

## Editoriales

Medwave 2013;13(5):e5735 doi: 10.5867/medwave.2013.05.5735

# La obligación de hacer públicos los datos individuales de los pacientes en estudios clínicos hará caer la muralla con que la industria farmacéutica oculta la verdad: la Kerkaporta está entreabierta

The requirement to disclose individual patient data in clinical studies will bring down the wall behind which the pharmaceutical industry hides the truth: the Kerkaporta is ajar

**Autor:** Gabriel Rada<sup>(1,2,3)</sup>

**Filiación:**

<sup>(1)</sup>Programa de Salud Basada en Evidencia, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile

<sup>(2)</sup>Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile

<sup>(3)</sup>Fundación Epistemonikos

**E-mail:** [radagabriel@epistemonikos.org](mailto:radagabriel@epistemonikos.org)

**Citación:** Rada G. The requirement to disclose individual patient data in clinical studies will bring down the wall behind which the pharmaceutical industry hides the truth: the Kerkaporta is ajar.

Medwave 2013;13(5):e5735 doi: 10.5867/medwave.2013.05.5735

**Fecha de envío:** 20/6/2013

**Fecha de aceptación:** 21/6/2013

**Fecha de publicación:** 27/6/2013

**Origen:** solicitado

**Tipo de revisión:** sin revisión por pares

## Resumen

La industria farmacéutica y los investigadores gozan en la actualidad de un poder incontrastable para hacer parecer eficaces o seguros medicamentos que no lo son. Esto echa por la borda el esfuerzo de muchos académicos que intentan establecer la verdad y, peor aún, ponen en riesgo la salud de los pacientes. El poder de la industria reside principalmente en aprovechar las múltiples falencias del anticuado y frágil sistema de construcción del conocimiento en salud, el que se basa en la publicación directa de los resultados de los estudios clínicos en revistas internacionales. Las posibilidades de seguir manipulando la verdad disminuyen drásticamente, pudiendo incluso llegar a desaparecer, mediante el acceso a los datos originales de los estudios por parte de investigadores independientes y objetivos. La campaña *All Trials*, liderada por investigadores y activistas británicos, da la posibilidad por primera vez de que este anhelo se concrete. Ahora sólo falta sumar esfuerzos y aprovechar una oportunidad histórica cuyos beneficios son inconmensurables.

## Abstract

The pharmaceutical industry and investigators currently enjoy an unchecked power to make drugs appear safe or effective when they are not. This hinders the efforts of many academics that try to establish the truth and, even worse, puts people's health at risk. The power of the industry lies mainly in using the many shortcomings of an outdated and fragile system of health knowledge construction, which is based on publishing the results of clinical studies in scholarly journals. The likelihood of manipulating the truth dramatically decreases, and may even disappear, if independent and objective researchers can access the original trial data. The *All Trials* campaign, initiated by British researchers and activists, gives us hope that this goal may be accomplished. We must join forces and make the best of an historical opportunity with immense future value.

Lejos quedaron los tiempos en los cuales un solo individuo, haciendo gala de su ingenio, de su capacidad de observación o su buena fortuna, era capaz de descubrir la cura de una enfermedad y demostrarlo de manera convincente al resto del mundo. Cuando James Lind realizó el que se suele considerar el primer estudio controlado de la historia, le bastó dar limones y naranjas a dos marineros del barco HMS Salisbury para observar que sus encías no se podrían y sus rodillas no flaqueaban producto del escorbuto<sup>1</sup>. Este tipo de historia, caracterizada por la secuencia observación-hipótesis-experimento-prueba es extremadamente infrecuente y suele ser insuficiente como evidencia clínica. Tal es el caso del estudio de Lind, que pese a lo probatorio que nos parece en la actualidad, no logró convencer en su minuto a la comunidad científica ni al mismo Lind y el escorbuto siguió asolando la tripulación de los barcos de todo el mundo por medio siglo más<sup>2</sup>.

La determinación sobre si una intervención farmacológica es efectiva y segura es una tarea larga y colectiva. La mayoría de las intervenciones que consideramos efectivas en la actualidad comienza con una larga etapa de investigación básica fundamentada en teorías aún no del todo claras sobre cómo funciona el cuerpo humano y la enfermedad. Científicos y grupos de investigación farmacéutica trabajan en función de estas teorías con el objetivo de sintetizar moléculas con potencial terapéutico. La mayor parte de estas moléculas, sin embargo, no logrará siquiera ser probada en seres humanos, ya sea por su pobre eficacia o su seguridad. De los fármacos que logran dar el salto a la investigación en humanos, muchísimos serán descartados apenas comiencen las pruebas. Solo unos pocos llegarán a una etapa que se considera hoy en día *sine qua non* para su uso clínico: la constatación de eficacia en un estudio clínico aleatorizado, que suelen requerir cientos o miles de pacientes<sup>3</sup>. Pero esto aún es insuficiente. La decisión final sobre si un fármaco es eficaz y seguro recae en rigurosas revisiones sistemáticas que sintetizan de manera objetiva el resultado de las experiencias de distintos grupos de investigadores<sup>4</sup>.

Cada día las dificultades para llevar a cabo los estudios clínicos requeridos para poner a prueba la eficacia y seguridad de un fármaco aumentan producto del creciente número de participantes que son necesarios para llevarlos a cabo. La razón principal de esto guarda relación con un concepto estadístico llamado tamaño muestral, es decir el número de pacientes que se necesitan para poder confiar en que el efecto observado (o no observado) es real y no tan solo producto del azar.

A medida que el riesgo de complicaciones o muerte ha ido disminuyendo para la gran mayoría de las enfermedades (ya sea por la mejoría de las condiciones de vida, por los avances de la ciencia o porque comienzan a estudiarse pacientes en etapas precoces de la enfermedad), y que los efectos esperables de los tratamientos son menores (porque se adicionan a otros tratamientos, o simplemente porque hoy en día se evalúan tratamientos menos efectivos), los investigadores necesitan de un mayor

número de pacientes o de un mayor tiempo de seguimiento para poder demostrar sus hipótesis<sup>5</sup>.

Esta dificultad creciente para cursar todas las etapas que requiere la incorporación de un fármaco a la práctica clínica genera mayores costos. Se estima que para que una droga entre al mercado se necesita en promedio 10 años de desarrollo y un billón de dólares. Todo esto se traduce en una enorme presión sobre quienes producen nuevos fármacos<sup>3</sup>.

Para sobrevivir en el mundo de la investigación y la industria farmacéutica se debe conseguir resultados positivos, es decir aquellos en los cuales la droga que se está probando muestra beneficio. Si no hay resultados positivos la industria no recupera la inversión.

Este principio aplica también para investigadores no ligados a la industria, sino a contextos en los cuales el prestigio y el éxito se encuentran supeditados a la publicación de estudios con resultados positivos. Estos estudios son los que tienen cabida en las revistas más prestigiosas, los que aparecen ocasionalmente en los medios de prensa y los que obtienen financiamiento y/o reconocimiento institucional.

Frente a la dificultad de lograr los resultados deseados existe un amplio repertorio de estrategias, por medio de las cuales quienes no logran resultados positivos hacen que sus investigaciones lo parezcan:

1. **Fraude:** cada vez que se destapa un caso de fraude la comunidad científica se remece y se *rasgan vestiduras* exigiendo mejoras en el sistema de revisión por parte de revistas, agencias reguladoras e instituciones de investigación. La triste realidad, sin embargo, es que el problema parece ir empeorando. Hace tan solo algunos meses se destapó el caso de Yoshitaka Fujii, autor que con 183 publicaciones falsificadas de principio a fin, se posiciona como el número uno de este repudiable ranking<sup>6</sup>.
2. **No publicación de los resultados desfavorables:** existe muchísima evidencia que demuestra que los estudios con resultados negativos se publican con menos frecuencia que los positivos. Esto se denomina *sesgo de publicación* y es una de las razones de por qué las decisiones deben tomarse utilizando revisiones sistemáticas, que intentan recopilar toda la información, tanto publicada como no publicada<sup>7-10</sup>.
3. **Publicación selectiva:** una serie de políticas ya implementadas persiguen la publicación de todo tipo de resultados, favorables y desfavorables. Para lidiar con esto, farmacéuticas e investigadores publican sus resultados negativos en revistas de poca visibilidad, difícil acceso o idioma diferente al inglés, de manera de "enterrar" aquellos estudios con resultados poco favorables<sup>11,12</sup>.
4. **Reporte parcial de los resultados:** hay evidencia irrefutable que demuestra que muchas publicaciones presentan solo parte de los resultados obtenidos, y omiten aquellos que les resultan desfavorables<sup>13,14</sup>.

Esto ocurre en todo tipo de revistas, incluyendo aquellas de mayor prestigio.

5. **Interpretación acomodaticia de los resultados:** si bien los números obtenidos pueden ser objetivos, la interpretación que se hace de ellos no lo es. Los estudios financiados por la industria interpretan frecuentemente como positivos hallazgos que no lo son<sup>15</sup>.

La industria farmacéutica y los investigadores menos criteriosos cuentan en la actualidad con un poder incontrastable para hacer parecer como eficaces o seguros medicamentos que no lo son, echando por la borda el esfuerzo de muchos académicos que intentan establecer la verdad. Este poder se sustenta en el aprovechamiento de una serie de falencias del anticuado y frágil sistema de construcción del conocimiento en salud, y que incluye:

1. La publicación de los resultados de los estudios clínicos en revistas, como único medio para acceder a los resultados obtenidos por los investigadores.
2. La falta de proactividad de las agencias regulatorias para exigir información confiable antes de autorizar la comercialización de nuevos fármacos o nuevas indicaciones para los existentes.
3. La incapacidad de las instituciones de investigación de generar información confiable de manera independiente.
4. La ausencia de entidades fiscalizadoras o de una sociedad civil capaz de exigir que las decisiones sanitarias estén construidas sobre una base de evidencia confiable.

### ¿Cuál es la solución?

Desafortunadamente, hoy existen demasiados mecanismos mediante los cuales se pueden hacer parecer positivos resultados que no lo son. Es más, apenas la comunidad científica logra establecer algún mecanismo de control se sobrepasa la capacidad para fiscalizar su cumplimiento o aparecen nuevas formas de manipular la verdad<sup>12,16</sup>.

Existe una forma de sortear la gran mayoría de las dificultades expuestas: el acceso a los datos primarios de los estudios. Esto permitiría que investigadores independientes corroboraran la veracidad de los datos, que todos los resultados estuvieran disponibles con independencia de si el estudio se publica o no, y que la interpretación de éstos fuera realizada de manera objetiva y en el contexto de toda la evidencia existente frente a una pregunta similar.

Esta simple solución, absolutamente factible desde el punto de vista técnico, ha sido sistemáticamente resistida por la industria farmacéutica, en base al argumento de protección de la propiedad intelectual. Este argumento es falaz por dos motivos:

- a) **La fase de investigación clínica no constituye la etapa relacionada con el desarrollo e innovación.** La investigación clínica no constituye innovación sino simple

corroboración de si una intervención terapéutica es efectiva y segura. Aceptar este argumento es equivalente a creer que los fabricantes de autos o aviones no permitieran el acceso a sus pruebas de seguridad o a sus registros de accidentes. Hay un imperativo ético en el acceso a esta información que ha sido generada gracias a la participación de pacientes que ven un potencial beneficio para ellos, pero fundamentalmente para futuros pacientes con condiciones similares.

- b) **La altísima ineficiencia que se vive hoy en día en el proceso de construcción de conocimiento.** El establecer de manera confiable si una intervención terapéutica es efectiva y segura requiere de una revisión sistemática, proceso que toma entre 6 y 18 meses, dependiendo de la complejidad de la pregunta y la experiencia de los revisores<sup>17</sup>. Este mismo proceso debiera aplicarse a la investigación básica, o sea a establecer si una teoría fisiopatológica es cierta o no.

La importancia de este punto guarda relación con que las teorías fisiopatológicas (correctas o incorrectas) son las que sirven de base para el desarrollo de potenciales fármacos. Esto genera una enorme ineficiencia y desalienta a los investigadores, quienes ingenuamente persiguen líneas de investigación basadas en supuestos sesgados.

### Reflexiones finales

Gracias a su indestructible muralla, Constantinopla resistió por siglos el hostigamiento de quienes buscaban apropiarse de sus tesoros. Durante el siglo XV, luego de un largo asedio por tropas otomanas, Constantinopla seguía resistiendo. Impensablemente, y luego de un único descuido, la Kerkaporta o puerta de la muralla noroeste, quedó entreabierta. Las tropas otomanas reaccionaron rápido e ingresaron a la ciudad amurallada, arrasaron con ella, y de paso con el último bastión de la cultura antigua<sup>19</sup>.

Del mismo modo como ocurrió en Constantinopla, la industria farmacéutica y los investigadores que desean imponer sus intereses por sobre los de los pacientes y ciudadanos, han construido murallas infranqueables en torno a una verdad que debiera ser de dominio público.

No obstante, una puerta se ha entreabierto.

La campaña *All trials*, destinada a asegurar el acceso a los datos primarios de los estudios, ha tomado una fuerza inusitada, recopilando miles de firmas de personas individuales, consiguiendo el respaldo de cientos de instituciones en el mundo, y generando una amplia respuesta de los medios<sup>20</sup>. La batalla, sin embargo, recién está comenzando, y las autoridades no han respaldado de manera suficientemente decidida las políticas que llevarían a la obligatoriedad de hacer públicos estos datos.

La Kerkaporta está entreabierta. Solo falta movilizar las tropas en gran número e ir a reclamar el tesoro de la verdad para devolverlo a quienes pertenece: los pacientes y ciudadanos.

## Referencias

1. Lind J. A Treatise on the Scurvy: In Three Parts, Containing an Inquiry Into the Nature, Causes, an Cure, of that Disease, Together with a Critical and Chronological View of what Has Been Published on the Subject. 1772. [on line] | [Link](#) |
2. Wootton D. Bad Medicine: Doctors doing harm since Hippocrates. United Kingdom: Oxford University Press, 2006.
3. Ledford H. Translational research: 4 ways to fix the clinical trial. *Nature*. 2011 Sep 28;477(7366):526-8. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
4. Oxman AD, Guyatt GH. The science of reviewing research. *Ann N Y Acad Sci*. 1993 Dec 31;703:125-33; discussion 133-4. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
5. Rada G, Roa M. Qué son y cómo se interpretan los outcomes compuestos. *Rev Med Chil*. 2009 Nov;137(11):1523-6. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
6. Carlisle J, Cracknell J, Møller A, Pace N, Pedersen T, Zacharias M. What should the Cochrane Collaboration do about research that is, or might be, fraudulent? *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013(5):ED000060. | [Link](#) |
7. Hopewell S, Loudon K, Clarke MJ, Oxman AD, Dickersin K. Publication bias in clinical trials due to statistical significance or direction of trial results. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Jan 21;(1):MR000006. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
8. Hopewell S, McDonald S, Clarke M, Egger M. Grey literature in meta-analyses of randomized trials of health care interventions. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Apr 18;(2):MR000010. | [PubMed](#) |
9. Scherer RW, Langenberg P, von Elm E. Full publication of results initially presented in abstracts. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Apr 18;(2):MR000005. | [PubMed](#) |
10. Bourgeois FT, Murthy S, Mandl KD. Outcome reporting among drug trials registered in ClinicalTrials.gov. *Ann Intern Med*. 2010 Aug 3;153(3):158-66. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) | [PMC](#) |
11. McGauran N, Wieseler B, Kreis J, Schüler YB, Kölsch H, Kaiser T. Reporting bias in medical research - a narrative review. *Trials*. 2010 Apr 13;11:37. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) | [PMC](#) |
12. Ross JS, Mulvey GK, Hines EM, Nissen SE, Krumholz HM. Trial publication after registration in ClinicalTrials.gov: a cross-sectional analysis. *PLoS Med*. 2009 Sep;6(9):e1000144. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) | [PMC](#) |
13. Chan AW, Hróbjartsson A, Haahr MT, Gøtzsche PC, Altman DG. Empirical evidence for selective reporting of outcomes in randomized trials: comparison of protocols to published articles. *JAMA*. 2004 May 26;291(20):2457-65. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
14. Furukawa TA, Watanabe N, Omori IM, Montori VM, Guyatt GH. Association between unreported outcomes and effect size estimates in Cochrane meta-analyses. *JAMA*. 2007 Feb 7;297(5):468-70. | [PubMed](#) |
15. Lexchin J, Bero LA, Djulbegovic B, Clark O. Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: systematic review. *BMJ*. 2003 May 31;326(7400):1167-70. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) | [PMC](#) |
16. Ross JS, Tse T, Zarin DA, Xu H, Zhou L, Krumholz HM. Publication of NIH funded trials registered in ClinicalTrials.gov: cross sectional analysis. *BMJ*. 2012 Jan 3;344:d7292. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) | [PMC](#) |
17. Smith V, Devane D, Begley CM, Clarke M. Methodology in conducting a systematic review of systematic reviews of healthcare interventions. *BMC Med Res Methodol*. 2011 Feb 3;11(1):15. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) | [PMC](#) |
18. Ioannidis JP. Why most published research findings are false. *PLoS Med*. 2005 Aug;2(8):e124. Epub 2005 Aug 30. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) | [PMC](#) |
19. Lengyel E. Turkey. New York: Random House Mondadori, 1941: 256.
20. All Trials Registered/All Results Reported. alltrials.net. [online] | [Link](#) |

### Correspondencia a:

Lira 63, Santiago  
Santiago, Chile



Esta obra de Medwave está bajo una licencia Creative Commons Atribución-No Comercial 3.0 Unported. Esta licencia permite el uso, distribución y reproducción del artículo en cualquier medio, siempre y cuando se otorgue el crédito correspondiente al autor del artículo y al medio en que se publica, en este caso, Medwave.