

La distorsión de la medicina basada en la evidencia

Carlos Soler
Psiquiatra. ARP-SAPC

Conflictos, manipulaciones y medias verdades de la industria farmacéutica

La existencia de conflictos de intereses no es coyuntural, sino constitutiva (o estructural) en un sistema social complejo. Los intereses no tienen por qué ser negativos a priori. Pueden ser más o menos legítimos o generar mayor o menor consenso ético, y su interacción puede tener resultados dispares. La cuestión principal es cómo se articulan, supervisan y regulan. El ámbito de la salud, tanto en su vertiente reactiva como de prevención y promoción así como en la investigación, constituye a día de hoy un gigantesco mercado, lo que confiere mucho peso a los intereses financieros (Stamakatis, 2013; Ioannidis, 2016). Aunque no es el objetivo primero de este artículo, conviene reseñar que ese peso financiero se ve propiciado en determinado contexto histórico y político (por ejemplo, a través de las leyes de patentes y la entrada de la industria farmacéutica y de la investigación en la economía financiera especulativa, impulsadas en los años 80 en los EE.UU.).

En este artículo se abordará cómo la Medicina Basada en la Evidencia (MBE), un movimiento que nace hace tres décadas buscando minimizar los sesgos en la medicina clínica, se ha visto gravemente distorsionado y alejado de esos valores para favorecer intereses particulares, principalmente económicos. El foco estará en la influencia de la industria farmacéutica (IF), sin dejar de mencionar otros intereses corporativos y la colaboración necesaria de distintos actores.

La MBE reposa sobre cuestiones abordadas desde

hace tiempo por la medicina, la filosofía natural y la ciencia. Sus orígenes más concretos suelen situarse en una serie de charlas que dio en 1972 el epidemiólogo Archie Cochrane, tituladas «Efectividad y eficiencia: reflexiones aleatorias sobre los servicios de salud» (Cochrane, 1972). Cochrane argumentó que se estaban usando muchas intervenciones médicas de eficacia y seguridad dudosas o desconocidas. Esto habría de causar daño a nivel tanto individual como poblacional a través de la iatrogenia, el despilfarro de recursos y del fracaso a la hora de adoptar tratamientos más efectivos. Afirmó que los tratamientos deberían evaluarse sistemáticamente usando métodos no sesgados (como el ensayo clínico aleatorio —EC—) y que la profesión médica debía revisar de forma continua sus conocimientos. Lo respaldaba un fuerte imperativo ético: no hacer daño, hacer lo mejor por los pacientes y de modo justo, sin malgastar recursos.

El término MBE fue acuñado en los años ochenta del siglo XX por el EBM Working Group de la McMaster University para describir la evaluación y el uso de los resultados de la investigación en el cuidado de los pacientes individuales. Este grupo situó la MBE como un «cambio de paradigma» en un famoso artículo publicado en 1992 (Guyatt et al., 1992). Desde entonces, la MBE ha tenido un enorme impacto en las políticas y prácticas de los sistemas de salud como un método para guiar las decisiones tanto clínicas como sanitarias en general.

Para centrar la cuestión, podría decirse que la MBE nació, en el plano teórico, al cariz de una pregun-



ta fundamentalmente epistemológica: ¿Qué evidencia puede considerarse apropiada para tomar decisiones clínicas? Se cernían dudas cada vez más consistentes sobre el «viejo paradigma», en el que la práctica médica se sustentaba básicamente en la experiencia clínica y la evidencia mecanística (o fisiopatológica). La primera estaría sometida a multitud de sesgos (tendencia a recordar resultados positivos, pudiendo estos no estar relacionados causalmente con el tratamiento indicado, sobreestimación de eficacia por efecto placebo, etc.). La segunda había dado ya abundantes ejemplos de inconsistencia (problemas al trasladar resultados *in vitro* a *in vivo*, perjuicios no detectados al ensayar tratamientos a pequeña escala, etc.).

Ante esto, los promotores de la MBE defendieron una aproximación sistemática a la evidencia. Esta se jerarquizó, basándose en la confiabilidad del conocimiento obtenido por distintos métodos de investigación y de acuerdo con tres afirmaciones fundamentales: 1) Los EC y las revisiones sistemáticas (RS) y metaanálisis (MA) dan evidencia más robusta que los estudios observacionales; 2) los estudios comparativos (EC y observacionales) dan evidencia más robusta que el razonamiento mecanístico; y 3) los estudios comparativos dan evidencia más robusta que la opinión de expertos. Así, la evidencia probabilística prevalecería sobre la fisiopatológica, y ambas sobre la experiencia o intuición clínica. La MBE supuso un importante avance al contribuir a la sistematización del conocimiento en salud y fomentar la aplicación de intervenciones de eficacia probada, así como el descarte de otras no efi-

caces o potencialmente dañinas. Por este motivo, se consolidó a lo largo de las dos décadas posteriores de su nacimiento, y en la actualidad es el marco dominante en la toma de decisiones en medicina.

A medida que la MBE y sus principales herramientas (el EC, la RS y el MA) han ido ganado reconocimiento, se han visto distorsionadas por conflictos de intereses entre distintos actores (industrias relacionadas con intervenciones sanitarias, como la farmacéutica, instituciones académicas, autoridades y estamentos de gestión diversos, etc.), que pueden obtener beneficios al orientar a su favor los resultados («evidencia»). Estas distorsiones se ven motivadas en parte por los incentivos financieros hacia los que se orienta la sociedad de mercado y, en general, no han encontrado la suficiente oposición por parte de los distintos responsables de su regulación (sociedades profesionales y científicas, academia, agencias del medicamento, etc.). Los mismos proponentes de la MBE han alzado reiteradamente la voz para señalar las grandes dimensiones y la gravedad del impacto de esta corrupción (Greenalgh, 2014), a lo que se han sumado las voces de multitud de profesionales vinculados a la salud que son defensores de los principios de la MBE.

Aunque las críticas están presentes desde los orígenes, en los últimos años se ha ido acumulando la evidencia que sugiere que la IF (en colaboración con otros actores necesarios) ha introducido sesgos en todos los procesos relacionados con la MBE, desde la producción de la evidencia hasta su síntesis, difusión y gestión. Los resultados de esta distorsión tienen un

gran impacto socioeconómico y en la credibilidad de la propia MBE. A continuación, se detallarán los distintos ámbitos que se han visto afectados y algunos de los métodos empleados para ello. La división de los ámbitos es relativamente arbitraria y responde a cuestiones de claridad, si bien existe una interrelación entre todos ellos. Asimismo, se trata de una revisión breve, que no pretende ser exhaustiva, aunque se incluye abundante bibliografía para a que se pueda profundizar si resulta de interés.

Producción de la evidencia

Los EC son caros, sobre todo los grandes ensayos necesarios para aprobar la entrada de un fármaco al mercado. El sector público ha cedido en gran parte la realización de EC a la industria, y los ensayos más citados son casi siempre producidos por esta (Lathyris, 2010). Asimismo, la propia industria a menudo externaliza la realización de dichos EC a empresas especializadas. Muchos críticos consideran que no debería dejarse en manos de las corporaciones la evaluación de sus propios productos, puesto que es natural que en ese caso la balanza se decante hacia el propio beneficio económico (Ioannidis, 2013).

De acuerdo con algunos estudios, los EC financiados por organizaciones con ánimo de lucro tienden a favorecer al fármaco patrocinado hasta cuatro veces más que aquellos financiados por entidades sin ánimo de lucro (Als-Nielsen, 2003; Lexchin, 2003). No debe desprenderse de esto que todos los EC se encuentran fatalmente sesgados. Existen muchos EC con un diseño robusto y un adecuado reporte de los resultados. Esto es así especialmente en los grandes ensayos pivotaes, en los que las compañías se juegan la aprobación de un fármaco. No obstante, en multitud de casos el *marketing* se entretiene en las características del EC, influyendo de forma sutil en cómo se enmarcan las preguntas de investigación y el diseño, conduciendo hacia la acumulación de sesgos y un reporte inapropiado de los resultados (Heres, 2006; Lexchin, 2012; Lundh, 2012; Goldacre, 2013; Le Noury, 2015; Prasad, 2015). El mayor peligro por tanto no son los estudios claramente mercadotécnicos (bautizados como *experimercials*), sino la coexistencia en un mismo EC de características rigurosas con un sutil «giro comercial».

La evidencia sugiere que es más probable que los EC financiados por la IF utilicen distintos métodos para distorsionar los resultados a su favor, como son: plantear preguntas de investigación orientadas al resultado deseado, usar un comparador inactivo o «de paja» (p.e. en dosis inadecuadas), seleccionar la población de estudio de modo que favorezca la intervención deseada, usar variables subrogadas como resultados principales, hacer ensayos de duración demasiado corta, mezclar los resultados de forma interesada, ignorar los datos de pacientes que abandonaron el ensayo, cambiar el resultado principal tras finalizar el ensayo, hacer análisis de subgrupos inapropiados, distorsionar los criterios de éxito (p.e., amplios márgenes de no-inferioridad) o manejar inferencias incorrectas hasta el punto de narrar como positivos resultados que en realidad no lo son (Lexchin, 2003; Turner, 2008; Ioannidis, 2010-1; Goldacre, 2013; Every-Palmer, 2014).

Existe cada vez más evidencia directa sobre la manipulación de los resultados reportados en los ensayos financiados por la industria, resaltando los resultados favorables y evitando los hallazgos inconvenientes. En este sentido, es paradigmático el caso de la gabapentina (Vedula, 2009).

Se producen multitud de EC que no responden a preguntas pertinentes o que lo hacen de forma innecesariamente repetitiva. Un EC aparentemente inocuo que explora una nueva indicación de un fármaco puede constituir una estrategia de *marketing off-label* (Vedula, 2012). Los EC pueden ser utilizados para el *product seeding*: se esparce la población del estudio en pequeños grupos reclutados en múltiples centros como herramienta comercial. Se consigue con ello familiarizar a los prescriptores con el producto y promover el contacto regular de los comerciales con el centro.

Por otra parte, los análisis de coste-efectividad son un criterio fundamental para adscribir recursos públicos y también se encuentran directamente influidos por estrategias comerciales. La mayoría de los análisis publicados presentan ratios de coste-eficacia favorables y es más probable que los estudios financiados por la industria muestren ratios por debajo de los umbrales requeridos por las autoridades (Miners, 2005; Bell, 2006). Existen multitud de métodos mediante los cuales la industria consigue maquillar los

La MBE ha tenido un enorme impacto en las políticas y prácticas de los sistemas de salud como un método para guiar las decisiones tanto clínicas como sanitarias en general.

análisis de coste-efectividad (Polyzos, 2011).

No solo se ven distorsionados los ensayos sobre la eficacia de intervenciones. También se manipula el conocimiento clínico para obtener más diagnósticos y, con ello, intervenciones. Estas prácticas se agrupan bajo el término paraguas *disease mongering*, acuñado por Ray Monihan (2002). En general, se trata de estrategias para ampliar las fronteras de enfermedades ya definidas, definir estados de «riesgo» o «pre-enfermedad» (son paradigmáticas las estrategias agresivas para reducir el colesterol o la hipertensión arterial en prevención primaria), medicalizar problemas diversos (como la timidez, o el natural declive de testosterona y hormona de crecimiento con la edad) y lanzar agresivas campañas de «concienciación» con objetivos principalmente comerciales. Estas distorsiones contribuyen al exceso de intervencionismo en medicina, que conlleva importantes riesgos. La toma de conciencia al respecto ha llevado a lanzar distintas campañas internacionales (p.e., BMJ “*Too Much Medicine*”) y a acuñar conceptos como «prevención cuaternaria» (definida por M. Jamouille, actualizada constantemente —Martins, 2018—) y «deprescripción» (Reeve, 2017).

Es importante tener en cuenta que no solo se distorsiona el cómo, sino el sobre qué se investiga. Los incentivos influyen en la agenda de investigación de distintas maneras. Se tiende a maximizar el beneficio económico, lo que lleva a centrarse en intervenciones patentables, como las farmacológicas. Algunas de las formas en que se valoran los estudios científicos tienen poco que ver con su calidad metodológica o su relevancia social, lo que conduce a seleccionar objetos y métodos de investigación con más probabilidad de reportar difusión y beneficio económico por encima de otros valores (Macleod, 2014).

Síntesis de la evidencia

Las revisiones sistemáticas (RS) y metaanálisis (MA) que sintetizan ensayos que responden a preguntas inapropiadas simplemente reforzarán los mensajes inadecuados (Ioannidis, 2010-2). Como dicen los anglosajones, “*garbage in, garbage out*”. Se ha limitado el acceso a los datos básicos de los EC y la integración en RS de los datos disponibles, potencialmente sometidos a importantes sesgos, puede potenciar y perpetuar

estos sesgos de la literatura primaria (Doshi, 2012). Dado que las RS y los MA han alcanzado gran prestigio e influencia, la industria también ha infiltrado su producción. Existe evidencia de que los MA financiados por la industria tienden a ser de peor calidad metodológica, a no evitar sesgos y conflictos de interés relevantes y a emitir conclusiones favorables a la intervención de interés (Jorgensen, 2006; Yank, 2007; Roseman, 2011; Ebrahim, 2012).

Difusión de la evidencia

Sesgo de publicación

Se trata de uno de los sesgos más graves y reconocidos. Consiste en la tendencia a publicar con más frecuencia los estudios que arrojan resultados estadísticamente significativos (lo que implica a su vez que los resultados negativos, pese a tener la misma validez, se publiquen menos). La resultante es una tendencia a sobreestimar el resultado de las intervenciones. Esto se produce en un contexto de incentivos mal orientados (como la orientación de la investigación hacia determinados resultados productivos, el famoso *publica o perece*), permisividad por parte de las entidades reguladoras y de las revistas especializadas, entre otros. Más allá del sesgo de publicación, la no disponibilidad en general de datos potencialmente relevantes distorsiona los resultados de las revisiones de evidencia, y con ello sesga las decisiones de las autoridades y los profesionales pertinentes. Esto tiene un enorme impacto socioeconómico. Goldacre (2013) dedica buena parte de su libro *Bad Pharma* a este tema.

Attributional spin

Algunos críticos defienden que referirse a las compañías como meros patrocinadores, financiadores o proveedores de apoyo a la investigación contribuye a ocultar su verdadero rol. Muchos EC son proyectos corporativos, si bien no son presentados al público como tales: se resalta el rol de los académicos que participan en el estudio y se minimiza el de la industria (Ross, 2008; Goldacre, 2013; Matheson, 2016-1; Matheson, 2016-2). A esto se le llama *attributional spin* (giro atributivo), y hace que los resultados sean presentados mediante la autoría de académicos creíbles, lo que reduce la impresión de influencia comercial, a la par que puede favorecer la publicación en

A medida que la MBE y sus principales herramientas han ido ganando reconocimiento, se han visto distorsionadas por conflictos de intereses entre distintos actores.

revistas de mayor impacto (Hirsch, 2009). Muchos de estos autores tienen importantes conflictos de interés con la industria (Rose, 2010; Ahn, 2017).

Líderes de opinión

En el *marketing* farmacéutico, los líderes de opinión o KOL (del inglés *Key Opinion Leader*) son médicos u otros profesionales sanitarios de renombre en quienes los compañeros confían a la hora de formarse una opinión. Las compañías farmacéuticas utilizan a los KOL como herramientas de *marketing* para promocionar sus productos o influir en las decisiones de las agencias reguladoras y otras instituciones (Meffert, 2009; Sismondo, 2015). El manejo de estos KOL a menudo se externaliza a agencias de *marketing* especializadas.

Revistas médicas

La industria tiene una influencia considerable en lo que se publica en las revistas médicas más influyentes a través de la autoría fantasma o *ghostwriting* (Ross, 2008; Sismondo, 2009; Goldacre, 2013). Las propias revistas tienen importantes conflictos de interés, pues los ensayos producidos por la industria generan importantes ingresos a partir de las separatas o «tiradas especiales». Asimismo, estos artículos pueden aumentar el factor de impacto de las revistas; de acuerdo con algunos estudios, hasta un 15% (Lundh, 2010).

Las revisiones narrativas y las editoriales por parte de KOL también tienen un gran impacto en la práctica clínica (Monihan, 2008; Meffert, 2009), y están sujetas a criterios de revisión más laxos.

Guías clínicas

En EE.UU., la mayoría (56%) de los investigadores involucrados en las 17 guías de práctica clínica cardiovascular más importantes publicadas entre 2004 y 2008 presentaban conflictos de interés (becas de investigación, honorarios por conferencias de promoción, acciones en bolsa o pagos por consultorías). El porcentaje aumentaba hasta el 80% al analizar los directores de los comités científicos (Mendelson, 2011). Según otro estudio, en conjunto, entre el 56 y el 87% de los autores de guías de práctica clínica tendrían al menos un conflicto de interés financiero (Norris, 2011). Estas guías con frecuencia enfatizan intervenciones nuevas y costosas y siguen la evidencia de forma laxa. Por ejemplo, en el caso de la diabetes de tipo 2, la mayoría seguían recomen-

do un control farmacológico estricto de la glucemia, cuando la mejor evidencia disponible sugería que esto no comportaba un mayor beneficio para los pacientes (Montori, 2009), y que podría deteriorar su calidad de vida (Yudkin, 2010).

A menudo se promueve que la declaración de los conflictos de interés es aval de transparencia e integridad. Por una parte, estos conflictos están gravemente infrareportados (Neuman 2011) y no suelen tenerse en cuenta a la hora de valorar la evidencia presentada. Por otra, la transparencia por sí misma no disminuye la distorsión en todo el proceso e incluso puede tender a normalizar la presencia de esos conflictos de interés (Goldacre, 2013).

Visita médica

Las presiones mercadotécnicas directas por parte de los comerciales son muy relevantes. Por ejemplo, en los EE.UU., en 2004, alrededor de un tercio de los 57 mil millones de dólares que gastaron las compañías farmacéuticas en actividades promocionales se destinó a visitas médicas (Gagnon, 2008). La interacción regular con comerciales incrementa sustancialmente las probabilidades que un fármaco se incluya en el *stock* del hospital y, si el médico recibe honorarios, el incremento es aún mayor (Chren, 1994). Los pacientes entrevistados consideran en general que los lazos financieros entre los médicos y las compañías farmacéuticas son inaceptables y comprometen la calidad de la asistencia (Licurse, 2010). No obstante, raramente se les informa de estos lazos. En los últimos tiempos se vienen tomando medidas restrictivas en distintos países (ver «Posibles medidas»).

Formación de los profesionales

Los médicos se ven expuestos al *marketing* farmacéutico desde su formación de grado (Sierles, 2005; Grande, 2009; Austad, 2011). La formación médica continuada (FMC) es parte esencial del desarrollo de los profesionales. En muchos países esa formación depende financieramente de la IF. En los EE.UU., en 2010, aunque algunas regulaciones habían modulado ya su influencia, aproximadamente el 50% de la financiación de la FMC procedía directamente de la IF (Steinman, 2012). Los espónsores tienen influencia directa en los programas educativos, involucrando con frecuencia a KOL y usando a menudo presentaciones preparadas por la propia compañía (Avorn, 2010).

El mayor peligro no son los estudios claramente mercadotécnicos, sino la coexistencia en un mismo ensayo de características rigurosas con un sutil «giro comercial».



Algunos estudios sugieren que la FMC esponsorizada conlleva un incremento de las tasas de prescripción del producto en cuestión (Wazana, 2000). La mayoría de congresos y eventos formativos cuentan con patrocinio industrial (Brody, 2009).

Sociedades Científicas y Profesionales

Las sociedades médicas profesionales tienen un papel importante en la definición y promoción de los estándares de salud. Sus pronunciamientos públicos, guías clínicas, cursos de FMC, normativas éticas, etc. tienen un gran peso para los profesionales y la sociedad. Muchas de estas sociedades reciben abundante financiación por parte de la industria, y a menudo carecen de políticas de regulación o estas son insuficientes (Rothman, 2009; Brody, 2010; Fabbri, 2016).

Asociaciones de pacientes

Las asociaciones de pacientes influyen en las políticas sanitarias, así como en las actitudes de pacientes

y allegados y en la opinión de la población general. Los vínculos financieros entre estas asociaciones y la industria también se han hecho más intensos en los últimos años. Muchas de estas reciben fondos de la industria, generándose a menudo una situación de dependencia económica. En este contexto se generan potenciales conflictos de interés, a pesar de lo cual la transparencia y las políticas de regulación en general son insuficientes (Colombo, 2012; Rose, 2013; McCoy, 2017; Rose, 2017).

Gestión de la evidencia

Riesgo y seguridad

La aprobación de nuevos productos o indicaciones requiere que se demuestre su efectividad y una seguridad razonable. A pesar de todo, a menudo se tarda mucho tiempo en retirar intervenciones con defectos de seguridad o eficacia, con grandes costes económicos y

Existe evidencia de que los metaanálisis financiados por la industria tienden a ser de peor calidad metodológica.

en morbilidad. Esto se debe en parte a las limitaciones intrínsecas de los métodos y recursos disponibles. Existen efectos secundarios relevantes pero sutiles, que no se logran detectar hasta que un fármaco se ha usado profusamente durante bastante tiempo. Por eso son tan importantes los estudios independientes de farmacovigilancia poscomercialización. No obstante, el estudio de los procesos de retirada de distintos fármacos y procedimientos en los últimos años sugiere que los lazos financieros con la industria pueden determinar la orientación de los autores de ensayos y MA en cuestiones de seguridad. La rosiglitazona, un medicamento para la diabetes de tipo 2, fue aprobada y prescrita en todo el mundo durante 10 años, con beneficios multimillonarios, a pesar de que existía evidencia limitada de sus beneficios y, especialmente, de su seguridad (Cohen, 2010). Actualmente se encuentra retirada en la UE, India, Suráfrica y Nueva Zelanda, y sus indicaciones se restringieron mucho en los EE.UU. Otro caso muy conocido es el del *rofecoxib*, un antiinflamatorio no esteroideo que incrementa el riesgo cardiovascular. Los datos revelados durante un litigio sugieren que el fabricante distorsionó intencionalmente la presentación de los datos de seguridad de los ensayos (Curfman, 2005), y entrenó a sus comerciales para evitar de forma tácita las preguntas de los médicos sobre ese tema (Berenson, 2005).

Captura del regulador

La industria influye de distintas maneras en la elaboración y aplicación de las normativas que regulan la aprobación y retirada de medicamentos, así como sus precios. Es un fenómeno bautizado como «captura del regulador». Se trata de una cuestión fundamental, teniendo en cuenta el peso que tiene la partida destinada a gasto farmacéutico en los presupuestos de sanidad y las repercusiones en morbilidad que se derivan de aprobaciones que no cumplen con las suficientes garantías. Los conflictos afectan desde las más altas esferas, como los ministerios de sanidad o las grandes agencias del medicamento (FDA, EMA), hasta los comités de ética locales o las oficinas de farmacia de los hospitales. Estas entidades no siempre actúan orientadas hacia proteger a la población, sino que lo hacen de acuerdo con los intereses corporativos.

Existen distintos mecanismos para vehicular estas influencias: las leyes que fijan el gasto farmacéuti-

co y las posibilidades de negociación con los proveedores, la relajación de las normas de introducción de medicamentos al mercado (p.e., permitiendo el uso de variables subrogadas como medidas de resultados en lugar de *supervivencia* o *calidad de vida*), la validación de nuevas patentes de fármacos que no aportan beneficios significativos, pero son mucho más caros que sus predecesores (los denominados *me too*), etc. Estas prácticas se han denunciado reiteradamente (Goldacre, 2013). En el campo de la oncología, por ejemplo, existen múltiples estudios recientes que muestran cómo se han relajado los estándares y se aprueban de forma sistemática fármacos con beneficios marginales y precios astronómicos (Kim, 2015; Davis, 2017; Prasad, 2017).

Conclusiones y posibles medidas

Como hemos podido ver, los conflictos de intereses que distorsionan la MBE no forman parte de una «gran conspiración secreta», sino que se trata de problemas inherentes a nuestro contexto socioeconómico. Solo el estudio riguroso nos permite identificar bien de qué maneras se articulan estos conflictos y cómo podemos ponerles coto. Este estudio se encuentra muy dificultado por las condiciones de manipulación y falta de transparencia generalizadas. A pesar de ello, muchas personas están dedicando grandes esfuerzos a desenmascarar estos problemas y a proponer soluciones. No se trata de un tema menor: el buen funcionamiento de la MBE es clave para que las personas y poblaciones sean objeto de intervenciones de eficacia y seguridad probadas. Aunque no es el objetivo principal de este artículo, se nombrarán aquí algunas de las medidas que han sido propuestas para intervenir en esta situación.

En primer lugar, muchos autores apuestan por que debe recalibrarse el concepto de *integridad en la investigación*, de tal modo que los comentados sesgos y conflictos sean vistos con la misma gravedad que la falsificación y el fraude individuales. Para ello se requieren campañas de sensibilización dirigidas no solo a los profesionales, sino a la población general.

Deben hacerse mejores ensayos clínicos (adecuado tamaño y selección de pacientes, en respuesta a preguntas clínicamente relevantes, con comparaciones adecuadas contra la mejor alternativa disponible, etc.). En cuanto a la aprobación de nuevos fármacos, toda la

Los vínculos financieros entre las asociaciones de pacientes y la industria se han hecho más intensos en los últimos años.

información sobre eficacia y seguridad que manejen las compañías y entidades reguladoras debe ser de dominio público. Es fundamental que sea obligatorio el registro de todos los EC que se llevan a cabo, así como la publicación oportuna y de libre acceso de todos los datos relevantes. En los últimos años se han dado pasos importantes en este sentido, como la campaña *All Trials* (ver enlace en bibliografía), aunque queda mucho por hacer. Estas iniciativas deberían contar con un amplio apoyo, incluyendo todas las sociedades profesionales, académicas y científicas.

Se requiere un mayor desarrollo de recursos, como los estándares de reporte de ensayos (CONSORT) y la herramienta de riesgo de sesgo de la Cochrane, puesto que les falta alcance y detalle, especialmente para casos de sesgo más sutiles (Bero, 2013; Prasad, 2015). De lo contrario, el cumplimiento de estos estándares puede conferir una credibilidad inmerecida a ciertos estudios.

Es necesario un mayor control y rendición de cuentas de las publicaciones de las revistas académicas, dado que estas son en buena parte custodias del canon académico y deben exigir que los datos relevantes sean de acceso libre y elevar los estándares de atribución de autoría, rigor científico e información (Lundh, 2010; Handel, 2012; Smith, 2012). Las guías del Comité Internacional de Revistas Médicas siguen siendo permisivas con el *marketing* farmacéutico (Matheson, 2016).

Es importante promover que la formación de los profesionales sanitarios sea independiente de los intereses comerciales y que proporcione herramientas críticas. Algunos estudios indican que las medidas tomadas en esa dirección pueden ser eficaces, por ejemplo, durante la formación de grado (Sierles 2015). Asimismo, están comenzando a proliferar un mayor número de eventos formativos desligados de la financiación y promoción de la IF.

Deben tomarse medidas para controlar los conflictos de interés financieros a todos los niveles. Por ejemplo, la declaración obligatoria de pagos a médicos, que se ha implementado de forma más o menos parcial en distintos países. Esta exigencia de transparencia debe extenderse a sociedades profesionales, revistas científicas, entidades reguladoras (y sus miembros) y asociaciones de pacientes.

Es fundamental tener claro que todas estas medidas quedarán en papel mojado si no se ponen en marcha los recursos necesarios para su implementación y para asegurar la rendición de cuentas de los responsables. Autores como Goldacre (2013) insisten en que la mera promulgación de códigos de conducta, normativas o leyes no solo no sirve de nada, sino que puede ser contraproducente al dar la sensación que se está haciendo algo cuando no es así. Las consecuencias para los infractores deben ser suficientes como para favorecer la disuasión y garantizar la restauración del daño en la medida de lo posible. Asimismo, como se ha afirmado en la introducción, los conflictos de intereses son estructurales y deben abordarse como tales si se quiere minimizar su impacto. Las medidas deben buscar ir a la raíz en los distintos niveles relevantes (investigación, docencia, regulación de medicamentos, etc.). Debe garantizarse el máximo consenso y alcance (p.e., de nada sirve endurecer la regulación en un territorio si se externaliza la producción de estudios a otro lugar donde la normativa es más laxa). En la medida de lo posible, debe adoptarse una perspectiva más preventiva que meramente reactiva. Solo así se conseguirá recuperar la confianza en la MBE, una herramienta indispensable para el buen funcionamiento de los sistemas de salud.

BIBLIOGRAFÍA

Ahn, R., Woodbridge, A., Abraham, A., Saba, S., Korenstein, D., Madden, E., ... Keyhani, S. (2017). Financial ties of principal investigators and randomized controlled trial outcomes: cross sectional study. *BMJ*, i6770.

All Trials: <http://www.alltrials.net>

Als-Nielsen, B., Chen, W., Gluud, C., & Kjaergard, L. L. (2003). Association of Funding and Conclusions in Randomized Drug Trials. *JAMA*, 290(7), 921.

Austad, K. E., Avorn, J., & Kesselheim, A. S. (2011). Medical students' exposure to and attitudes about the pharmaceutical industry: a systematic review. *PLoS Medicine*, 8(5), e1001037.

Avorn, J., & Choudhry, N. K. (2010). Funding for medical education: maintaining a healthy separation from industry. *Circulation*, 121(20), 2228–34.

Bell, C. M., Urbach, D. R., Ray, J. G., Bayoumi, A., Rosen, A. B., Greenberg, D., & Neumann, P. J. (2006). Bias in published cost effectiveness studies: systematic review. *BMJ*, 332(7543), 699–703.

Berenson A. For Merck, Vioxx paper trail won't go away. *New York Times*. 2005 Aug 21; Sect A:1.

Los conflictos de intereses son estructurales y deben abordarse como tales si se quiere minimizar su impacto.

- Bero, L. A. (2013). Why the Cochrane Risk of Bias Tool Should Include Funding Source as a Standard Item. In D. Tovey (Ed.), *Cochrane Database of Systematic Reviews* (p. ED000075). Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
- BMJ. Too Much Medicine Initiative. https://www.bmj.com/too-much-medicine?utm_medium=email&utm_campaign=6917&utm_content=BMJ%20-%20What%27s%20New%20Online&utm_term=bmj.com%2Ftoo-much-medicine&utm_source=Adestra_BMJ
- Brody, H. (2010). Professional Medical Organizations and Commercial Conflicts of Interest: Ethical Issues. *The Annals of Family Medicine*, 8(4), 354–358.
- Brody, H. (2009). Pharmaceutical Industry Financial Support for Medical Education: Benefit, or Undue Influence? *The Journal of Law, Medicine & Ethics*, 37(3), 451–460.
- Cochrane AL. Effectiveness and efficiency: random reflections on health services. *London, Nuffield Provincial Hospital Trust*; 1972.
- Cohen, D. (2010). Rosiglitazone: what went wrong? *BMJ*, 341(sep06 2), c4848–c4848.
- Colombo, C., Mosconi, P., Villani, W., & Garattini, S. (2012). Patient Organizations' Funding from Pharmaceutical Companies: Is Disclosure Clear, Complete and Accessible to the Public? An Italian Survey. *PLoS ONE*, 7(5), e34974.
- Curfman, G. D., Morrissey, S., & Drazen, J. M. (2005). Expression of concern: Bombardier et al., "Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis"; *N Engl J Med* 2000;343:1520-8. *The New England Journal of Medicine*, 353(26), 2813–4.
- Davis, C., Naci, H., Gurpinar, E., Poplavska, E., Pinto, A., & Aggarwal, A. (2017). Availability of evidence of benefits on overall survival and quality of life of cancer drugs approved by European Medicines Agency: retrospective cohort study of drug approvals 2009-13. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 359, j4530.
- Doshi, P., Jones, M., & Jefferson, T. (2012). Rethinking credible evidence synthesis. *BMJ*, 344(jan17 2), d7898–d7898.
- Ebrahim, S., Bance, S., Athale, A., Malachowski, C., & Ioannidis, J. P. A. (2016). Meta-analyses with industry involvement are massively published and report no caveats for antidepressants. *Journal of Clinical Epidemiology*, 70, 155–63.
- Every-Palmer, S., & Howick, J. (2014). How evidence-based medicine is failing due to biased trials and selective publication. *Journal of Evaluation in Clinical Practice*, 20(6), 908–914.
- Fava, G. A. (2017). Evidence-based medicine was bound to fail: a report to Alvan Feinstein. *Journal of Clinical Epidemiology*, 84, 3–7.
- Gagnon, M.-A., & Lexchin, J. (2008). The Cost of Pushing Pills: A New Estimate of Pharmaceutical Promotion Expenditures in the United States. *PLoS Medicine*, 5(1), e1.
- Goldacre, B. (2013). *Bad Pharma: How medicine is broken, and how we can fix it*. Fourth Estate, London (UK). ISBN 978-0-00-749808-6.
- Grande, D., Frosch, D. L., Perkins, A. W., & Kahn, B. E. (2009). Effect of exposure to small pharmaceutical promotional items on treatment preferences. *Archives of Internal Medicine*, 169(9), 887–93.
- Greenhalgh, T., Howick, J., Maskrey, N., & Evidence Based Medicine Renaissance Group. (2014). Evidence based medicine: a movement in crisis? *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 348(June), 1–7.
- Guyatt G, Cairns J, Churchill D et al. Evidence-Based Medicine: A New Approach to Teaching the Practice of Medicine. *JAMA* 1992;268(17):2420–25.
- Handel, A. E., Patel, S. V., Pakpoor, J., Ebers, G. C., Goldacre, B., & Ramagopalan, S. V. (2012). High reprint orders in medical journals and pharmaceutical industry funding: case-control study. *BMJ*, 344(jun28 1), e4212–e4212.
- Heres, S., Davis, J., Maino, K., Jetzinger, E., Kissling, W., & Leucht, S. (2006). Why olanzapine beats risperidone, risperidone beats quetiapine, and quetiapine beats olanzapine: an exploratory analysis of head-to-head comparison studies of second-generation antipsychotics. *The American Journal of Psychiatry*, 163(2), 185–94.
- Hirsch, L. J. (2009). Conflicts of interest, authorship, and disclosures in industry-related scientific publications: the tort bar and editorial oversight of medical journals. *Mayo Clinic Proceedings*, 84(9), 811–21.
- Ioannidis, J. P. A. (2010). Meta-research: The art of getting it wrong. *Research Synthesis Methods*, 1(3–4), 169–84.
- Ioannidis, J. P. A. (2013). Mega-trials for blockbusters. *JAMA*, 309(3), 239–40.
- Ioannidis, J. P. A., & Karassa, F. B. (2010). The need to consider the wider agenda in systematic reviews and meta-analyses: breadth, timing, and depth of the evidence. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 341, c4875. <https://doi.org/10.1136/BMJ.C4875>
- Ioannidis, J. P. A. (2016). Evidence-based medicine has been hijacked: A report to David Sackett. *Journal of Clinical Epidemiology*, 73, 82–86.
- Jørgensen, A. W., Hilden, J., & Gøtzsche, P. C. (2006). Cochrane reviews compared with industry supported meta-analyses and other meta-analyses of the same drugs: systematic review. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 333(7572), 782.
- Kim, C., & Prasad, V. (2015). Cancer Drugs Approved on the Basis of a Surrogate End Point and Subsequent Overall Survival. *JAMA Internal Medicine*, 175(12), 1992.
- Lathyris, D. N., Patsopoulos, N. A., Salanti, G., & Ioannidis, J. P. A. (2010). Industry sponsorship and selection of comparators in randomized clinical trials. *European Journal of Clinical Investigation*, 40(2), 172–82.
- Le Noury, J., Nardo, J. M., Healy, D., Jureidini, J., Raven, M., Tufanaru, C., & Abi-Jaoude, E. (2015). Restoring Study 329: efficacy and harms of paroxetine and imipramine in treatment of major depression in adolescence. *BMJ*, h4320.
- Lexchin, J. (2012). Those who have the gold make the evidence: how the pharmaceutical industry biases the outcomes of clinical trials of medications. *Science and Engineering Ethics*, 18(2), 247–61.
- Lexchin, J., Bero, L. A., Djulbegovic, B., & Clark, O. (2003). Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: systematic review. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 326(7400), 1167–70.
- Licurse, A., Barber, E., Joffe, S., & Gross, C. (2010). The impact of disclosing financial ties in research and clinical care: a systematic review. *Archives of Internal Medicine*, 170(8), 675–82.
- Lundh, A., Barbateskovic, M., Hróbjartsson, A., & Gøtzsche, P. C. (2010). Conflicts of interest at medical journals: the influence of industry-supported randomised trials on journal impact factors and revenue - cohort study. *PLoS Medicine*, 7(10), e1000354.
- Lundh, A., Lexchin, J., Mintzes, B., Schroll, J. B., & Bero, L. (2017). Industry sponsorship and research outcome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2, MR000033.
- Macleod, M. R., Michie, S., Roberts, I., Dirnagl, U., Chalmers, I., Ioannidis, J. P. A., ... Glasziou, P. (2014). Biomedical research: increasing value, reducing waste. *The Lancet*, 383(9912), 101–104.

- Martins, C., Godycki-Cwirko, M., Heleno, B., & Brodersen, J. (2018). Quaternary prevention: reviewing the concept. *European Journal of General Practice*, 24(1), 106–111.
- Matheson, A. (2017). Marketing trials, marketing tricks - how to spot them and how to stop them. *Trials*, 18(1), 1–6.
- Matheson, A. (2016). The ICMJE Recommendations and pharmaceutical marketing--strengths, weaknesses and the unsolved problem of attribution in publication ethics. *BMC Medical Ethics*, 17(1), 20.
- Matheson, A. (2016). Ghostwriting: the importance of definition and its place in contemporary drug marketing. *BMJ*, i4578.
- Matheson, A. (2016). The Disposable Author: How Pharmaceutical Marketing Is Embraced within Medicine's Scholarly Literature. *The Hastings Center Report*, 46(4), 31–7.
- McCoy, M. S., Carniol, M., Chockley, K., Urwin, J. W., Emanuel, E. J., & Schmidt, H. (2017). Conflicts of Interest for Patient-Advocacy Organizations. *New England Journal of Medicine*, 376(9), 880–885.
- Meffert, J. J. (2009). Key opinion leaders: where they come from and how that affects the drugs you prescribe. *Dermatologic Therapy*, 22(3), 262–8.
- Meffert, J. J. (2009). Key opinion leaders: where they come from and how that affects the drugs you prescribe. *Dermatologic Therapy*, 22(3), 262–268.
- Mendelson, T. B., Meltzer, M., Campbell, E. G., Caplan, A. L., & Kirkpatrick, J. N. (2011). Conflicts of Interest in Cardiovascular Clinical Practice Guidelines. *Archives of Internal Medicine*, 171(6), 577–84.
- Miners, A. H., Garau, M., Fidan, D., & Fischer, A. J. (2005). Comparing estimates of cost effectiveness submitted to the National Institute for Clinical Excellence (NICE) by different organisations: retrospective study. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 330(7482), 65.
- Montori, V. M., & Fernández-Balsells, M. (2009). Glycemic control in type 2 diabetes: time for an evidence-based about-face? *Annals of Internal Medicine*, 150(11), 803–8.
- Moynihan, R. (2008). Key opinion leaders: independent experts or drug representatives in disguise? *BMJ*, 336(7658), 1402–1403.
- Neuman, J., Korenstein, D., Ross, J. S., & Keyhani, S. (2011). Prevalence of financial conflicts of interest among panel members producing clinical practice guidelines in Canada and United States: cross sectional study. *BMJ*, 343(oct11 2), d5621–d5621.
- Norris, S. L., Holmer, H. K., Ogden, L. A., & Burda, B. U. (2011). Conflict of Interest in Clinical Practice Guideline Development: A Systematic Review. *PLoS ONE*, 6(10), e25153.
- Perls, T., & Handelsman, D. J. (2015). Disease Mongering of Age-Associated Declines in Testosterone and Growth Hormone Levels. *Journal of the American Geriatrics Society*, 63(4), 809–811.
- Prasad, V. (2017). Do cancer drugs improve survival or quality of life? *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 359, j4528.
- Prasad, V., & Berger, V. W. (2015). Hard-Wired Bias: How Even Double-Blind, Randomized Controlled Trials Can Be Skewed From the Start. *Mayo Clinic Proceedings*, 90(9), 1171–5.
- Reeve, E., Thompson, W., & Farrell, B. (2017). Deprescribing: A narrative review of the evidence and practical recommendations for recognizing opportunities and taking action. *European Journal of Internal Medicine*, 38, 3–11.
- Rose, S. L., Krzyzanowska, M. K., & Joffe, S. (2010). Relationships between authorship contributions and authors' industry financial ties among oncology clinical trials. *Journal of Clinical Oncology : Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 28(8), 1316–21.
- Rose, S. L. (2013). Patient Advocacy Organizations: Institutional Conflicts of Interest, Trust, and Trustworthiness. *The Journal of Law, Medicine & Ethics*, 41(3), 680–687.
- Rose, S. L., Highland, J., Karafa, M. T., & Joffe, S. (2017). Patient Advocacy Organizations, Industry Funding, and Conflicts of Interest. *JAMA Internal Medicine*, 177(3), 344.
- Roseman, M., Milette, K., Bero, L. A., Coyne, J. C., Lexchin, J., Turner, E. H., & Thombs, B. D. (2011). Reporting of Conflicts of Interest in Meta-analyses of Trials of Pharmacological Treatments. *JAMA*, 305(10), 1008.
- Ross, J. S., Hill, K. P., Egilman, D. S., & Krumholz, H. M. (2008). Guest authorship and ghostwriting in publications related to rofecoxib: a case study of industry documents from rofecoxib litigation. *JAMA*, 299(15), 1800–12.
- Rothman, D. J., McDonald, W. J., Berkowitz, C. D., Chimonas, S. C., DeAngelis, C. D., Hale, R. W., ... Wofsy, D. (2009). Professional Medical Associations and Their Relationships With Industry. *JAMA*, 301(13), 1367.
- Sierles, F. S., Brodkey, A. C., Cleary, L. M., McCurdy, F. A., Mintz, M., Frank, J., ... Woodard, J. L. (2005). Medical Students' Exposure to and Attitudes About Drug Company Interactions. *JAMA*, 294(9), 1034.
- Sierles, F. S., Kessler, K. H., Mintz, M., Beck, G., Starr, S., Lynn, D. J., ... Brodkey, A. C. (2015). Changes in Medical Students' Exposure to and Attitudes About Drug Company Interactions From 2003 to 2012. *Academic Medicine*, 90(8), 1137–1146.
- Sismondo, S. (2015). How to make opinion leaders and influence people. *CMAJ : Canadian Medical Association Journal = Journal de l'Association Médicale Canadienne*, 187(10), 759.
- Sismondo, S. (2009). Ghosts in the machine: publication planning in the medical sciences. *Social Studies of Science*, 39(2), 171–98.
- Smith, R. (2012). Time to open up the finances of medical journals. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 345, e4968.
- Stamatakis, E., Weiler, R., & Ioannidis, J. P. A. (2013). Undue industry influences that distort health-care research, strategy, expenditure and practice: A review. *European Journal of Clinical Investigation*, 43(5), 469–475.
- Steinman, M. A., Landefeld, C. S., & Baron, R. B. (2012). Industry support of CME--are we at the tipping point? *The New England Journal of Medicine*, 366(12), 1069–71.
- Vedula, S. S., Bero, L., Scherer, R. W., & Dickersin, K. (2009). Outcome Reporting in Industry-Sponsored Trials of Gabapentin for Off-Label Use. *New England Journal of Medicine*, 361(20), 1963–1971.
- Wazana, A. (2000). Physicians and the pharmaceutical industry: is a gift ever just a gift? *JAMA*, 283(3), 373–80.
- Yank, V., Rennie, D., & Bero, L. A. (2007). Financial ties and concordance between results and conclusions in meta-analyses: retrospective cohort study. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 335(7631), 1202–5.
- Yudkin, J. S., Richter, B., & Gale, E. A. M. (2010). Intensified glucose lowering in type 2 diabetes: time for a reappraisal. *Diabetologia*, 53(10), 2079–2085.