

La guerra de las estatinas: el BMJ no tiene que retractarse



El panel independiente científico (a partir de ahora Panel) al que el BMJ encargó mediar en la controversia acerca de los efectos secundarios de las estatinas en prevención primaria opina de manera unánime que no es necesario que la revista se retracte. Esta opinión no es baladí ya que la interpretación más común es que la anécdota que desencadenó la batalla fue utilizada por todo el engranaje médico-industrial para intentar desacreditar a una revista que se ha convertido en el estandarte de la lucha contra los conflictos de interés, la manipulación de la evidencia y los excesos de la medicina. Si el Panel hubiera considerado necesaria la retractación de la revista se asumía que, según la definición del Comité de Ética de las Publicaciones (COPE), *«el texto contenía datos tan erróneos o sesgados que sus conclusiones no podían ser consideradas»*. Hubiera sido un duro golpe para el BMJ y para la desequilibrada lucha contra la medicamentación de la atención sanitaria y la utilización de la evidencia con fines comerciales, donde el multimillonario mercado de los hipolipemiantes se ha convertido en el estandarte, al ahogar las críticas fundadas sobre los excesos en las recomendaciones en la utilización de medicamentos y sus potenciales riesgos, no bien reflejados, cuando no ocultados, en los ensayos clínicos

El texto es un ejemplo de ecuanimidad y merece la pena leerlo.

Algunas cosas han quedado claras:

1) sin transparencia con los datos crudos de los ensayos

clínicos, la industria y sus portavoces tienen muy complicado atacar las interpretaciones que se hacen de los resultados que aportan.

2) los argumentos que esgrimen «las muertes provocadas» por aquellos que recomiendan tener prudencia con las indicaciones de determinadas intervenciones sanitarias (muy repetido este recurso retórico en el caso de las mamografías de cribado, como nos recuerda Peter C. Gøtzsche en su libro «Mammography screening: truth, lies and controversy») no consideran las muertes producidas por el sobretreatment o el sobrediagnóstico y el principio ético fundamental de «primero, no hacer daño» que debe regir toda intervención médica y son, claramente, argumentos que pretende influir emocionalmente y no racionalmente en la opinión pública

3) la controversia científica debe ser abierta y no parecen aceptables los intentos oscuros de presionar a las instituciones, en este caso al comité editorial de una revista. El principal querellante ha quedado muy tocado en su credibilidad, no por sus argumentos (excepto los, ya aludidos, «emocionales») sino por sus formas no transparentes, que incluyen la utilización de los medios de comunicación generalista.

Así funciona la ciencia hoy en día: más parecida a la política que a la vieja idea de la ciencia como verdad; menos dogmática, más negociadora; menos engreída, más humilde; más lúcida, más compleja, más humana... mejor.

Así resuelve las controversias una institución independiente y transparente.

Un ejemplo el BMJ.

Hacemos una traducción parcial (no se incluyen los interesantes aspectos relacionados con la revisión que también hace el Panel de los procedimientos editoriales del BMJ para aceptar, rechazar o modificar un texto remitido) del documento emitido

por el Panel

Al final, también incorporamos los argumentos que el Panel utiliza para criticar las formas del principal querellante, el profesor Rory Collins (una polémica que nos recuerda otra muy reciente ocurrida en nuestro país)

Antecedentes

En octubre de 2013, el British Medical Journal publicó dos artículos con el mismo tema: un artículo de análisis por Abramson et al (1) argumentando que las directrices para la disminución del colesterol no deberían ser ampliadas y no se debería incluir en el tratamiento con estatinas a las personas de bajo riesgo (riesgo a cinco años <10%), y un artículo de Malhotra (2) donde se sugería que la grasa saturada no es la principal causa de enfermedad cardiovascular. El texto de Abramson et al (1) cuestionó el balance riesgo beneficio de la toma de estatinas que presentaba una actualización del 2013 (3) de un meta-análisis realizado el año previo por el grupo Cholesterol Treatment Trialists Collaboration (CTT) (4). Ambos artículos, citando un artículo escrito por Zhang et al (5), afirmaban que la tasa de efectos secundarios con estatinas estaba alrededor del 20%. Esto fue un error. De hecho, Zhang et al (5) se refería a los «eventos clínicos relacionados con estatinas que se puede interpretar como reacciones adversas por los pacientes o sus médicos». Como Zhang et al. señalaron en un respuesta rápida (6) «implícito en esta definición está el reconocimiento de que la asociación causal entre cada evento y las estatinas era desconocida».

Este error de interpretación fue sugerido por primera vez en una respuesta rápida de Takhar (7)

inmediatamente después de la publicación del texto de Abramson et al (1) y, posteriormente, aclarado por Zhang et al. en una carta publicada en junio de 2014 (8). En ese momento fueron

publicadas numerosas respuestas rápidas reflejando el intenso debate sobre los méritos y las limitaciones de las estatinas en las personas con bajo riesgo de enfermedad cardiovascular.

El 30 de octubre de 2013, pocos días después de su publicación, Sir Rory Collins, profesor de medicina y epidemiología de la Unidad de Servicios de Ensayos Clínicos de la Universidad de Oxford y uno de los autores del meta-análisis realizado por el grupo CTT publicado en la revista *The Lancet* en 2012 (4), mandaba un correo electrónico a la editora de la revista, la Dra. Fiona Godlee, indicando que el BMJ parecía haber tomado una posición en contra de las estatinas y que existía el peligro de que la falsificación de la evidencia propiciado por el BMJ pudiera causar daño. Se refirió a esto mismo en persona cuando habló con Fiona Godlee en diciembre de 2013 presentándole un conjunto de diapositivas (que posteriormente han sido revisadas por el panel con anotaciones adicionales, SP16a). En esa reunión Fiona Godlee invitó a Rory Collins a escribir un artículo que presentara las evidencia sobre los beneficios y los daños de las estatinas: *«A pesar de que su artículo podría ser una respuesta a los dos artículos, y al de Abramson et al. en particular, sería útil si usted pudiera aprovechar la oportunidad para hacer una aportación más amplia sobre los beneficios y los daños de las estatinas»*. (Ver la información SP13, correo electrónico del 2 de diciembre). Tras el debate Rory Collins presentó una serie de escritos pero sin fines de publicación, con críticas a Fiona Godlee y centrados principalmente en el texto de Abramson et al (4), siendo invitado de nuevo a escribir un artículo de respuesta. En el momento de la redacción de este informe aún no se había presentado dicho texto.

En otra carta a Fiona Godlee, marcada como 'no para publicación' del 28 de abril de 2014, Rory Collins llamó a la retracción de ambos artículos, escribiendo: *«Lo que tiene que hacer el BMJ es retirar estas afirmaciones seriamente*

perjudiciales, explícitamente y sin reservas, con una clara explicación de por qué están tan equivocadas y aportando los datos correctos para, así, demostrar que la revista está dispuesta a rectificar el daño que ha causado mediante la retracción de estos artículos». Hizo hincapié en la gravedad de sus preocupaciones, insistiendo en «*la necesidad de rectificar el daño que se ha causado -tal vez numerosas muertes innecesarias por ataques al corazón y accidentes cerebrovasculares entre los pacientes de riesgo elevado – por decisiones tomadas por médicos engañados y una población que ha sobreestimado las tasas de efectos secundarios de las estatinas».* (SP20)

El 15 de mayo de 2014, las correcciones fueron publicadas en los dos artículos, con la retirada de la afirmación de que los efectos secundarios de las estatinas se daban en alrededor del 18-20% de pacientes (9,10). «*Los autores retiran esta declaración. Aunque se basa en las afirmaciones que se hacen en el estudio observacional publicado por Zhang y sus colegas -«la tasa de eventos relacionados con estatinas reportados fue de casi el 18%»- el artículo no refleja las advertencias necesarias y no tomó suficientemente en cuenta la naturaleza no controlada del estudio».* Las correcciones fueron puestas de relieve en un editorial (11) de Fiona Godlee, del 15 de mayo de 2014.

En respuesta a la solicitud de la retracción, Fiona Godlee encargó a un grupo independiente a examinar la cuestión de la retracción y revisar la elaboración de los documentos (<http://www.bmj.com/content/independent-statins-review-terms-of-reference>).

Enfoque general

Rory Collins pidió la primera retracción de los dos artículos en su carta a Fiona Godlee el 31 de marzo de 2014 (SP17), seis meses después de su publicación en el BMJ. En su comunicación oficial al Panel de expertos, Rory Collins declaró lo

siguiente: «*Tal era la tergiversación de la evidencia que parece probable que condujera a las personas que están en alto riesgo de ataques cardíacos y accidentes cerebrovasculares a parar su tratamiento con estatinas o no iniciarlo. Como consecuencia, esto puede dar lugar a ataques cardíacos innecesarios, accidentes cerebrovasculares y muertes vasculares. Con respecto a la cuestión de ofrecer estatinas a las personas que están en el extremo inferior del espectro de riesgo, la desinformación sobre las tasas de efectos secundarios les impediría hacer una elección adecuadamente informada, aunque es probable que su impacto sea menos catastrófico*». (SP15)

El panel reconoció que la sección en la que se publicaron los artículos «Analysis and Observations» intenta dar una visión amplia para que los científicos interpreten los datos disponibles, aceptando que la información errónea no debe presentarse. La pregunta que el panel se dispuso a responder era si los argumentos presentados en los dos documentos eran engañosas de una manera que probablemente causaran daño o si representaban puntos de vista alternativos que son razonables y basados en una interpretación plausible de lo que se conoce.

El panel también recordó que los datos de los pacientes a nivel individual de los ensayos relevantes son secretos y que aún no se han puesto a disposición del escrutinio público por aquellos que cuestionan las interpretaciones a dichos ensayos.

El panel afirmó la importancia del debate científico y la necesidad de no desalentarse debido a desacuerdos de interpretación o de opinión. No obstante, las distorsiones de la evidencia que equivalen a tergiversaciones francas deben ser corregidas y, si son extremas en su naturaleza, retractadas. Las revistas han de proteger los derechos de las personas a expresar sus opiniones y debatir las pruebas siempre que se garantice que los hechos no son tergiversados.

Es importante tener en cuenta que no se ha pedido al Panel emitir un juicio sobre los riesgos y beneficios de las estatinas por sí mismas, ni sobre el uso apropiado de la medicación con estatinas en individuos de bajo riesgo. En su lugar al Panel se le ha pedido que decida si hay motivos suficientes para requerir la retracción de uno o de ambos de los artículos publicados. El panel se ha esforzado en no tomar partido y no apoyar un determinado punto de vista a expensas de otro.

No se ha pedido al Panel responder a la cuestión de si un documento sobre el uso de estatinas en personas con bajo riesgo pueden influir en que pacientes con alto riesgo dejen de tomarlas innecesariamente. La cuestión de cómo los pacientes reaccionan a los «sustos» es complejo y la controversia en los medios de comunicación pueden alimentar estas alarmas.

No obstante, el panel también ha de decir que los intentos de excluir a los pacientes y ciudadanos del debate científico debido a la posibilidad de que puedan ser perjudicados no son, por lo general, bien recibidos por los pacientes y los ciudadanos afectados.

(...)

El artículo de Abramson, Rosenberg, Jewell y Wright

El Panel reconoce que este documento (1) fue publicado como un artículo de análisis y que esto implica un cierto grado de interpretación y opinión (14). No es un artículo de investigación original o una revisión sistemática y su objetivo es proporcionar una visión sobre la literatura existente.

El Panel no encontró ningún indicio de manipulación de los datos en el texto denunciado o en la respuesta rápida. El Panel también cree que la corrección que se había publicado antes de que el Panel fuera convocado fue conveniente.

Por consiguiente, hemos decidido concentrarnos en analizar la posibilidad de un error honesto en relación con las cifras que aparecen en el artículo.

(...)

Los cálculos en el texto de Abramson et al. fueron revisados de forma independiente por dos estadísticos sin que ninguno conociera la opinión del otro hasta que ambos informes se completaran (SP31 y SP32). Sus análisis eran sustancialmente similares. Ellos encontraron que los números en el papel de Abramson et al (1) no eran evidentemente falsos, excepto por la tergiversación, ya reconocida, de los datos aportados por Zhang et al. (5, 11). La utilización de los autores de los datos observacionales en lo que respecta a los síntomas musculares y otros problemas es discutible, pero sigue siendo una cuestión de opinión. Abramson et al también indicaron «no diferencias» cuando querían decir «no diferencias estadísticamente significativas» (1) y, a la vista del artículo, esto es potencialmente engañoso. Sin embargo, este tipo de cosas ocurre de manera muy frecuente en la literatura médica y no puede considerarse motivo para la retracción.

Hallazgos

Sobre la base de las opiniones de los estadísticos y la propia lectura de los antecedentes del documento, el Panel concluyó que los cálculos en el artículo habían sido en su mayoría correctos. Hubo diferencias muy pequeñas entre los dos informes estadísticos, y éstas eran, al menos en parte, debido a cierta falta de claridad en el informe original del meta-análisis del CTT (4).

Hay dos grandes áreas argumentales que son cruciales para que se tomen decisiones por parte de los pacientes y sus médicos: el efecto de las estatinas sobre la mortalidad global cuando se utiliza en la prevención primaria en poblaciones de bajo riesgo y la incidencia de efectos adversos (9)

1) Mortalidad global:

Un reciente editorial del Dr. Vinay Prasad en *Annals* (15) ilustra un problema fundamental que ha preocupado constantemente al Panel. Prasad compara dos meta-análisis de las estatinas en prevención primaria (3, 16) que diferían en sus conclusiones estadísticas en menos de medio punto porcentual y sin embargo llegaron a conclusiones opuestas, a saber, que «las que las estatinas reducen la mortalidad global ...» o, por el contrario, que «... Los datos no mostraron una reducción de la mortalidad asociada con el tratamiento con estatinas». Por desgracia, los pacientes y los médicos tienen que tomar decisiones en esta zona de grises, con dos conclusiones diametralmente opuestas. El Panel apoya la afirmación de Prasad de que «El estudio del grupo CTT ha contado con un sólido conjunto de datos individuales des-identificados, que pueden mejorar nuestra comprensión, y esos datos deberían ser difundidos ampliamente» (15)

2) Los eventos adversos:

Los eventos adversos pueden ser una coincidencia o estar asociados con la enfermedad a tratar y, por tanto, no verdaderas reacciones adversas (o «efectos secundarios» o «efectos adversos») causados □□directamente por el tratamiento. Numerosas respuestas rápidas subrayaron la discrepancia entre la incidencia de los efectos debilitantes experimentados por los pacientes atendidos en la práctica clínica, que creen que esos eventos se deben a sus estatinas y los informados como diferencias estadísticamente significativas en ensayos clínicos aleatorizados. En su detallada respuesta al panel, Abramson et al. señalan una serie de posibles explicaciones para esta discrepancia. Estos ensayos excluyen a las personas con comorbilidad significativa múltiple y a las personas que informaron de efectos adversos tempranos durante los períodos de rodaje (run in periods) tal como ocurrió en el Heart Protection Study (17). El informe de este ensayo señaló que esta estrategia podría hacer surgir «....

preguntas sobre la generalización de los análisis de seguridad ya que los pacientes pueden haber sido retirados durante el período de rodaje debido a efectos adversos causados realmente [por la simvastatina]».

El Panel también está al tanto de la historia de los serios efectos adversos que no fueron reportados originalmente en los ensayos clínicos aleatorios y que se revelaron en el subsiguiente meta-análisis (18) o en el seguimiento post-comercialización (19). El panel no tiene ninguna duda de que los estudios observacionales tienen un papel que desempeñar en la identificación de los eventos adversos (asociados con la toma de un medicamento) y las reacciones adversas verdaderas o efectos secundarios (que se sabe que son causados por un medicamento).

Ha habido sugerencias de todas las partes en la controversia actual de que «miopatía» puede haber sido equiparado con «dolor muscular» (mialgia) y esto podría dar lugar a confusión. El Panel estuvo de acuerdo que esta es una área difícil ya que no existe una definición estándar ampliamente aceptada para definir «los eventos adversos musculoesqueléticos asociados a las estatinas», como sí las hay para la definición de otros daños (20). El artículo del grupo CTT del 2012 (4) cita una revisión de Armitage en 2007 (21), tanto por sus cifras de miopatía y, por inferencia, por la definición que hace de miopatía. Armitage (21) define miopatía (y miositis) como «cualquier síntoma muscular – dolor o debilidad – acompañado de una concentración de CPK superior a diez veces el límite superior normal para el laboratorio». Armitage (21) también indicó que mialgia «se refiere a dolor muscular sin aumento en la concentración de CPK a más de diez veces el límite superior de lo normal».

Una fuente de confusión es que Abramson et al. informaron de tres resultados diferentes en su papel, todo bajo un epígrafe de «miopatía» (1). Estos fueron (a) «miopatía», y la información presentada fue la citada directamente por el

artículo del grupo CTT de 2012 (4); (b) «dolores musculares» según lo que informaba el National Health and Nutrition Examination Survey (22) y (c) un estudio de cohorte retrospectivo sobre la «incidencia general de trastornos musculoesqueléticos y lesiones» (23). El Panel cree que la inclusión de tres definiciones diferentes de problemas musculares, ampliamente variables en su gravedad, todo bajo la etiqueta de miopatía (la más grave), podría conducir al lector a confundir éstos. Sin embargo, como Abramson et al. señalar en su presentación ante el panel (SP23), miopatía y mialgia también se puede confundir en la dirección opuesta al incluir problemas graves como más leves, lo que también puede dar lugar a interpretaciones erróneas.

Conclusión en relación con la retracción

El Panel concluye que el único error inequívoco en el artículo de Abramson et al. (1) es la tergiversación de los datos de Zhang et al. (5) y considera que esto es insuficiente para justificar la retirada de todo el artículo. Nada en el documento sugiere que los autores hayan actuado de manera fraudulenta o malévola.

El Panel considera que el artículo de Abramson et al. (1) no cumple con los criterios de COPE para la retracción.

Los mismos argumentos son utilizables para evaluar el artículo de Malhotra

(...)

El proceso de crítica a los artículos

El Panel ha observado con preocupación que, pese a las reiteradas solicitudes del Editor para que el profesor Rory Collins pusiera sus críticas públicamente por escrito en forma de respuesta rápida, una carta al director o como un artículo independiente, todos sus textos fueron marcados claramente con la etiqueta 'no publicar'. el Panel considera que esto es

inadecuado si se quiere promover un diálogo científico abierto en la tradición del BMJ.

La acusación del retraso del BMJ en la respuesta a las críticas de Rory Collins de octubre 2013 a mayo de 2014, como declaró públicamente después de la corrección que apareció el 15 de mayo de 2014, no es tal ya que, en un correo electrónico de fecha 30 de enero de 2014, se indicaba que estaba preparando un artículo respondiendo a Abramson et al (SP13), que aún no ha sido presentado en el momento de hacer este informe; y en la entrevista que realizó a la BBC Radio Today el 21 de marzo 2014 (SP14), se refirió de nuevo al hecho de que estaba escribiendo un artículo para aclarar la evidencia. Él no presentó formalmente sus preocupaciones por escrito al BMJ hasta finales de marzo de 2014 (SP17) y para entonces ya se había quejado de la demora del BMJ en responder y había compartido sus puntos de vista con los medios de comunicación generalistas. Sobre esta base, el retardo ocurrió desde marzo 2014 hasta mayo 2014.

Sin embargo, sí que hubo un retraso desde octubre 2013 a mayo 2014 en la corrección de la mala interpretación en relación con la citación de Zhang et al. y que ya fue señalado en las respuestas rápidas en el día en que el artículo de Abramson apareció impreso. Takhar (7) escribió: *«el punto final en el cuadro de mensajes clave ... no está concluyentemente respaldado por la evidencia detallada y referencias presentadas.»* Abramson et al respondía a Takhar en su propia respuesta rápida y esto puede haber tranquilizado al personal editorial.

(...)

Resumen de las conclusiones y recomendaciones

Las partes en esta última controversia sobre el papel de la medicación con estatinas en la prevención primaria de las enfermedades cardiovasculares tienen diferentes perfiles profesionales y experiencia, lo que se traduce en diferentes

perspectivas, interpretaciones y juicios. Grupos imparciales de investigadores que analizan los mismos datos pueden llegar a conclusiones muy diferentes.

El Panel fue unánimes en su decisión de que los dos documentos no cumplen con ninguno de los criterios necesarios para la retracción. El error no comprometió los principales argumentos que se estaban analizando en cualquiera de los documentos. Estos argumentos implican interpretaciones de la que se considera evidencia disponible y están dentro de la gama de la opiniones razonables entre los que están debatiendo el uso adecuado de las estatinas. Al hacer esta evaluación, el panel no está expresando una opinión sobre los méritos de estos argumentos, ya que éso estaba más allá del alcance del panel.

El Panel tiene un último comentario que hacer. Ha estado muy claro para el Panel que el hecho de que los datos en que se basa esta controversia estén en manos de los investigadores y no disponibles para la evaluación independiente por parte de otros, puede contribuir a aumentar la incertidumbre acerca de los riesgos y beneficios de las estatinas. Diferentes investigadores pueden llegar a conclusiones diferentes con los mismos datos. De hecho, un ejemplo particularmente pertinente se produjo cuando dos experimentados grupos Cochrane experimentados, a pesar de haber recibido las mismas instrucciones, datos y recursos, no llegaron a los mismos resultados y conclusiones (25, 26). El Panel cree firmemente que los debates actuales sobre el uso adecuado de las estatinas serían más productivos si los datos individuales de los pacientes estuvieran accesibles.

Todos los miembros del Panel revisaron y aceptaron la versión final del informe.