921-8.
32. Bero L, Oostvogel F, Bacchetti P, Lee K. Factors associated with findings of published trials of drug-drug comparisons: Why some statins appear more efficacious than others. *PLoS Med*. 2007;4:e184.
33. Bhandari M, Busse JW, Jackowski D, Montori VM, Schunemann H, Sprague S, et al. Association between industry funding and statistically significant pro-industry findings in medical and surgical randomized trials. *CMAJ*. 2004;170:477-80.
34. Bekelman JE, Li Y, Gross CP. Scope and impact of financial conflicts of interest in biomedical research: A systematic review. *JAMA*. 2003;289:454-65.
35. 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.
36. Lisse JR, Perlman M, Johansson G, Shoemaker JR, Schechtman J, Skalky CS, et al. Gastrointestinal tolerability and effectiveness of rofecoxib versus naproxen in the treatment of osteoarthritis: A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 2003;139:539-46.
37. Berenson A. Evidence in viox suits shows intervention by Merck Officials [consultado 18 Mayo 2013]. *The New York Times*. 2005; 24 de abril del 2005. Disponible en: <http://www.nytimes.com/2005/04/24/business/24drug.html>
38. Sismondo S. Ghost management: How much of the medical literature is shaped behind the scenes by the pharmaceutical industry? *PLoS Med*. 2007;4:e286.
39. Gotzsche PC, Hrobjartsson A, Johansen HK, Haahr MT, Altman DG, Chan AW. Ghost authorship in industry-initiated randomised trials. *PLoS Med*. 2007;4:e19.
40. Sismondo S, Doucet M. Publication ethics and the ghost management of medical publication. *Bioethics*. 2010;24:273-83.
41. Mohassel MR. Medical education and communication companies: How ideal a fit for pharmacists? [consultado 18 Mayo 2013]. *Am J Health Syst Pharm*. 2003; 60:1837. Disponible en: <http://www.medscape.com/viewarticle/461906>
42. Watermeadow, Medical. 2013 [consultado 18 Mayo 2013]. Disponible en: <http://www.watermeadowmedical.com/capabilities/pubplanning.html>
43. Sismondo S. How pharmaceutical industry funding affects trial outcomes: Causal structures and responses. *Soc Sci Med*. 2008;66:1909-14.
44. Jorgensen AW, Hilden J, Gotzsche PC. Cochrane reviews compared with industry supported meta-analyses and other meta-analyses of the same drugs: Systematic review. *BMJ*. 2006;333:782.
45. Jorgensen AW, Maric KL, Tendal B, Faurschou A, Gotzsche PC. Industry-supported meta-analyses compared with meta-analyses with non-profit or no support: Differences in methodological quality and conclusions. *BMC Med Res Methodol*. 2008;8:60.
46. NCBI. Conflict of interest. 1991 [consultado 19 Mayo 2013]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/?term=conflict+of+interest>
47. Neuman J, Korenstein D, Ross JS, Keyhani S. Prevalence of financial conflicts of interest among panel members producing clinical practice guidelines in Canada and United States: Cross sectional study. *BMJ*. 2011;343:d5621.
48. Manzini JL. Las relaciones peligrosas: la medicina y el complejo médico industrial [consultado 20 Abril 2013]. 2002. [consultado 20 Abr 2013]. Disponible en: <http://www.aabioetica.org/reflexiones/proy1.HTM>
49. Wazana A. Physicians and the pharmaceutical industry: Is a gift ever just a gift? *JAMA*. 2000;283:373-80.

50. Close-Up, International [consultado 22 Mayo 2013].
Disponible en: http://www.close-upinternational.com/e_historia.html http://www.close-upinternational.com/e_targeting.html
51. Relman AS. Separating continuing medical education from pharmaceutical marketing. JAMA. 2001;285:2009-12.
52. Holmer AF. Industry strongly supports continuing medical education. JAMA. 2001;285:2012-4.
53. Fava GA. Should the drug industry work with key opinion leaders? No. BMJ. 2008;336:1405.
54. Buckwell C. Should the drug industry work with key opinion leaders? Yes. BMJ. 2008;336:1404.

Sergio Eduardo Gonorazky
Especialista Consultor en Neurología, Jefe del Departamento de Investigación, Miembro del Comité Hospitalario de Ética y del Consejo Institucional de Revisión de Estudios de Investigación, Hospital Privado de Comunidad, Mar del Plata, Argentina
Correo electrónico: egonora@gmail.com

1853-0028/\$ – see front matter
© 2013 Publicado por Elsevier España, S.L. en nombre de
Sociedad Neurológica Argentina.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.neuarg.2013.06.002>