
Difusión selectiva de los ensayos clínicos. Lo que conoce la industria, lo que conoce el prescriptor

Fernando de Andrés-Trelles

Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid

Introducción

La metodología de los ensayos clínicos se ha ido refinando hasta convertir los mismos en potentes instrumentos de “investigación científica” generadores de evidencia fiable, útil como soporte en la toma de decisiones. Ocasionalmente, el resultado de un o unos pocos ensayos es tan concluyente que justifica el cambio rápido de determinados patrones de prescripción. En esas circunstancias los retrasos en la difusión del ensayo pueden suponer perjuicios objetivables. Por ejemplo, se ha calculado¹ que si el tratamiento trombolítico del infarto de miocardio (para el que existe buen soporte de ensayos clínicos) estuviese más difundido en el Reino Unido, podrían salvarse hasta mil vidas al año (véase Carcas²). Pero es más habitual que cada ensayo clínico sea sólo una respuesta parcial en el contexto de problemas amplios. Por ello es importante que todos los ensayos clínicos relativos a un tema determinado estén disponibles antes de extraer conclusiones. Sin embargo, es un hecho que la mayoría de los ensayos clínicos no se publica y que una vez finalizados éstos, y dependiendo de los resultados, algunos tienen mayor probabilidad de ser publicados que otros (véase más adelante el sesgo de no publicación). Además, algunas de las publicaciones de ensayos clínicos son inadecuadas, lo que limita aún más la disponibilidad en la literatura de ensayos suficientemente válidos. En este sentido, existe una esperanzadora tendencia a uniformar el contenido y el formato de las publicaciones y los informes sobre ensayos clínicos que progresivamente contribuirá a solucionar este problema (así, el “CONSORT Statement”, p. ej. Vallvé y Arnaiz³). La armonización es fundamental para poder realizar análisis globales, incluyendo metaanálisis. Co-

mo es lógico sólo los ensayos correctos (los que contestan a su “pregunta” de forma fiable) “merecen” ser publicados. Pero todos deberían ser accesibles, incluso los que no la contestan, y no sólo para evitar la repetición de errores, sino porque no puede excluirse que generen otro tipo de información útil o elementos para suscitar nuevas hipótesis (sin contar con posibles datos sobre efectos adversos). En particular deberían poder ser conocidos los ensayos que se interrumpen antes de tiempo y las razones de la interrupción. Cabe sospechar que las interrupciones no planificadas de los ensayos clínicos no se produzcan de un modo aleatorio y postular que pudiera existir un “sesgo de la no finalización”.

El sesgo de no publicación. La política editorial de las revistas científicas

El sesgo de no publicación, a veces descrito como de no publicación de resultados negativos (si bien los resultados negativos no son el único factor que disminuye la probabilidad de que un trabajo sea publicado a igualdad de otros factores), es bien conocido (véase p. ej. Dickersin⁴). En parte puede relacionarse con que la naturaleza atractiva de los resultados puede primar en el interés editorial sobre la calidad del método con que se han conseguido (por desafortunado que ello sea para la imparcialidad de la ciencia es fácil ponerse en el lugar del editor que ha de mantener las ventas/influencia de su publicación). Aunque es difícil de cuantificar, el sesgo de no publicación se ha puesto de manifiesto repetidamente.

Un caso muy gráfico es el estudio de Koren y cols.⁵ sobre la aceptación para publicar de comunicaciones enviadas a una reunión de una sociedad canadiense de pediatría que trataban sobre el riesgo del consumo de cocaína

para el desarrollo del embarazo y para el recién nacido. Comprobaron que, sólo fueron aceptados menos del 10% de los estudios con resultados negativos (a pesar de ser de mejor calidad metodológica), mientras que se aceptaron más del 50% de los positivos (es decir, de los que evidenciaban daño por la cocaína). Es presumible que otros autores con estudios de resultados negativos no se hubiesen planteado siquiera enviar sus comunicaciones para ser revisadas. Así, entre las explicaciones más frecuentemente mencionadas del sesgo de no publicación están el desinterés del editor y la desidia del investigador ante resultados poco atractivos.

Entre las fuentes más habituales de información sobre ensayos clínicos (además de las organizadas por el propio laboratorio promotor, a veces en reuniones en lugares exóticos, a muchos kilómetros de distancia del lugar de residencia del prescriptor) están las publicaciones periódicas médicas especializadas. Algunas de las más prestigiosas son capaces de crear opinión y modificar conductas de prescripción mediante los ensayos clínicos que publican y, a veces, las valoraciones editoriales que los acompañan. Merecen, sin embargo, algún comentario. El peso del “prestigio” condiciona a algunas revistas a retrasar la publicación de los ensayos hasta momentos en que se haya creado expectativa o, por ejemplo, hasta que puedan publicarse simultáneamente varios ensayos complementarios o, simplemente, hasta que les toque el turno, lo que debido a la enorme cola puede suponer una espera prolongada. Curiosamente, hasta entonces, por la *exclusividad* editorial de todo el estudio, la información es retenida. Se han dado casos (en relación con efectos adversos de medicamentos) en los que el investigador ha debido pedir permiso al editor antes de poder explicar sus estudios ante organismos reguladores con el fin de facilitar la toma de decisiones para proteger a la población. Por otro lado, en las citadas publicaciones es habitual que aparezcan sólo los estudios de impacto previsible (en general los iniciales). Un inconveniente de las publicaciones científicas en general es que sólo publican lo que les es enviado. La aparición en ellas supone interés por parte del “propietario” del ensayo clínico.

La industria farmacéutica

Buena parte de la investigación sobre medicamentos concretos (incluyendo la realización de ensayos clínicos) es realizada por las com-

pañías farmacéuticas o encargada por éstas. Estructuras como la universidad, tradicionalmente defensora de la investigación destinada a contribuir al conocimiento *público y altruista* y al desarrollo de la ciencia como fin en sí mismo, dependen cada vez más para su investigación sobre fármacos de fondos de la industria (véase p.ej. Wilkie⁶). El protocolo de muchos de estos ensayos clínicos es confidencial y, aunque los resultados deben (en la mayoría de los casos por obligación legal) ser comunicados a las autoridades sanitarias (en España a la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios), la publicación de los mismos muchas veces queda regulada en contratos del promotor (en este caso de la industria farmacéutica) con los investigadores participantes. Incluso, cuando se establece desde el principio la intención de publicar los resultados, la forma (y el foro) de la publicación suele estar bajo el control del promotor.

Éste es el que elige a los investigadores (es “el que paga”). Debe hacerlo siguiendo criterios racionales en razón de su disponibilidad, eficiencia, fiabilidad, rentabilidad, etc. Pero es evidente que a los centros que realizan ensayos clínicos no les es desfavorable (para seguir consiguiendo ensayos) que una proporción apreciable de los mismos produzca resultados positivos.

Buena parte de los ensayos clínicos promovidos por las industrias farmacéuticas están encaminados a conseguir el registro de un nuevo medicamento. Son consecuencia tanto de decisiones estratégicas (un antiepiléptico potencialmente de amplio espectro ensayado sólo en una forma muy rara de epilepsia con el fin de encontrar una indicación para entrar en el mercado) como de múltiples ensayos más o menos “piloto” en el sentido de “ir de pesca”. El lector del informe de tales ensayos, que desconoce estos detalles, puede hacerse una idea equivocada del medicamento (por bien publicado que esté el ensayo) o, cuando menos, sorprenderse de por qué se han soslayado los ensayos obvios con el mismo.

Las “agencias” reguladoras de medicamentos

Dentro del proceso que produce, regula y utiliza los medicamentos, el otro único interlocutor que conoce (o tiene capacidad para conocer) la práctica totalidad de la evidencia disponible sobre los medicamentos (sobre todo hasta que pasan finalmente al mercado) es el

“regulador”, es decir, la autoridad/organismo que los evalúa para el registro. La documentación de alguna de las solicitudes presentadas para registro a través de la nueva Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos en Londres (EMA) ha llegado a pesar (para un sólo estado evaluador, no para los quince) 683 kg repartidos en 200 volúmenes, embalados en 54 cajas con una altura total de 9 metros (y no es infrecuente que durante el desarrollo de la evaluación sean requeridos datos adicionales!). Evidentemente sólo una mínima parte de toda esa información (proporcionada por la industria al regulador para que éste autorice al prescriptor para recetar el medicamento a sus pacientes) llega a publicarse. Incluso buena parte de la misma es considerada estrictamente confidencial.

Las distintas autoridades reguladoras varían en la cantidad de información que proporcionan sobre los fármacos que autorizan. Los países de la UE proporcionan al menos una “ficha técnica” (destinada al prescriptor) y un prospecto para el paciente, pero el razonamiento que justifica las recomendaciones de la ficha técnica (ensayos clínicos que se han considerado, etc.) raras veces están descritas en detalle en la propia ficha, por lo que el prescriptor necesita información adicional si quiere hacer sus propios juicios, a no ser que espere a que se publiquen los ensayos, lo cual, al menos de forma global, no suele darse.

Algunos países⁷, incluyendo los EE.UU. con la FDA, pero entre los europeos únicamente Suecia, son más transparentes en relación con la evidencia que manejan para regular sus medicamentos. La EMA produce el “EPAR” (informe público europeo de evaluación). En relación con la tradición europea supone un avance incuestionable, pero (además de por otras deficiencias que este autor* cree que van corrigiéndose una vez superada la fase inicial del nuevo sistema) el EPAR ha sido criticado por insuficiente y “por falta general de transparencia”⁸. En el momento actual, la EMA está reexaminando cómo debe regular la accesibilidad a la información de que dispone (o le ha sido confiada).

Está claro que un grado importante de transparencia debe ser la norma, aunque haya

excepciones notables (por ejemplo, para proteger intereses industriales legítimos -procesos de fabricación, etc.- o para garantizar la confidencialidad de los sujetos de los ensayos clínicos). No sólo es un derecho del público y una necesidad del prescriptor interesado en conocer la evidencia que apoya los medicamentos que emplea; también es importante para la credibilidad de las propias agencias evaluadoras, particularmente en un momento en el que determinadas agencias pierden parcialmente su dependencia presupuestaria de los fondos públicos y empiezan a depender de los que ellas mismas contribuyen a recaudar de las propias industrias evaluadas. No es tampoco tranquilizador que la conexión burocrática de la propia EMA con la Comisión Europea en Bruselas se realice a través de la Dirección General de Industria y no de otras direcciones más relacionadas con la sanidad. Ni lo es que uno de los procedimientos europeos de registro (el llamado “mutuo reconocimiento”, en el que la EMA no está implicada en principio) permita que la compañía cuyo medicamento es objeto de evaluación pueda elegir (de entre los 15 posibles) el estado miembro que hará la evaluación inicial con el consiguiente riesgo teórico de competición entre agencias evaluadoras para atraer productos que evaluar. El tiempo dirá si la oportuna transparencia contribuye a minimizar las teóricas tentaciones y aumenta el acceso del prescriptor a la evidencia.

Conferencias de consenso. Boletines independientes de medicamentos

Ocasionalmente, grupos de expertos de prestigio son reunidos en “conferencias de consenso” para evaluar la evidencia disponible y sacar conclusiones sobre el empleo de medicamentos. Es hasta cierto punto irónico que la evidencia deba ser avalada por el “prestigio” de determinados expertos, pero lo cierto es que la metodología de las citadas conferencias es con frecuencia irrefutable y su función importante.

Existen también numerosos (algunos excelentes) boletines “independientes” (de la industria y de las autoridades sanitarias, aunque algunos reciben subvenciones de éstas últimas), a veces ligados a asociaciones de consumidores, cuyo fin es publicar información objetiva sobre medicamentos. En general proporcionan información elaborada más que descripción detallada de ensayos individuales. También ellos tienen dificultades para hacerse

*En el momento de redactar este texto (Octubre de 1997) el autor es miembro del “CPMP”, el Comité Científico de la EMA. También forma parte de la “CONEM”, comité consultivo del actual sistema español de registro de medicamentos.

con la información primaria: parte de las quejas de falta de acceso a la información en las agencias reguladoras reflejadas en el apartado anterior fue originariamente formulada por la ISDB, una asociación que agrupa boletines independientes de varios países⁷.

Tomar la iniciativa

Aunque la contribución de las conferencias de consenso y de los boletines independientes del apartado anterior (además, por supuesto, de la de las publicaciones médicas con comités editoriales rigurosos) es incuestionable, tiene la limitación de que comienza demasiado tarde. Sólo examina evidencia (ensayos clínicos) ya disponible y, por tanto, sólo puede valorar si la "pregunta" inicialmente planteada por otros ha sido adecuadamente respondida con los resultados obtenidos. Y muchos estudios han sido diseñados fundamentalmente para regular el desarrollo comercial de medicamentos concretos.

La sociedad (pacientes, prescriptores, editores, expertos, grupos científicos, autoridades sanitarias) debería tomar la iniciativa y contribuir con más frecuencia (promoviendo o haciendo promover) al diseño y realización de ensayos clínicos que respondan a las preguntas que les gustaría ver resueltas a ellos: centradas en un problema sanitario relevante más que en un medicamento. La información generada por

tales estudios, además de más fácil de difundir ampliamente, que es el objeto de este artículo, sería habitualmente de mayor utilidad. La industria farmacéutica, con sus condicionantes, sí es creativa. El resto de la sociedad debería imitarla en este sentido en lugar de limitarse a quejarse de sus limitaciones.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kettley D, Wood KL. Impact of clinical trials on clinical practice: example of thrombolysis for acute myocardial infarction. *Lancet* 1993; 342: 891-894.
2. Carcas Sansuán J. Impacto de los ensayos clínicos en la práctica clínica. *Investigación Clínica y Bioética* 1997; 21: 1-4.
3. Vallvé C, Arnaiz JA. El cuestionario CONSORT: requisitos para la publicación de ensayos clínicos. *Investigación Clínica y Bioética* 1997; 22: 5-8.
4. Dickersen K. The existence of publication bias and risk factors for its occurrence. *JAMA* 1990; 263: 1385-1389.
5. Koren G, Graham K, Shear H, Einerson T. Bias against the null hypothesis: The reproductive hazards of cocaine. *Lancet* 1989; 1440-1442.
6. Wilkie T. Sources in science: who can we trust? *Lancet* 1996; 347: 1308-1311.
7. Berdelay D. An ISDB survey to assess the degree of transparency of drug regulatory agencies. *Int. J. Risk Safety in Med* 1996; 9: 151-155.
8. Editorial. Time to lift the veil of secrecy. *Int. J. Risk Safety in Med* 1996; 9: 131-132.

DISCUSIÓN

P. SALVÁ: Yo también tengo las inquietudes que has manifestado con respecto a los ensayos clínicos, tal vez mal llamados negativos y que por diferentes razones, intereses comerciales o de desarrollo, cambios de estrategia de la empresa, etc., no llegan a publicarse. ¿Crees que podría existir alguna solución para acabar con estos sesgos, es decir, que de alguna manera pudieran conocerse los resultados de los ensayos clínicos negativos?

F. DE ANDRÉS: La sociedad en su conjunto, pacientes, prescriptores, editores, científicos y autoridades sanitarias, deberían tomar la iniciativa y contribuir con más frecuencia a la promoción, el diseño y la realización de ensayos clínicos que respondieran a las preguntas que plantean los problemas sanitarios relevantes de la actualidad. Ello contribuiría a aliviar el continuo "farmacocentrismo" de al-

gunas de las decisiones que se toman. Puesto que en España no disponemos de instituciones como los *National Institutes of Health* u otras organizaciones internacionales que se formulan sus propias preguntas y tratan de obtener la evidencia para resolverlas, me ha gustado mucho oír esta mañana que el Fondo de Investigaciones Sanitarias (FIS) se disponía a financiar estudios de este tipo. En lugar de criticar y quejarnos de la situación actual, lo que deberíamos hacer es tratar de obtener la evidencia suficiente que nos permitiese responder a las preguntas que nos plantea la terapéutica en nuestro país.

X. CARNÉ: En España estamos viviendo un proceso de cambio en el registro de los medicamentos desde un modelo en que, por decirlo de una manera simplificada, son básicamente los funcionarios los que tienen la información sobre los fármacos, hacia un

modelo en el cual una agencia, independiente de la autoridad política, tiene la facultad de divulgar la información hacia expertos externos que son contratados *ad hoc* para la realización de las correspondientes evaluaciones de los medicamentos. En este contexto me gustaría saber su opinión respecto a algunos comentarios sobre el modelo existente en España al que se ha acusado de vivir cierto "síndrome de Estocolmo" con las compañías farmacéuticas, puesto que el evaluador que siempre es el mismo está evaluando a los mismos y acaba siendo absorbido por el propio evaluado, por lo que a la larga prácticamente forman parte de un mismo ente. En el futuro, con el nuevo modelo que se está proponiendo, en el que parece que la información va a circular más abiertamente, ¿es previsible evitar este problema? Por otro lado, la experiencia demuestra que los *metodólogos* suelen ser más rígidos a la hora de exigir evidencia que los propios *clínicos*. Mi segunda pregunta se refiere a que, si la información sobre los medicamentos a través de la futura agencia española circulará a través de expertos, ¿está previsto procurar mantener un equilibrio entre la contribución de ambos grupos de profesionales, los metodólogos y los clínicos?

F. DE ANDRÉS: No dispongo de información suficiente sobre la futura agencia española de evaluación de medicamentos como para poder responder a tus preguntas.

F. GARCÍA-ALONSO: El sistema actual de evaluación de medicamentos en manos de los funcionarios es casi insostenible por su elevado coste, limitado además por la imposibilidad de contratar más personas para la adecuada realización de este trabajo. La solución alternativa, siguiendo el modelo de la mayoría de países, es contar con expertos externos dentro del propio sistema sanitario, entre los que se establecería un contrato de confidencialidad y a los que se asignaría una contraprestación económica por la evaluación de la documentación solicitada. Ello puede ser muy positivo, aparte de la mayor eficiencia del sistema, porque por un lado mejorará considerablemente la calidad de la evaluación y, por otro, permitirá una participación de todo el sistema sanitario en el proceso de evaluación. Nuestra gran apuesta es conseguir que la gente se sienta orgullosa y se interese por participar como experto con la agencia española del medicamento. Al igual que sucede con otras comisiones de evaluación como las

del FIS, a la vez que son criticadas, parece que la gente se disputa el poder participar en ellas, tal vez debido a la posibilidad de acceder a determinada información. En los EE.UU. pertenecer a los paneles de expertos de la *Food and Drug Administration* es considerado uno hecho de máximo prestigio por cualquier médico.

S. ERILL: Creo que no se debería mitificar tanto la no publicación de ensayos clínicos por parte de la industria farmacéutica. Es evidente que en algunos casos los estudios no se publican siguiendo determinados intereses comerciales, pero, en otros, la causa puede ser un problema de diseño. Imaginemos un ensayo de fase IIB o fases III iniciales, en el que además del fármaco experimental se incluye un comparador conocido y un placebo. Si el ensayo no detecta diferencias entre el producto de referencia y el placebo, ello puede ser debido a un error del estudio, por lo que nadie tendrá ningún interés en publicarlo. Otro aspecto a destacar y de gran trascendencia desde un punto de vista económico es el de los datos ocultos no publicados. Se trata de datos no conocidos sobre productos que nunca se han comercializado por fracasar durante los estudios de toxicología en animales. Esta información se oculta para dificultar el acceso a nuevos productos por parte de los competidores, es decir, las otras compañías tendrán que invertir tiempo y dinero en la investigación de determinadas líneas de una nueva estructura química, cuando tal vez ya existía una empresa conocedora de la toxicidad de dichas sustancias. Es muy difícil exigir que se hagan públicos estos datos, aunque sean de una trascendencia extraordinaria en el proceso de investigación. Por último, también quisiera comentar que la industria farmacéutica pretende buscar soluciones para problemas de este tipo. Por ejemplo, Stuart R. Walker, profesor universitario, creó en Gran Bretaña el *Centre for Medicines Research*, apoyado por la asociación de empresarios farmacéuticos británicos, con el que colaboran una serie de empresas tanto americanas como europeas, entre las cuales hay dos españolas. Una de las actividades del centro se basa en recoger datos, de forma anónima, sobre los proyectos de investigación de las distintas industrias farmacéuticas y que éstas jamás publicarían. La extraordinaria fiabilidad del centro en cuanto a respetar el anonimato de la información, hace que

se generen unos resultados de gran trascendencia a nivel general y que, a su vez, pueden influir en las decisiones sobre un determinado proyecto de investigación de las propias empresas participantes.

F. DE ANDRÉS: Estoy fundamentalmente de acuerdo con lo que se ha comentado, aunque querría insistir en que se trataría de poder acceder a los estudios que no se publican, más que de forzar su publicación. Es obvio que si yo fuese editor de una revista rechazaría la publicación de resultados que, a pesar de ser metodológicamente perfectos, tuvieran poca relevancia para los lectores de la revista. Me gustaría añadir además, que se aprecia un cambio en algunas de las pautas de comportamiento, incluso refirién-

dome a los estudios preclínicos. Un ejemplo se refleja en el caso de un investigador experimental que mandó recientemente una carta al *New England Journal of Medicine*² en la que comentaba que, si bien nunca había tenido ningún tipo de problemas para la obtención de muestras de fármacos para la realización de estudios experimentales, había recibido la negativa por parte de Rhône-Poulenc Rorer cuando se propuso estudiar el todavía desconocido mecanismo de acción de riluzol. Podría deducirse un cambio negativo en la actitud y el comportamiento de las empresas.

²Rogawski MA . Riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. N Engl J Med 1994; 331:273.