

Quien controla la evidencia controla la Medicina Basada en la Evidencia. Por Glen Spielmans.

INDIAN JOURNAL OF
MEDICAL ETHICS
JOURNAL OF THE FORUM FOR MEDICAL ETHICS SOCIETY SINCE 1993
ONLINE ISSN: 0975-5881 | PRINT ISSN: 0874-4468

HOME

ABOUT US

ONLINE FIRST

SUBSCRIBE

CURRENT ISSUE

ARCHIVES

Announcements

Tube channel. | **NEW** 8th National Bioethics Conference Of Forum for Medical Ethics So

Home > Spielmans

BOOK REVIEW

Those who control evidence control evidence based medicine

Glen I Spielmans

Published online first on November 12, 2020. DOI:<https://doi.org/10.20529/IJME.2020.118>

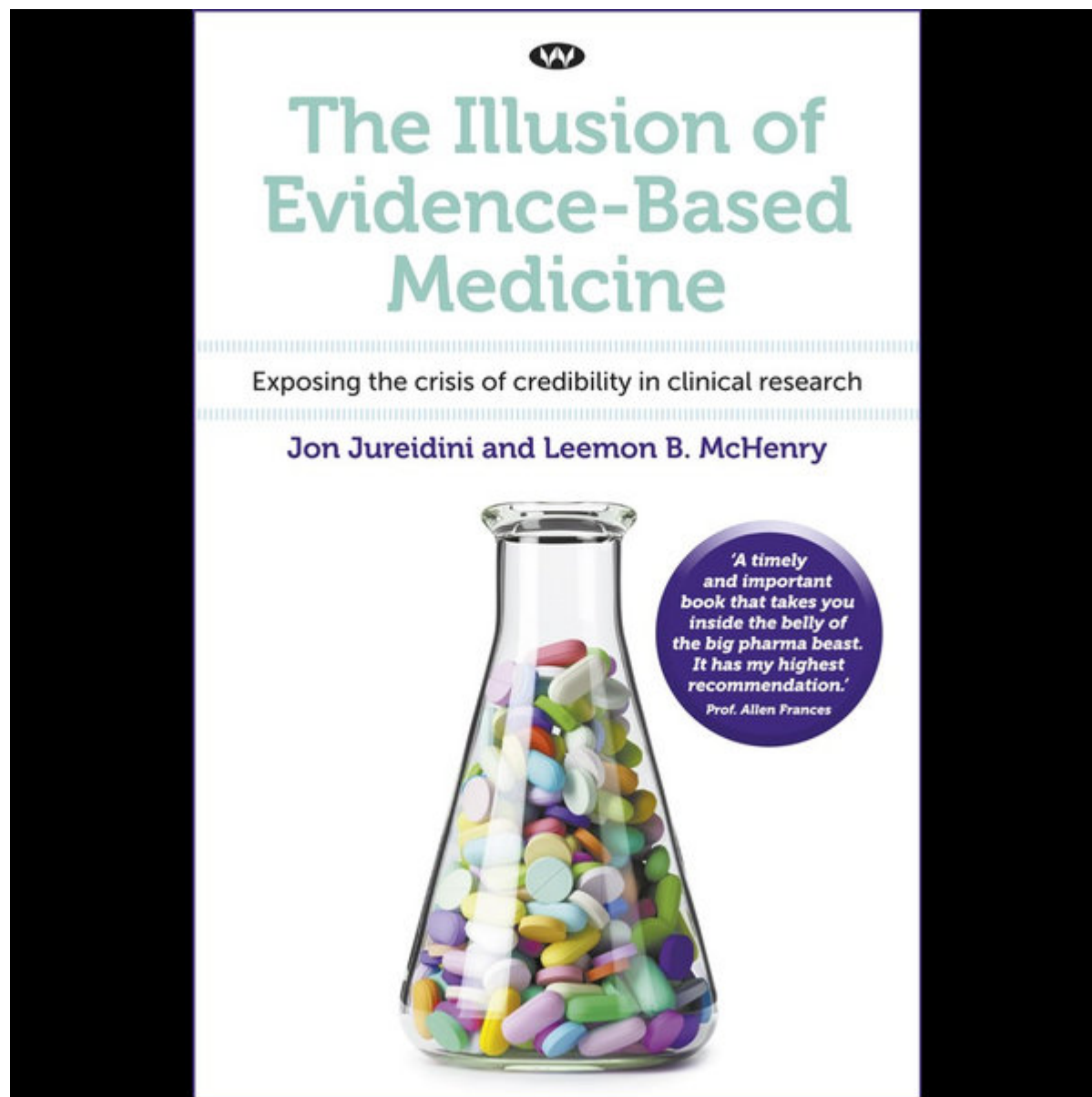
Jon Jureidini, Leemon B McHenry, *The Illusion of Evidence-Based Medicine: Exposing the crisis of credibility in clinical research*. Adelaide, Australia: Wakefield Press, 2020, 318p. ISBN: 978-1-74305-724-7, Price: \$28.66.

Those who control evidence control evidence based medicine

Quien controla la evidencia controla la Medicina Basada en la Evidencia. Por Glen Spielmans.

Reseña del libro: La ilusión de la Medicina

Basada en la Evidencia: exposición de la crisis de credibilidad de la investigación clínica; de Jon Jureidini y Leemon McHenry.



La Medicina Basada en la Evidencia nació de las mejores de las intenciones. Los ensayos clínicos aleatorizados (ECAs) debían estudiar qué es lo que mejor funciona y los efectos secundarios durante el tratamiento. Los resultados de los ensayos clínicos deberían guiar nuestras opciones de tratamiento, lo que nos tendría que llevar a seleccionar las

mejores y las que tuvieran menos efectos adversos. La Medicina Basada en la Evidencia es ampliamente aceptada por la medicina, incluso por la industria farmacéutica, que la incorporó a su argumentario para vender. Es difícil imaginar una campaña moderna de marketing farmacéutico sin la presentación de resultados de ensayos clínicos.

La industria farmacéutica exhibe su compromiso con la investigación como un modo de beneficiar a los pacientes. Sus documentos internos dicen lo contrario. Un documento interno de Pfizer afirma que “la investigación se realiza para “mejorar en la venta de Sertralina de modo más eficaz... el propósito de la utilización de datos es dar soporte, de modo directo o indirecto, al marketing de nuestros productos”. Un documento de Eli Lilly decía que la compañía debía “desarrollar investigaciones científicas y planes de publicaciones que mejoraran el posicionamiento en el mercado del producto y se acercara al ideal. Extraer los datos para publicar y generar evidencias que puedan dar soporte a las razones para creer en las promesas de la marca”. Estos son dos de muchos ejemplos posibles. En su excelente libro, “La ilusión de la Medicina Basada en la Evidencia” Jon Jureidini y Leemon McHenry analizan qué sucede cuando los datos de los ensayos clínicos no respaldan a la marca.

Los autores están especialmente cualificados para explorar las deficiencias de la Medicina Basada en la Evidencia. Jon Jureidini, profesor de Psiquiatría y Pediatría en la Universidad de Adelaide y Leemon McHenry, profesor emérito de Filosofía en la Universidad de Carolina, han revisado miles de páginas de documentos internos de la industria que provenían de un litigio contra GSK y Forest en relación con antidepresivos. Yo también he podido consultar muchos de esos documentos además de documentos de otras empresas (Eli Lilly, Janssen, AstraZeneca, Pfizer y Parke-Davis). Los lectores deben de saber que Jureidini y McHenry han estado involucrados en casos contra la industria farmacéutica y han

recibido honorarios por ese trabajo. Yo no estoy implicado en acciones legales contra empresas farmacéuticas y considero que las interpretaciones que han realizado son precisas y razonables.

Información deficiente sobre estudios con fármacos antidepresivos.

Basados en documentos internos de la industria, los autores describieron problemas con dos ensayos clínicos de antidepresivos financiados por la industria. El estudio 329 estudió la paroxetina y fue financiado por SmithKlineBeecham (ahora GSK); y el CIT-MD-18, que fue un ensayo sobre citalopram financiado por Laboratorios Forest. Los documentos internos de la industria mostraban que ambas empresas conocían que los resultados de eficacia no era satisfactorios pero los artículos en revistas y los esfuerzos de marketing hicieron hincapié en justamente lo contrario. Los efectos adversos fueron también caracterizados y comunicados de modo insuficiente. El marketing prevaleció sobre la ciencia, lo cual se afirma claramente en muchos documentos internos a los que tuvieron acceso Jureidini y McHenry.

La página web de GSK informa de su compromiso con los datos, que viene de antiguo y defiende que publica los datos tanto a nivel individual de los pacientes como a nivel del reporte de estudios clínicos (resúmenes de ensayos que contienen más información que los artículos en revistas). Esto no suscita ninguna conmoción en Jureidini y McHenry. Saben que esta disposición de GSK no tiene que ver con un compromiso con la transparencia de la ciencia. Tiene que ver con un imperativo legal, el que le impuso el Estado de Nueva York tras comprobar que ocultó datos desfavorables para la empresa de sus estudios de eficacia y seguridad de Paroxetina. En 2015, el Estudio 329 se convirtió en uno de los pocos ensayos

patrocinados por la industria cuyos datos pudieron ser analizados por un equipo de investigadores independientes a los que la compañía les permitió el acceso. Jureidini fue uno de los miembros de este equipo. Los esfuerzos de reanalizar el Estudio 329 fueron realmente notables. GSK, autoproclamada como campeona del acceso a sus datos, en primer lugar retrasó la entrega de los datos al equipo evaluador independiente. Los datos finalmente se pusieron a disposición de modo muy limitado, como datos en crudo prescindiendo de la identificación y sin que se pudieran guardar o imprimir, lo que demoró de sobremanera el trabajo. La reevaluación concluyó que la Paroxetina carecía por completo de eficacia mientras que el manuscrito original del Estudio 329 patrocinado por la empresa había concluido de manera falaz que el fármaco era eficaz. Además el trabajo original no informaba de la ideación y comportamientos autolíticos (suicidas) y se refería a ellos con el eufemismo de “labilidad emocional” en lugar de utilizar términos más precisos, específicos y preocupantes.

El libro de “La ilusión de la Medicina Basada en la Evidencia” describe numerosos casos de documentos internos de las compañías GSK y Forest para contrarrestar datos en su contra con fines de marketing. Por ejemplo, a varios participantes en el estudio CIT-MD-18 se les proporcionó una intervención del estudio (se le proporcionó medicación) sin cegamiento. Según el protocolo del estudio esos datos se debían convertir en inutilizables. Sin embargo, el objetivo primario solamente resultaba estadísticamente significativo si justamente los pacientes que no podían ser elegidos lo eran, convirtiendo el estudio favorable al medicamento. El artículo de la revista científica que comunicó los resultados del estudio no mencionó este problema. La comunicación de Forest con la FDA subestimó la falta de cegamiento adecuado, que solamente tenía la pega de que podía causar sesgo. Administrar medicamentos sin cegamiento en sus estudios no solo causa sesgos sino que invalida

dichos estudios. En un correo electrónico interno se habla de la expresión “potencial de causar sesgo” como un eufemismo considerable. El creador de este eufemismo sostuvo que parte de su trabajo era crear esos eufemismos para ponerlos a disposición de la Medicina y el marketing. Jureidini y McHenry incluyen numerosas anécdotas perturbadoras provenientes de los documentos internos de las compañías.

Los detalles, inquietantes descripciones del Estudio 329 y del CIT-MD-18 en el capítulo 2 y a lo largo del libro, son algo a destacar. Los autores se afanan por describir la problemática del complejo académico, docente y de publicación dominado por la industria farmacéutica que ha transformado la Medicina Basada en la Evidencia en la Medicina basada en el Marketing. Estos asuntos no es que sean particularmente originales, ya que han sido tratados de modo excepcional por autores como David Healy, Carl Elliott, John Abramson y Marcia Angell. De hecho, muchas personalidades que apoyaron a la Medicina Basada en la Evidencia en sus inicios han hecho sonar las alarmas. Por ejemplo, el prolífico y respetado investigador John Ioannidis fue uno de los mentores de la Medicina Basada en la Evidencia. Su entusiasmo ha decaído. Ha afirmado que “las compañías no deberían evaluar sus propios productos” o “si les obligan a esto no puedo culparlos de comprar la mejor publicidad para vender”. Jureidini y McHenry ensamblan muchas de las piezas que demuestran que la Medicina Basada en la Evidencia ha sido secuestrada por los departamentos de marketing de la industria farmacéutica. “La ilusión de la Medicina Basada en la Evidencia” proporciona sólidas pruebas de que las industrias farmacéutica y tecnológica ejercen influencias indebidas sobre quienes difunden el conocimiento científico, por ejemplo revistas científicas y simposios, sitios web relevantes y el sistema de formación de profesionales. En cada uno de estos foros, la industria exagera con la eficacia y minusvalora aspectos como la

seguridad y la tolerabilidad.

Fantasmas (Ghost).

[Nota del traductor: en castellano la traducción más exacta sería “impostores”, hace referencia a profesionales sanitarios que presentan con su nombre publicaciones dictadas o cuasidictadas por la industria que les apadrina y esponsoriza].

La descripción de la escritura fantasma que hacen Jureidini y McHenry y la gestión de “fantasmas” en todo el proceso de la investigación forman parte del objetivo del libro y merece la pena leerlas, incluso para quienes están familiarizados con estos temas. Al principio del ciclo de producto, las empresas farmacéuticas crean planes de publicación para difundir hallazgos de investigación del modo más influyente. ¿Qué datos deberían ser publicados y en qué revistas para construir la impresión más potente de que la evidencia respalda el uso de un producto? Las compañías de comunicación médica están bien pagadas por la industria farmacéutica para que aseguren que los datos se conviertan en manuscritos efectivos que sean citados como una prueba de la eficacia y la seguridad de los medicamentos. Los escritores médicos aseguran que lo que escriben haga cierta la promesa de la marca dejando claro que los medicamentos a promocionar están llenos de las promesas de la Medicina Basada en la Evidencia.

[Nota del traductor: los escritores médicos (medical writers) son unas figuras profesionales especializadas en el arte de escribir artículos científicos, que suelen tener conocimientos sanitarios y trabajar para las industrias].

Los escritores médicos y las editoras de revistas médicas poseen un particular concepto de escritura fantasma. Si el nombre de un escritor médico que escribió el primer borrador

figura en un pie de página declarando que solamente brindó apoyo editorial no se considera escritura fantasma. Sin embargo la definición del diccionario y el sentido común indican que si la persona que escribe un trabajo no está citada como autor se trata de una escritura fantasma. Las personas citadas como autores son líderes de opinión y académicos cuyas creencias se alinean con las de la industria y quienes característicamente reciben pagos por consultoría, pagos por dar conferencias y/o honorarios por investigación. Los líderes de opinión son seleccionados por la industria porque sus visiones se alinean con las del patrocinador y por su historial de publicaciones y su prestigio académico. Estas personas están bastante ocupadas y pueden no tener tiempo para contribuir a todos los manuscritos que llevan su nombre. Los escritores fantasma son los encargados de tener a tiempo los manuscritos.

Desde este punto de vista, la escritura fantasma es indignante por adjudicarles la categoría de autor si no los escribieron, basándose en estudios que no diseñaron y en interpretaciones de datos que no hicieron. Es probable que las labores que realizaron: reclutar pacientes, supervisión de tipo casi administrativo o editar pequeños detalles puedan no justificar una autoría. Pero, como señalan Jureidini y McHenry, el problema mayor es que “los autores” carecen de acceso a los datos en bruto y que dependen de los análisis y de las interpretaciones de los datos de la propia industria. En gran medida el patrocinador controla los datos, cómo se analizan y cuáles son los datos que aparecen finalmente en el trabajo. Alastair Matheson, un antiguo “escritor médico”, sostiene que los autores “académicos” hacen contribuciones que aportan tan poco que se convierten en prescindibles o sustituibles. El contenido del trabajo puede variar dependiendo de quiénes sean los líderes de opinión. Pero el mensaje final, que es que la utilidad del producto está respaldada en datos permanece intacto con independencia de quiénes sean los autores, que han sido

seleccionado por el fabricante de antemano. Matheson sostiene que "si un proyecto es impulsado y financiado por una empresa y sus datos son propiedad privada de esa empresa entonces es un trabajo de esa empresa (comercial) y por medio de la autoría y de otros dispositivos así debe ser presentado; no como ambiguo y supuestamente académico. Esto es algo básico. En otras palabras, este supuesto bastión de la ciencia (la publicación de ensayos clínicos aleatorizados en prestigiosas revistas médicas) es más un producto comercial que un esfuerzo científico. La presencia de los líderes de opinión añade poco a las fortalezas o debilidades de los ensayos clínicos aleatorizados financiados por la industria. La autoría de los líderes de opinión está diseñada principalmente para envolver el producto de la empresa (el manuscrito publicado) en una apariencia científica que reduzca la percepción de los lectores de influencia de la empresa.

Revistas científicas.

Alguien ingenuo podría esperar que hubiera revistas que se opusieran e intentaran controlar esta influencia de la industria. Pero los editores de revistas son profundamente dependientes de la industria farmacéutica para obtener ingresos. La industria encarga gran cantidad de reimpresiones de artículos de revistas con fines de marketing. Además, una gran cantidad de publicidad en las revistas contribuye a las ganancias. Los artículos que critican a la industria no generan ingresos. Muchos editores de las revistas y miembros del consejo editorial tienen conflictos de interés con empresas farmacéuticas. Los autores dieron cuenta de todas estas problemáticas cuando enviaron artículos que criticaron los estudios 320 y CIT-MD-18. Tuvieron dificultades para encontrar un medio de publicación de estos artículos a pesar del rigor de su trabajo. Algunas editoriales temen acciones legales por

parte de las empresas si publican artículos críticos. Lamentablemente, los ensayos clínicos aleatorizados con defectos son mucho más fáciles de publicar que los artículos que ponen de manifiesto mediante crítica esos defectos. Y esto es especialmente cierto cuando se presentan documentos internos de las compañías para respaldar afirmaciones. Estos documentos a menudo sacan a la luz aspectos truculentos de las empresas y esto puede aumentar el temor entre los editores de problemas legales.

Sesgo de amplificación.

Después que la investigación es publicada en las revistas hallamos nuevas oportunidades para el sesgo y la influencia. Los representantes de la industria presentan los trabajos de investigación de manera amistosa en conversaciones con los profesionales que pueden prescribir. La industria paga una formación médica continuada para que produzca una educación predecible y amigable con sus intereses y garantizar así que los prescriptores conozcan las bondades de los últimos medicamentos de marca. Las revisiones sistemáticas y los metaanálisis sintetizan la evidencia de ensayos clínicos aleatorizados. Estos trabajos de revisión de ECAs a menudo ignoran el hecho de que hallazgos desfavorables no son publicados en ocasiones y que los estudios son diseñados a menudo para favorecer al producto patrocinado. De hecho, exagerar los beneficios del tratamiento y subestimar los riesgos es práctica común. Por ejemplo *Turner et al* examinaron los ECAs que sirvieron para la aprobación por el regulador (FDA) de 12 antidepresivos de 1987 a 2004. Basándose en esta serie de estudios, cada uno de los medicamentos tuvo un efecto mayor en los artículos de las revistas científicas que el presentado a la FDA.

Extrayendo datos de los artículos publicados en revistas científicas acerca de ECAs con un software se puede hacer un

metaanálisis, generalmente sin considerar los problemas en las características del diseño del estudio o los fallos en la presentación de los datos. Estos metaanálisis se erigen en la base de las Guías de Práctica Clínica, las cuales se escriben y se difunden para que los prescriptores se puedan apoyar en “la mejor evidencia”. La máquina de la Medicina Basada en la Evidencia produce ensayos clínicos, revisiones y guías supuestamente basadas en la mejor evidencia pero Jureidini y McHenry señalan que simplemente estamos siguiendo a la Medicina Basada en la Evidencia sin prestar atención a si la evidencia se parece a los datos que la soportan.

Líderes de opinión.

En muchos países, la financiación pública para las universidades ha disminuido. La industria farmacéutica ha proporcionado una inyección de dinero a través de fondos de investigación para estudiar sus productos. Esto conduce a conflictos de interés incómodos y los autores describen casos de investigadores que plantearon objeciones a medicamentos y se crearon un problema, en ocasiones perdiendo sus empleos. De este modo, muchos líderes de opinión exageraron los beneficios del tratamiento y han minimizado sus riesgos. A menudo firman acuerdos de no-divulgación que les prohíben compartir datos negativos. A diferencia de las personas que denuncian irregularidades de la industria, los líderes de opinión que trabajan para ella no son denunciados ni penalizados por estas prácticas. De hecho los líderes de opinión suelen estar muy bien retribuidos. Su participación con la industria genera listas de publicaciones impresionantes, lo que refuerza su reputación científica, independientemente de que no hayan participado realmente en el diseño de los estudios, de que no hayan examinado los datos en bruto o de que hayan presentado con su nombre trabajos en los que prácticamente

no hayan escrito ellos. Jureidini y McHenry hablan sobre líderes de opinión que participaron claramente de la escritura fantasma que luego terminaron siendo líderes de las principales sociedades científicas. Las universidades y las sociedades científicas se han mostrado reacias a defender a la ciencia, especialmente cuando se puede ver afectada la financiación de la industria.

No es ciencia real.

Los autores incorporan el trabajo de Karl Popper, cuyas manifestaciones del racionalismo crítico aparecen frecuentemente en “La ilusión de la Medicina Basada en la Evidencia”. Popper argumentó que la ciencia avanza cuando las hipótesis científicas son falsables y están sujetas a revisión o a descarte cuando no están respaldadas por datos. Sin embargo, la investigación financiada por la industria está impulsada por el deseo de obtener ganancias, no por hacer buena ciencia. En ocasiones, la ciencia y el afán de lucro se alinean. Pero los autores muestran que la gran mayoría de los medicamentos nuevos son medicamentos «me too” que cuentan con mecanismos de acción bastante similares a los de los ya existentes. Dichos medicamentos normalmente aportan poco o ningún beneficio sobre los tratamientos conocidos, que son más baratos. En contra de los principios de Popper, las teorías científicas acerca de los efectos de los medicamentos no están sujetas al principio de falsabilidad. Cuando los ensayos clínicos no apoyan la eficacia del tratamiento, los datos son a menudo manipulados para aparentar que el medicamento es efectivo. Las teorías que subyacen a los mecanismos de acción del tratamiento también se utilizan como material de marketing mucho después de que la ciencia no haya podido confirmar sus premisas, como la teoría de la depresión por la disfunción de serotonina.

Fallo regulatorio.

Los autores destacaron que la FDA no había detectado una inclusión inapropiada de pacientes debidos a cegamiento inadecuado en el estudio CIT-MD-18. Sobre la base de un estudio sobre citalopram favorable y un estudio también pero favorable pero no tanto como el primero de escitalopram, la FDA aprobó el escitalopram para la depresión en adolescentes. La FDA consideró al citalopram suficientemente similar al escitalopram, por lo que un ensayo favorable al citalopram se podría considerar también favorable para el escitalopram. Esto contradice la ley de EEUU que dice que se necesitan al menos dos ensayos favorables para aprobar un medicamento. Jureidini y McHenry dan cuenta de testimonios de exevaluadores de la FDA que fueron presionados para aprobar tratamientos en contra de los datos suministrados por los ensayos clínicos. Habiendo revisado varias evaluaciones de la FDA de antidepresivos para un proyecto anterior, Jureidini y McHenry describen anomalías adicionales en el proceso de regulación, lo que les lleva a concluir que el proceso de estudiar y regular nuevos medicamentos no sirve para evaluar adecuadamente su eficacia o seguridad.

Hay muy poco que criticar del modo en el que los autores del libro citan los trabajos científicos relevantes y los documentos internos. "La ilusión de la Medicina Basada en la Evidencia" es un recurso indispensable para aquellos interesados en la Medicina Basada en la Evidencia y sus fallos. Este libro sería particularmente esclarecedor para aquellos que realmente creen en los principios de la Medicina Basada en la Evidencia y no están familiarizados en cómo la industria la ha utilizado para satisfacer necesidades de marketing. La perversión de la Medicina Basada en la Evidencia debe ser conocida por los médicos, investigadores y pacientes, de modo que podamos reunir el

impulso necesario para mejorar el modo en el que se evalúan los tratamientos y se evalúan los datos de los ensayos clínicos.

Los autores señalan que se han intentado varias soluciones para abordar esta realidad, desde el registro de los ensayos previo a su comienzo, acciones legales contra la industria farmacéutica y otros... y que sus efectos han sido mínimos. Proponen que la industria no debería evaluar sus propios productos, especialmente en lo concerniente a ensayos clínicos claves para la aprobación de sus productos por los reguladores. Las empresas deberían contribuir a un fondo. Investigadores independientes que no pertenecieran a la industria utilizarían este dinero para realizar estudios y los datos serían un bien público, no un recurso privado que un patrocinador describe en términos poco realistas y siempre favorable a sus intereses. Quizá esto funcione. O quizá la industria encontraría otros modos alternativos de influencia. En cualquiera de los casos es difícil sostener que la Medicina Basada en la Evidencia está cumpliendo actualmente su propósito. Con el fin de procurar el beneficio de los pacientes y ayudar al conocimiento científico objetivo, la actual Medicina Basada en la Evidencia orientada al marketing precisa de una reestructuración importante, cuando no de una disolución.

Traducción: Roberto Sánchez.

Roberto Sánchez es presidente de NoGracias.