



Editorial

Artículo español

¿Por qué es tan difícil publicar resultados negativos?

Why is it so difficult to publish negative results?

Fernando Lamata

Doctor en Medicina. Miembro de la Asociación por un acceso justo al medicamento. España

Comentaré tres razones: porque no los vemos (sesgo de diseño); porque si los vemos no los escribimos (sesgo de redacción); porque si los escribimos no nos los publican (sesgo de publicación).

Si el diseño de la investigación no es adecuado, los resultados serán incorrectos, “no veremos” los resultados negativos. Pongamos un ejemplo, descrito por Joe Stephens. En los años 90 Pfizer estaba tratando de lograr la aprobación de la FDA para tratar meningitis en niños con su antibiótico Trovan (trovafloxacin), pero no lograba reclutar suficientes niños para sus ensayos. Durante la epidemia de meningitis de 1996 en la ciudad de Kano, Nigeria, convenció a las autoridades para llevar a cabo un ensayo clínico con 200 niños. A la mitad se les dio el tratamiento convencional (ceftriaxone intravenoso), a la otra mitad Trovan, por vía oral. Hubo importantes fallos de diseño del ensayo clínico: no hubo informe de comité ético antes de comenzar el estudio (se elaboró un documento falso a posteriori); se reclutaron pacientes sin consentimiento informado escrito adecuado; no se habría probado la absorción por vía oral previamente en niños; se llevó a cabo el ensayo durante una epidemia; y, además, se habrían dado dosis insuficientes del medicamento comparador, con lo que la valoración de la efectividad de Trovan se había sobrevalorado. Según Pfizer la terapia resultó igual de efectiva. La FDA aprobó Trovan (para adultos) en 1997, aunque poco después se comprobó que tenía efectos secundarios afectando al hígado y se limitó su uso. En Europa se prohibió en 1999. Pfizer siguió defendiendo que el ensayo se había hecho de forma correcta, pero después de conocerse el informe de un Panel de expertos confirmando los fallos, acordó pagar 75 millones \$ para cerrar el juicio que se había abierto contra la actuación de la firma. 11 niños murieron y muchos otros sufrieron importantes secuelas ^(1,2,3).

La segunda causa de no publicar resultados negativos es que, siendo el diseño de investigación correcto, los investigadores responsables ven los datos, pero no los incluyen en sus resultados, o modifican el estudio. El antiinflamatorio Vioxx se aprobó en 1999. Los datos publicados de los ensayos clínicos infra-reportaron los datos de efectos adversos como infartos cardíacos e ictus. Al analizar los casos de los inflamatorios rofecoxib y celecoxib Joan Ramón Laporte explicaba cómo “la introducción de modificaciones posteriores al protocolo inicial y la omisión de datos desfavorables a largo plazo son éticamente reprobables y muy preocupantes, porque cuestionan la fiabilidad de los datos científicos y generan desconfianza en la investigación”. Y concluye “el ejemplo de celecoxib y rofecoxib pone de manifiesto la situación de dominio absoluto de las compañías farmacéuticas en la evaluación de los medicamentos”, así

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: flamata.fl@gmail.com (Fernando Lamata).

Recibido el 2 de febrero de 2018; aceptado el 7 de febrero de 2018.



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia:
Articles published in this journal are licensed with a:
Creative Commons Attribution 4.0.
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>
La revista no cobra tasas por el envío de trabajos,
ni tampoco cuotas por la publicación de sus artículos.

como la desproporción de sus medios y los de las fuentes independientes para difundir sus mensajes ⁽⁴⁾. En 2004 Merck retiró el Vioxx del mercado. Según el testimonio del Dr David Graham, Director Asociado de la FDA, entre su lanzamiento en 1999 y 2004 miles de pacientes habrían muerto como consecuencia de tomar este medicamento.

El ejemplo de Lorcainida muestra la tercera razón que hace difícil conocer resultados negativos, el sesgo de publicación. Till Bruckner y Beth Ellis describen con detalle este caso. Se trata de anti-arrítmicos administrados a pacientes que habían sufrido infarto cardíaco, aumentando el riesgo de mortalidad. Se estima que 100.000 personas fallecieron innecesariamente porque, aunque se investigaron los riesgos, no se pudieron publicar los resultados. Remivox (Lorcainida) se aprobó por la FDA en 1980. El mismo año, un grupo de investigadores británico, liderado por John Hampton, hizo un ensayo clínico para evaluar el efecto de Lorcaínida en arritmias, en pacientes que habían sufrido ataque cardíaco. En este estudio se vio que la mortalidad de pacientes tratados con Lorcaínida era mucho mayor que la de quienes se trataron con placebo. Los autores enviaron el artículo para publicación primero al Lancet y luego a revistas de cardiología y, según su testimonio, fue rechazado una y otra vez ⁽⁵⁾. En 1989 y 1992 se publicaron nuevos ensayos clínicos que mostraron el aumento de mortalidad. Finalmente, en 1993, 13 años después del intento inicial, se publicó el estudio original por Cowley y el propio Hampton. Si se hubiera publicado en 1980 se habrían podido evitar decenas de miles de muertes innecesarias ⁽⁶⁾. No es el único ejemplo.

John Ioannidis, de la universidad de Stanford, ha llamado la atención acerca de que la mitad de los trabajos publicados en las revistas científicas no tienen utilidad clínica ⁽⁷⁾. Esto explica, en parte, que las agencias reguladoras, como la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), autoricen la comercialización de medicamentos sin suficiente evidencia de su utilidad. Por ejemplo, en un estudio retrospectivo de supervivencia y calidad de vida con medicamentos para el cáncer aprobados por la EMA entre 2009 y 2013, Courtney y colaboradores encontraron que solamente el 51% de dichos medicamentos mejoraban la supervivencia respecto a placebo en un seguimiento de 5,4 años ⁽⁸⁾. Los autores concluyen: "Cuando se aprueban y se pagan con fondos públicos medicamentos de precios altos que no tienen beneficios clínicos significativos, se puede hacer daño a los pacientes, se pierden importantes recursos de la sociedad y se pone en riesgo la atención sanitaria equitativa y asequible". El balance entre las vidas y los beneficios económicos se inclina en la mala dirección.

Pero, ¿por qué ocurren estos fenómenos?

Porque hay un serio conflicto entre los intereses de los ejecutivos de las industrias farmacéutica y financiera, que quieren ganar cada vez más, y los intereses de los pacientes y los profesionales sanitarios. Y en el actual (des-)equilibrio, pesan más los primeros.

Es conocido que la mayor parte de la investigación la paga la industria farmacéutica, lo mismo que la formación, los congresos médicos, las sociedades científicas, o las guías de práctica clínica ⁽⁹⁾. Pero es menos conocido el dinero con el que la industria paga la investigación lo recauda de los sobre-precios que tienen los medicamentos. En efecto, son los pacientes y los servicios públicos de salud los que están financiando la investigación a través de un "impuesto indirecto" muy importante que cedemos a la industria con la justificación de que es para pagar la investigación: el monopolio de las patentes y la exclusividad de datos permiten poner un sobre-precio durante una serie de años. Con ese sobre-precio los laboratorios financian los gastos de formación de los profesionales sanitarios y los gastos de investigación, pero se quedan con mucho más dinero por hacer esas tareas. Es un sistema perverso e ineficiente.

Es perverso, porque la industria captura una dimensión estratégica de las organizaciones sanitarias, la formación continuada de su personal, condicionando comportamientos de profesionales y directivos. Y, respecto a la investigación, la industria se aprovecha primero de la investigación básica realizada con financiación pública directa. Y después, con el dinero que recauda del impuesto de las patentes, decide en qué se investiga (prioridades comerciales, no de salud), diseña y paga los ensayos clínicos, controla los resultados de los ensayos a través de empresas intermediarias ("Contract Research Organizations"), y decide si se publican o no los datos.

Pero el sistema no sólo es perverso. Es enormemente ineficiente. Como hemos apuntado, el Estado, los gobiernos, los sistemas de salud, les dan a las empresas farmacéuticas la capacidad de recaudar el "impuesto" del sobre-precio que permiten las patentes para, supuestamente, pagar la investigación y la formación de sus profesionales. Pero las empresas gastan mucho menos de lo que les damos y se quedan el resto. En efecto, en la Unión Europea-28, el total de ventas de medicamentos a precios de laboratorio en 2016 ascendió a 165.862 millones €⁽¹⁰⁾. Siguiendo el criterio de Dean Baker, Co-Director del Center for Economic and Policy Research⁽¹¹⁾, podemos estimar que, si los medicamentos se pagaran a precio de genérico, habríamos gastado solamente 64.952 millones €. Quiere decir que el "sobre-precio" que pagamos por las patentes para, supuestamente, financiar la investigación es de 100.910 millones €. Sin embargo, las empresas gastaron en ese año 26.595 millones € en investigación. El resto, 74.315 millones de €, pueden considerarse ganancias abusivas, que podían ir a más formación, más investigación, u otras finalidades muy necesarias de los Servicios de Salud (dotación adecuada de personal, retribuciones adecuadas, tecnología apropiada, programas de promoción de la salud, servicios sociales, etc.).

¿No sería razonable cambiar este modelo por otro en que los precios se pagaran en función de la competencia efectiva del mercado, sin el monopolio de las patentes (precio de genérico), y el gasto en I+D y en formación se pagara directamente por los Servicios de Salud a profesionales, investigadores y organismos científicos? Sin duda. Para salir de la actual espiral de precios excesivos, y hacer más eficiente y más transparente la investigación debemos desvincular precios y financiación de la investigación⁽¹²⁾.

Así, la investigación se dirigiría a las prioridades de salud de los pacientes y las poblaciones, y no a los intereses comerciales de los laboratorios; la investigación sería cooperativa y abierta; el diseño, la realización y la publicación de los datos no estarían influidos por la industria y, por tanto, no estarían condicionados por el ánimo de lucro; y los resultados positivos y negativos de las investigaciones serían publicados y utilizados sin monopolio, con lo que los precios de los medicamentos no serían exorbitantes y no pondrían en riesgo la accesibilidad y la estabilidad de los sistemas de salud.

De la misma manera, la formación sería gestionada por los comités de docencia de los centros sanitarios y los Servicios de Salud, en función de las necesidades de los pacientes y de las instituciones sanitarias, sin interferencia de los intereses comerciales de la industria.

El cambio de modelo no será fácil ni de un día para otro. El Informe del Panel de Expertos del Secretario General de las Naciones Unidas⁽¹³⁾ ha mostrado una serie de medidas interesantes para avanzar. Será un proceso en el que el primer paso es tomar conciencia del problema (:los altos precios provocan que miles de pacientes no pueden acceder al medicamento que necesitan, estimulan el uso inapropiado de medicamentos y, al mismo tiempo ponen en riesgo la viabilidad de los sistemas de salud) y de que existe una alternativa. A partir de ahí los gobiernos regionales y nacionales, así como la Unión Europea, deben tomar medidas para cambiar la situación. Pero también los profesionales sanitarios y los pacientes pueden y deben influir decisivamente con su opinión y sus actitudes en el cambio de modelo.

Referencias

1. Stephens J. Where profits and lives hang in Balance. The Body Hunters. The Washington Post, Dec 17, 2000.
2. Stephens J. Panel Faults Pfizer in '96 Clinical Trial in Nigeria. The Washington Post, May 7 2006.
3. Stephens J. Pfizer to Pay \$75 Million to Settle Nigerian Trovan Drug-Testing Suit. The Washington Post. July 31, 2009.
4. Laporte JR. Las supuestas ventajas de celecoxib y rofecoxib: fraude científico. Butlletí groc. Julio-Septiembre 2002; 15 (Nº4): 13-15

5. Bruckner T, Ellis B. Clinical Trial Transparency: A Key to Better and Safer Medicines. Working Paper. April 2017. DOI: 10.13140/RG.2.2.21249.35686
6. Hampton J. Therapeutic fashion and publication bias: the case of anti-arrhythmic drugs in heart attack. JLL Bulletin: Commentaries on the story of treatment evaluation. 2015.
7. Ioannidis J. Why most clinical research is not useful. PLoS Med 13(6):e1002049. Doi:10.1371/journal.pmed.1002049. June 21,2016.
8. Courtney D et al. Availability of evidence of benefits on overall survival and quality of life of cancer drugs approved by European Medicines Agency: retrospective cohort study fo drug appovals 2009-13. BMJ 2017; 359:j4530 doi:10.1136/bmj.j4530
9. Angells M. The truth about the drug companies: how they deceive us and what to do about it. New York. Random House. 2004.
10. EFPIA. The pharmaceutical industry in figures. Key data 2017.
11. Baker D. Bird Flu Fears: Is there a better way to develop drugs? CEPR Issue brief. October 2005.
12. Lamata F, Gálvez R, Sánchez-Caro J, Pita Barros P, Puigventós F. Medicamentos: ¿derecho humano o negocio? Díaz de Santos. Madrid, 2017.
13. UN Secretary-General's High-Level Panel on Access to Medicines Report, 14 September 2016.