

Sociología de la evaluación médica. Problemas metodológicos y contexto socioeconómico de los ensayos clínicos

Juan Javier Sánchez Carrión

Universidad Complutense de Madrid. Departamento de Sociología IV
jjsc@cps.ucm.es



Recibido: 03-09-2012
Aceptado: 07-02-2013

Resumen

Este artículo forma parte de un trabajo más amplio, que tiene como fin analizar el uso que se hace de los ensayos clínicos como forma de evaluar medicamentos. En otro lugar, presentamos la parte de ese trabajo correspondiente a los resultados obtenidos al estudiar tres casos concretos de evaluación de medicamentos. En este artículo, en cambio, al mismo tiempo que explicamos el interés que puede tener el mencionado trabajo y mostramos algunos problemas metodológicos asociados a la realización de los ensayos clínicos, analizamos el contexto socioeconómico en el que se mueve el mundo de la evaluación de medicamentos.

Como conclusión a este artículo, indicamos que el contexto de la evaluación de medicamentos queda caracterizado por la existencia de una industria farmacéutica que es tan poderosa que condiciona la actuación del resto de los agentes que intervienen en el proceso de realización y evaluación de los ensayos clínicos, así como la divulgación de sus resultados. Al mismo tiempo, mostramos algunas limitaciones metodológicas de los ensayos que afectan tanto a su validez externa como a la interna, lo que limita el alcance de sus conclusiones.

Palabras clave: ensayos clínicos; evaluación de medicamentos; industria farmacéutica; sociología de la salud y la enfermedad.

Abstract. *Sociology of medical evaluations: Methodological problems and socio-economic context of clinical trials*

This paper is part of a wider research study whose aim is to analyse the process of drug evaluation through clinical trials. Although part of the research consisting in the analysis of three particular cases of drug evaluation have already been presented elsewhere, in this paper we explain the interest of our research, show some of the methodological problems of clinical trials, and analyse the socio-economic context of drug evaluation.

As a conclusion of this paper, we indicate that the drug evaluation context is characterised by the existence of a very powerful pharmaceutical industry that conditions the rest of the agents that participate in the process to implement and evaluate clinical trials, as well as the publication of their results. Furthermore, we discuss some of the methodological limitations of clinical trials affecting both their internal and external validity, which limit the conclusions attained with this method of evaluation.

Keywords: clinical trials; drug evaluation; pharmaceutical industry; sociology of health and illness.

Sumario

- | | |
|--|----------------------------|
| 1. Introducción | 4. Conclusiones |
| 2. Objetivos y metodología de la investigación | Referencias bibliográficas |
| 3. Análisis de los elementos que intervienen en el proceso de evaluación | |

1. Introducción

En este artículo, vamos a hablar del uso de los ensayos clínicos como método para evaluar medicamentos. Esta técnica es el procedimiento convencional de evaluación desde que, a raíz de que aparecieran problemas con algunos medicamentos, en particular con la talidomida, allá por los años sesenta, se decidiera que, antes de comercializar un medicamento, debía someterse a una serie de pruebas —entre ellas, un ensayo clínico—, donde se viera qué resultados obtenía a la hora de tratar la enfermedad para la que se pensaba utilizar.

Durante todo este tiempo, se ha venido utilizando este procedimiento, que supuestamente garantiza la bondad de los medicamentos aprobados. Sin embargo, el procedimiento ha recibido críticas por parte de diversos autores, tanto por los problemas metodológicos que surgen en su implementación como por el mal uso, digámoslo así, que se hace del mismo. Sociólogos como Abraham y sus colaboradores han generado una extensa bibliografía sobre los ensayos clínicos, donde se cuestionan las bondades que se les atribuyen en base a los problemas que surgen en su implementación, en gran parte debido al peso desequilibrante de la industria farmacéutica en todas las fases del proceso (Abraham, 1993, 1995, 2002, 2008, 2009; Abraham y Davis, 2009; Abraham y Lewis, 1998, 1999; Davis y Abraham, 2009, 2010). Otros autores han contribuido investigando sobre los problemas de orden metodológico (de medición, muestreo, análisis de los datos, etc.) que aparecen en los ensayos clínicos (BioSocieties, 2007; British Medical Journal, 1994; Cameron, 2006; Carroll et al., 1999; Gotay, 2006; Holmberg et al., 1999; Jadad, 1998; Jüni et al., 2001; Surman et al., 2010; Westen, 2005; Wright et al., 2006; Zimmerman et al., 2002). En la literatura sobre ensayos clínicos, ha tenido especial relevancia el trabajo de Evelleen Richards (1988, 1991), quien analizó la suerte que corrieron el premio Nóbel (por partida doble) Linus Pauling y sus colaboradores cuando pretendieron que se evaluara, mediante la técnica del ensayo clínico, el uso de la vitamina C para tratar el cáncer. Según la autora, no solo tuvieron grandes dificultades para conseguir que se realizara un ensayo clínico, sino que, una vez éste se pudo llevar a cabo, los responsables de realizarlo —distintos a Pauling y su equipo— incurrieron en fallos de orden metodológico que condicionaron los resultados obtenidos. La literatura también recoge numerosos casos de medicamentos que, una vez aprobados tras superar un ensayo clínico e introducidos en el mercado durante un cierto tiempo, finalmente tuvieron

que ser retirados por sus efectos nocivos —en torno a un 20%, entre retirados y marcados con una etiqueta negra (*black box*), en los 25 años siguientes a su aprobación (Barbehenn et al., 2000; Hama, 2003; Horton, 2001; Lasser et al., 2002; Public Citizen, 2000a, 2000b, 2000c; Willman, 2000a, 2000b, 2000c, 2000d).

Como decíamos, los ejemplos que se ven reflejados en la literatura que acabamos de citar en el párrafo anterior muestran la existencia de problemas de distinta naturaleza que condicionan —en mayor o menor medida, según los casos— la validez de los resultados que se obtienen en los ensayos clínicos. Esta literatura, unida a nuestro conocimiento de terapias y medicamentos rechazados por no haber superado un ensayo clínico, sin que la Administración aceptara la solicitud de sus promotores para que fueran sometidos a este tipo de evaluación, nos hizo pensar en el interés que tendría contribuir al debate desarrollando nuestra propia investigación, de cuyos objetivos y metodología damos cuenta en el siguiente apartado.

Pasando al *interés* que puede tener nuestro trabajo, entendemos que la reflexión sobre los ensayos clínicos es pertinente, dado el papel que tiene esta herramienta en la evaluación de los medicamentos y, más en general, en la legitimación del conocimiento médico oficial, supuestamente basado en la superación de este tipo de prueba. De alguna manera, el ensayo clínico no es solo la forma de evaluar la idoneidad de los medicamentos, sino que, además, se ha convertido en el estándar de cientificidad de la medicina oficial (o medicina de estado), de modo que la apelación al hecho de haber superado este tipo de prueba es suficiente para acreditar un saber como científico —con lo cual pasa a la categoría de oficial— y, a la inversa, para desacreditar al resto de saberes que o bien no se han sometido a este tipo de prueba —en algunas ocasiones negándole al poseedor del saber su deseo de evaluarlo— o, en el caso de haberlo hecho, han tenido un resultado negativo —y, por ello, pasan a la categoría de no oficiales, complementarios o alternativos. Si esto es así, si los ensayos tienen este papel determinante a la hora de decidir qué es saber médico oficial y qué no lo es, parece pertinente preguntarnos hasta qué punto este rol está justificado. Y tratar de responder a esa pregunta es, básicamente, lo que hacemos en nuestro trabajo.

2. Objetivos y metodología de la investigación

Este artículo forma parte de un trabajo más amplio, de naturaleza básicamente metodológica, que tiene como fin analizar el uso que se hace de los ensayos clínicos como forma de evaluar productos que pretenden conseguir la condición de medicamentos. Para ello:

- a) Se han analizado tanto el contexto socioeconómico en el que se producen dichas evaluaciones (a través del estudio de la literatura pertinente), como los problemas que plantea la metodología del ensayo clínico (tomando como referencia los fundamentos de la investigación experimental).

- b) Se ha estudiado el proceso de evaluación de tres medicamentos concretos, todos ellos rodeados de polémica en el momento de intentar su aprobación, además de consultar la literatura existente sobre evaluaciones de otros medicamentos (Sánchez Carrión, 2013).

El objetivo de la investigación es entender cuáles pueden ser las razones que llevan a evaluar positivamente unos medicamentos y negativamente otros —o que la Administración sanitaria niegue que algunos lleguen a ser evaluados mediante la realización de un ensayo clínico. Para ello, se parte de la hipótesis de que, en toda evaluación de medicamentos, además de razones de naturaleza técnica (el medicamento supera o no la prueba del ensayo clínico) —que son las únicas a las que oficialmente se apela al justificar el resultado de la evaluación—, hay otras de carácter socioeconómico que, junto con las primeras, codeterminan dicho resultado —de hecho, entendemos que ambas razones solo se pueden separar a efectos analíticos. Una segunda hipótesis, ésta de naturaleza metodológica, es que el propio ensayo clínico, que tiene su origen en los diseños experimentales desarrollados por Fisher para estudiar el efecto que ejercen sobre las plantas distintos tratamientos (usar más o menos cantidad de herbicida, de riego, etc.), tiene importantes limitaciones metodológicas cuando se quiere adaptar al estudio del efecto que ejercen distintos tratamientos (ahora medicamentos), pero en humanos. Limitaciones que, a nuestro entender, van más allá de las que describe parte de la literatura médica, y que son si no de imposible sí de difícil superación.

En este artículo, al tiempo que explicamos el interés que puede tener esta investigación, mostramos algunos problemas metodológicos asociados a la realización de los ensayos clínicos (problemas de validez interna y externa de esta metodología) y analizamos en la literatura el contexto socioeconómico en el que se mueve el mundo de la evaluación de medicamentos: el marco legislativo que regula la realización de los ensayos clínicos, el papel de la industria farmacéutica y de los investigadores académicos en la investigación médica, la actuación de las agencias estatales del medicamento que han de decidir sobre la bondad o la maldad de las evaluaciones, el sesgo que se puede producir al publicar en las revistas científicas los resultados de los ensayos y, finalmente, el papel que tienen en las evaluaciones los pacientes y sus asociaciones.

3. Análisis de los elementos que intervienen en el proceso de evaluación

Para entender la aplicación que se hace de los ensayos clínicos a la hora de evaluar medicamentos concretos, lo que, como decíamos, hacemos en otro lugar (Sánchez Carrión, 2013), estudiaremos aquí el conjunto de elementos que participan en el proceso de evaluación. A este fin, vamos a considerar la legislación que regula los ensayos clínicos, la propia industria farmacéutica y los investigadores académicos, los agentes evaluadores, la publicación o no publicación que se hace de los resultados obtenidos en los ensayos clínicos, los pacientes y el propio método de evaluación (el ensayo clínico).

3.1. Sobre la legislación

Del análisis de la legislación sobre ensayos clínicos, se puede concluir que, con la intención de garantizar la calidad de la investigación, a lo largo del tiempo, se ha ido aprobando una legislación que cada vez ha hecho más difícil la investigación médica, hasta el punto de que solo investigadores pertenecientes a grandes laboratorios farmacéuticos, o que estén encuadrados en grandes equipos hospitalarios, pueden contribuir a crear conocimiento médico con su experiencia.

Al decir de algunos autores, con la aprobación de la última normativa sobre ensayos clínicos en el Real Decreto de ensayos clínicos, de 6 de febrero de 2004, el proceso se hizo todavía más restrictivo, puesto que lo puso difícil incluso a los mismos investigadores académicos que hasta aquel momento competían con los laboratorios farmacéuticos —de hecho, una tercera parte de los ensayos clínicos realizados en España en el año 2002 fueron promovidos por investigadores independientes o grupos cooperativos de investigación (Califf, 2008; Duley et al., 2008; Hemminki y Kellokumpu-Lehtinen, 2006; Núñez Pagán, 2004; Watson, 2006; Zanza, 2003).

Según datos aportados por Hemminki y Kellokumpu-Lehtinen, procedentes de un estudio de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (EORTC), la implementación de la directiva europea sobre ensayos clínicos de 2001 (Directiva 2001/20/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 4 de abril de 2001) incrementó el trabajo burocrático y, con ello, los costes de utilización de esta herramienta. De hecho, del año 2004 al 2005, los ensayos clínicos realizados pasaron de 19 a 7 (un descenso del 63%), mientras que su coste se incrementaba en un 85%, y el de los seguros pasaba de 70 a 140 millones de euros. Estos mismos autores terminan su artículo haciendo una llamada a médicos, pacientes, universidades y políticos para que tomen iniciativas que aseguren la continuidad de la investigación académica en Europa, puesto que a nadie puede interesar el hecho de que solo las corporaciones comerciales tengan los recursos necesarios para planificar y ejecutar ensayos clínicos (Hemminki y Kellokumpu-Lehtinen, 2006).

3.2. Sobre la investigación médica: la industria farmacéutica y los investigadores académicos

La nota principal que caracteriza a la industria farmacéutica es la enormidad de las cifras que se mueven a su alrededor. Baste decir que el medicamento más vendido en los últimos años, Lipitor (del laboratorio Pfizer), indicado para reducir los niveles de colesterol, según datos de Intelligence Marketing Research (en adelante, IMS), en el año 2009, alcanzó unas ventas de 12.400 millones de dólares. El segundo medicamento más vendido, Plevix, un anti-coagulante producido por Bristol Myers Squibb, tuvo unas ventas de 9.290 millones de dólares.

Si las cifras de los dos medicamentos a los que nos referíamos en el párrafo anterior son impresionantes, todavía lo son más las del conjunto de ventas de

la industria farmacéutica, que, según datos de IMS, en el año 2009, alcanzó los 815.000 millones de dólares, justo el doble de las ventas de siete años atrás. Igualmente importante es el número de empleos generados por esta industria, que solo en el caso de Estados Unidos ascendió, en el año 2006, a cerca de 700.000 empleos directos y otros, 2,5 millones inducidos (PhRMA, 2009). El cuadro 1 muestra los datos de los ingresos y el número de empleados de las diez primeras farmacéuticas mundiales, que pueden servir como referencia para ver el volumen de negocio que hay tras esta industria.

Para hacerse una idea de la importancia que tienen las cifras de ventas de las diez primeras compañías farmacéuticas, podemos comparar la suma de sus ingresos en el año 2006, que, como vemos en la tabla 1, ascendió a 366.507 millones de dólares, con el PIB español de ese mismo año, que se elevó a 1.225.750 millones de dólares. Es decir, estas diez compañías farmacéuticas tenían unas ventas comparables al 29,9% del producto nacional bruto español, lo que, habida cuenta de la importancia que tenía nuestro PIB en el año en cuestión —el noveno mundial—, muestra la dimensión de la industria farmacéutica y, de ahí, su gran capacidad de influencia.

Para conseguir sus ingresos, la industria farmacéutica mantiene unos precios elevados de sus medicamentos, cosa que, en el caso americano —único país del que disponemos de datos—, se consigue gracias a una importante actuación de presión en el Congreso y a que no invierte tanto como parece en investigación, que es la explicación que siempre se da para justificar unos ingresos tan considerables. Respecto a la labor de *lobby*, desde 1997 hasta 2002, la industria farmacéutica gastó 650 millones de dólares en influencias políticas; por ejemplo: en el año 2002, contrató los servicios de 675 personas, provenientes de 138 empresas, para llevar a cabo esa labor de *lobby* (casi 7 personas por cada senador). Entre esas 675 personas, se encontraban 26 antiguos miembros del Congreso, y un total de 342 (51%) tenían conexiones tanto con la industria farmacéutica como con el gobierno federal —efecto *revolving door*: unas veces trabajan para una y otras veces para el otro (Public Citizen, 2003).

Todas las grandes cantidades de las que estamos hablando hacen que la industria farmacéutica mantenga una relación asimétrica con el resto de los actores que forman parte de la investigación médica, lo que puede llevar a que haga valer su peso frente a ellos. Un ejemplo de la relación que se establece entre la industria farmacéutica y las instituciones académicas es el acuerdo que se estableció en 1998 entre Novartis, el gigante suizo productor de fármacos y de alimentos genéticamente modificados, y la Universidad de California, en Berkeley¹. A cambio de los 25 millones de dólares que el laboratorio le daba al Departamento de Biología Vegetal y Microbiana, un 73% de su presupuesto en el momento de la firma del contrato, la Universidad le concedía el derecho a negociar las licencias de aproximadamente un tercio de los descubrimientos

1. Dos años después de firmarse el acuerdo, Novartis, junto a Astra Zeneca, otro gran laboratorio farmacéutico, constituyó Syngenta, que es el nombre que aparece, alternándose con el de Novartis, al referirse a este acuerdo y a los problemas que surgieron.

Tabla 1. Datos estadísticos de las diez primeras compañías farmacéuticas mundiales durante el año 2006.

Rango ingresos 2008	Compañía	País	Total ingresos (millones \$)	Empleados 2006
1	Novartis	Suiza	53.324	138.000
2	Pfizer	EE. UU.	48.371	122.200
3	Bayer	Alemania	44.200	106.200
4	GlaxoSmithKline	G. B.	42.813	106.000
5	Johnson and Johnson	EE. UU.	37.020	102.695
6	Sanofi-Aventis	Francia	35.645	100.735
7	Hoffmann-La Roche	Suiza	33.547	100.289
8	AstraZeneca	G. B. / Suecia	26.475	50.000
9	Merck & Co.	EE. UU.	22.636	74.372
10	Abbott Laboratories	EE. UU.	22.476	66.800
			366.507	967.291

Fuente: *Top 50 Pharmaceutical Companies Charts & Lists*. Med Ad News. Septiembre de 2007.

hechos por el Departamento (incluyendo los resultados de la investigación financiada con fuentes estatales y federales). Novartis también estaría representada con dos de los cinco votos del comité de investigación del Departamento, de manera que pudiera intervenir a la hora de fijar las líneas de investigación. El acuerdo no solo creó dudas en otros estamentos de la Universidad, que veían que podía cuestionar el compromiso de hacer «buena investigación pública», sino que incluso llegó hasta las esferas políticas e hizo que el senador por California Tom Hayden declarara:

Dicho acuerdo plantea cuestiones significativas acerca de si la investigación biotecnológica sirve en primer lugar a los intereses de las corporaciones y margina la capacidad crítica académica a costa de una investigación libre y sin trabas. (Warde, 2001)

Como réplica a todas las críticas recibidas, en base a su supuesta dependencia de Novartis/Sygenta, en el año 2002, la Universidad de Berkeley realizó un extenso informe en el que se negaban documentalmente todas las acusaciones y se mostraba lo beneficioso que había sido para la Universidad el acuerdo establecido con el laboratorio farmacéutico (University of California at Berkeley, 2002). Según el informe, dicho acuerdo no había afectado a la agenda del laboratorio, en el sentido de orientarla hacia aplicaciones del interés de Sygenta, y, por el contrario, había permitido incorporar los últimos avances en genómica y bioinformática. A pesar de ello, el informe reconocía el coste que el acuerdo había tenido para la Universidad en términos de mala imagen, incluso llegaba a preguntarse si deberían recortarse las financiaciones externas con las que se amplifican las misiones investigadora y educativa de la Universidad, en base a que la fuente de ese apoyo pueda producir comen-

tarios públicos críticos, erróneamente basados, y publicidad negativa. Tras responder negativamente a esta pregunta, el informe concluía indicando la necesidad de hacer un esfuerzo superior para presentar una imagen precisa de las tareas desarrolladas por la Universidad y su relación con la financiación externa. Al mismo tiempo, se justificaba la crítica recibida por el acuerdo con Novartis en base al hecho de que la investigación que realizaban en el laboratorio de biología vegetal y microbiana estaba mezclada con la batalla política, altamente conflictiva y emocional, de los alimentos genéticamente modificados.

En un editorial de la revista médica *New England Journal of Medicine*, Marcia Angell trata de mostrar hasta qué punto la medicina académica ha llegado a estar tan mezclada con las industrias farmacéutica y biotecnológica que cabe preguntarse si no estará en venta —justamente éste es el título de su editorial: «Is academic medicine for sale?» (Angell, 2000)². Aunque la mayoría de las instituciones académicas tienen directrices para intentar controlar los vínculos entre sus profesores y la industria farmacéutica, dichas directrices funcionan bastante relajadamente y lo más probable es que la relajación sea mayor cada vez; por ejemplo: la Escuela Médica de Harvard prohibió que sus investigadores tuvieran acciones por un valor superior a los 20.000 dólares de las empresas cuyos productos estaban estudiando, sin embargo, el propio decano del centro reconoció que tendrían que relajar esta política, con el fin de evitar que sus mejores investigadores se fueran a otras universidades. Lo mismo ocurre con los vínculos entre la propia institución y la industria farmacéutica, que cada vez son mayores.

En la práctica, tal como indica la propia Angell (2009) revisando los artículos de algunos investigadores, alrededor de dos tercios de los centros médicos académicos tienen participación accionarial en compañías que patrocinan investigación dentro de sus propias instituciones (Bekelman et al., 2003); dos tercios de las cátedras recibían dinero de las compañías farmacéuticas y tres quintos de sus miembros recibían dinero personal (Campbell et al., 2007). El problema de esta dependencia es que los objetivos de los laboratorios terminan influyendo en los de las escuelas médicas, que confunden la actuación médica con la receta de fármacos a cambio de recibir regalos de los representantes de las compañías farmacéuticas. Como dice Angell, el objetivo de la industria (aumentar el precio de las acciones de los inversores) no debe confundirse con la misión que tienen las escuelas médicas (Amón, 2003; Angell, 2000, 2004a, 2004b, 2009; Blumenthal, 2004; Escolá, 2000a, 2000b; Espiño, 2005; Kassirer, 2004; Moynihan, 2003a, 2003b; Wazana, 2000).

2. El editorial apareció poco después de que *Los Angeles Times* revelara que 19 de los 40 artículos publicados en los últimos tres años en la sección «Drug Therapy» del *New England Journal of Medicine* habían sido escritos por autores que tenían lazos financieros con el fabricante del medicamento del que trataban en su artículo.

3.3. Sobre los evaluadores (agencias de evaluación y expertos)

En este apartado, incluimos nuestros resultados después de analizar las agencias de evaluación y los expertos que participan como asesores en los comités que se suelen constituir con el fin de ayudarlas a tomar una decisión. Dos son las principales conclusiones, relacionada la primera con la presión que ejerce la industria farmacéutica sobre las agencias de evaluación con el fin de acortar los plazos de aprobación (y la misma aprobación) de los medicamentos —quizá en contra de la seguridad de los mismos, máxime cuando, en muchos casos, se trata de medicamentos utilizados para enfermedades crónicas—, y relacionada la segunda con la dependencia que tienen los evaluadores respecto de la industria farmacéutica, con la cual suelen mantener vínculos económicos importantes.

Las agencias de evaluación son organismos dependientes de los ministerios de sanidad de los países en los que actúan, y participan en el proceso de evaluación con el fin de aprobar o rechazar los medicamentos que aspiran a merecer esta condición. Normalmente, hay un enfrentamiento entre las agencias y la industria farmacéutica por la presión que ejerce esta última para que los plazos del proceso de evaluación se acorten, dado que cada día que se retrasa la evaluación de un medicamento el fabricante puede perder 1 millón de dólares (Abraham, 2002). Esta presión de los laboratorios por acelerar la aprobación de los medicamentos, a la que se sumaron algunos pacientes tras la aparición del sida, llevó, en los Estados Unidos, a aprobar la ley de cuotas de recuperación por medicamentos de venta bajo receta (Prescription Drug User Fee Act, PDUFA), en las versiones I (1992) y II (1997), que obligaba a marcar un calendario con fechas precisas para la celebración de las reuniones de los comités y para dar respuesta a la industria (Public Citizen, 2002). Además, como contrapartida, la industria farmacéutica debía pagar una cantidad por la evaluación de sus medicamentos, una cantidad importante que, en conjunto, asciende al 50% de lo que gasta la Federal Drug Administration (FDA) en este trabajo.

En la MCA (Agencia de Control de Medicamentos) británica, creada en 1989, una agencia cuyos costes (*entire running costs*) son financiados por las tarifas que paga la industria farmacéutica, los objetivos son «proporcionar un servicio eficiente y económico que proteja a los consumidores de medicinas mientras que no impida la eficacia de la industria farmacéutica» (Abraham, 2002). En 1989, el tiempo neto de evaluación de un medicamento era de 154 días laborables; este período pasó a 93 días en 1990, 75 en 1991, 67 en 1993 y 44 en 1998 (Abraham, 2002). En 1989, solo un quinto de los expertos asesores del Comité de Seguridad de los Medicamentos (CSM), comité que asesora a la MCA, no tenía intereses personales o financieros en la industria farmacéutica. Y los intereses de los que los tenían no eran pequeños: en 1996, de los 23 expertos con intereses financieros, 3 los tenían al menos en 20 compañías, 7 al menos en 10 y 20 al menos en 5. El problema es que, aunque estos expertos no participan en las decisiones sobre medicamentos en los que tienen interés, ello no evita lo que Abraham llama el «efecto general del conflicto de interés»,

debido a la perspectiva favorable que estos expertos tienen de todo lo que venga de la industria farmacéutica. De hecho, si el experto votase en contra de la aprobación de un medicamento, o simplemente pusiera pegas, él mismo «perdería su consultoría personal, su departamento perdería sus grandes becas y el resto de la industria le señalaría con el dedo (*blackball*)» (Abraham, 2002).

En una encuesta realizada por Public Citizen a los oficiales médicos que intervienen en las evaluaciones de la FDA, hecha con una muestra de 172 personas, de las que 53 contestaron, resultó que 19 de los entrevistados identificaron un total de 27 medicamentos que ellos evaluaron y que pensaban que no debían haber sido aprobados. En contraste, solo 5 de los oficiales médicos hablaron de 6 medicamentos que no fueron aprobados cuando debían de haberlo sido. Los autores del estudio utilizan estos datos para mostrar la presión a la que se ven sometidos los evaluadores con el fin de que den su aprobación a los medicamentos que están valorando.

Para mostrar la importancia que tienen los conflictos de interés en los que incurren los evaluadores que intervienen en las valoraciones de la FDA, el *USA Today* realizó una investigación creando una base de datos que contenía todos los conflictos expuestos en los 18 comités evaluadores de la FDA, en las 159 reuniones que tuvieron lugar del 1 de junio de 1998 al 30 de junio de 2000³. Estos fueron algunos de los resultados obtenidos: en el 54% de las ocasiones, los expertos contratados para asesorar al Gobierno sobre la seguridad y la eficacia de los medicamentos tenían relaciones financieras con la industria farmacéutica que sería beneficiada o perjudicada por sus decisiones; en el 92% de las reuniones de expertos, al menos un miembro tenía un conflicto de interés; en el 55% de las reuniones, al menos la mitad de los evaluadores tenían conflictos de interés. Aunque la ley federal prohíbe que la FDA utilice expertos con conflictos de interés de tipo financiero, en 800 ocasiones se renunció a aplicar esta ley (Cauchon, 2000). El diario *El País* ha publicado un artículo en el que se señala que el 29% de los trabajos sobre cáncer publicados durante el año 2006 en las revistas más importantes declararon un conflicto de interés, al estar pagados o participados por farmacéuticas (Cerdá, 2009).

Aunque no existen datos para otros países distintos a los EE. UU., es de suponer que la situación no ha de ser muy diferente. Si cabe, hay que pensar que será peor, debido a la falta de transparencia que existe sobre los actos de la Administración.

3.4. Sobre la publicación de los resultados

Dentro de esta revisión que estamos haciendo de los actores o elementos que intervienen en el proceso de evaluación de medicamentos, vamos a referirnos ahora al de la publicación de los resultados que se obtienen en los ensayos clínicos, pues esta información es la que va a llegar a los profesionales de la salud

3. Según la FDA, se entiende que surge un conflicto de interés cuando «hay una posible pérdida o ganancia como resultado de una acción gubernamental en un tema particular».

y a la población. El tema es especialmente importante en una medicina que busca justificar la bondad de sus actuaciones por el hecho de estar basada en la evidencia (Medicina Basada en la Evidencia). Y practicar una medicina basada en la evidencia significa que, a la hora de buscar el mejor tratamiento para un paciente, es necesario conocer todos los posibles beneficios y perjuicios de cada uno de los tratamientos posibles, primando aquellos en los que la evidencia proviene de una prueba científica: el ensayo clínico.

Pues bien, lo que se desprende de la literatura existente sobre el tema de la publicación de resultados de ensayos clínicos, como decimos fuente de evidencia para que los profesionales de la salud puedan decidir qué tratamiento seleccionar, es que la probabilidad de publicación es tanto mayor cuanto mejores sean los efectos del medicamento evaluado, y se llegan a silenciar parcial o totalmente aquellos ensayos en los que el medicamento o bien no muestra efecto o los efectos son negativos (Bourgeois et al., 2010; Easterbrook et al., 1991; Melander et al., 2003; Poses, 2009; Stern y Simes, 1997; Turner et al., 2008).

Poses, en su blog *Health Care Renewal*, da cuenta de un reciente estudio publicado en *Archives of Internal Medicine*, donde se muestra cómo presentan las revistas los efectos adversos encontrados en los ensayos clínicos (Pitrou et al., 2009; Poses, 2009). Los investigadores evaluaron 133 artículos aparecidos durante el año 2006 en 6 revistas de gran impacto escritas en inglés y que mostraban resultados de ensayos clínicos aleatorizados y con grupo de control. Entre las revistas, estaban el *New England Journal of Medicine (NEJM)*, *Lancet*, *Journal of the American Medical Association (JAMA)*, *British Medical Journal (BMJ)* y *Annals of Internal Medicine*. De los 133 ensayos analizados, el 54,9% tenía financiación privada o mixta (privada más pública). A continuación, mostramos los principales resultados obtenidos:

- El 11,3% de los artículos no daba cuenta de los efectos adversos.
- El 27,1% no informaba sobre la severidad de los efectos adversos.
- El 47,4% no informaba del número de pacientes que tuvieron que abandonar el ensayo clínico debido a efectos adversos del medicamento evaluado.
- El 32,3% tenía importantes limitaciones en la manera como informaba de los efectos adversos; por ejemplo: solo informaba de los más comunes.

La conclusión de los autores es que «la información de los efectos adversos es inadecuada».

Turner y sus colegas (2008) analizaron 74 ensayos clínicos sobre 12 antidepresivos, todos registrados en la FDA, tratando de ver cuáles eran publicados y si este hecho guardaba relación con los resultados obtenidos en el ensayo. De los 38 ensayos con resultados positivos, 37 fueron publicados, mientras que de los 36 que obtuvieron resultados negativos, 22 no fueron publicados y 11 lo fueron, pero, en opinión de los autores de la investigación, mostraban resultados positivos. Por tanto, teniendo en cuenta lo publicado, el 94% de los ensayos realizados sobre estos antidepresivos había tenido resultados posi-

tivos. Los autores concluyen señalando que no pueden determinar si la no publicación de los ensayos con malos resultados fue debida a que sus autores decidieron no enviarlos a las revistas, a que las revistas decidieron no publicarlos o a ambas razones, pero el hecho cierto es que se produce una información selectiva de los ensayos clínicos que puede terminar teniendo consecuencias negativas para los pacientes.

Por último, haremos referencia al trabajo de Easterbrook y colegas (1991), en el que analizaron 487 proyectos de investigación presentados al Central Oxford Research Ethics Committee durante los años 1984 a 1987, con el fin de ver si contenían sesgos atribuibles a la publicación (*publication bias*). En mayo de 1991, los autores habían analizado 285 de estos estudios, de los cuales el 52% había sido publicado. Se derivaban varias conclusiones de su estudio; entre otras, encontramos las siguientes:

- Era más probable que se publicaran los estudios con resultados estadísticamente significativos que aquellos en los que no había diferencia entre los grupos estudiados (control y tratamiento).
- Era más probable que los estudios con resultados estadísticamente significativos condujeran a un mayor número de publicaciones y de presentaciones y que fueran publicados en revistas de mayor impacto.

A la vista de los resultados anteriores, los autores concluyen su trabajo diciendo:

Se confirma la presencia de sesgo atribuible a la publicación de los resultados [...]. Estos hallazgos sugieren que las conclusiones basadas solo en una revisión de los datos publicados deberían ser interpretadas con cautela, especialmente en estudios observacionales.

La conclusión a la que se puede llegar tras estudiar la literatura existente sobre el llamado efecto «sesgo de publicación», de la que las referencias anteriores son solo un ejemplo, es que este sesgo existe, especialmente cuando se trata de ensayos hechos por la industria farmacéutica, por lo que, en vez de hablar de una medicina basada en la evidencia, habría que hacerlo de una medicina basada en la pseudoevidencia. Y como consecuencia del ocultamiento parcial de los efectos adversos que tienen los medicamentos, detectados en los ensayos clínicos, los profesionales tienen dificultades para sopesar sus ventajas y desventajas a la hora de seleccionar el mejor tratamiento posible para sus pacientes, por lo cual éstos pueden terminar recibiendo tratamientos que a lo mejor les perjudican más que les benefician.

3.5. Sobre los pacientes

Dado que la Administración financia en escasa medida las asociaciones de pacientes, una parte importante de sus ingresos suele provenir de las donacio-

nes que hacen los laboratorios farmacéuticos. Pensemos en el caso de las dos grandes reuniones de pacientes celebradas en nuestro país en el año 2003, las de Barcelona y Madrid, que, teóricamente, debían ser un referente a la hora de tener en cuenta sus opiniones sobre los más diversos aspectos de la atención sanitaria⁴. En ambos casos, y a pesar de la aparente importancia del evento—hasta donde nosotros conocemos, no se habían celebrado otros semejantes antes de esta fecha, ni sabemos que se hayan celebrado otros semejantes después—, la financiación de las reuniones provenía de los grandes laboratorios farmacéuticos: en la reunión de Barcelona, el patrocinio corrió a cargo del laboratorio Merck Sharp & Dome de España (MSD), y el aval de la reunión quedó reservado a pacientes y médicos; y el encuentro de Madrid fue organizado directamente por la Fundación Aventis (actualmente Sanofi Aventis), otro gran laboratorio farmacéutico.

Tal como muestra la literatura sobre el tema, una parte importante de la financiación de las asociaciones de pacientes proviene de la industria farmacéutica, lo que, aparte de la coincidencia intrínseca de intereses que puedan tener, las convierte en aliadas privilegiadas para los intereses de la industria (Anand, 2005; Burton, 2005; Herxheimer, 2003; Hirst, 2003; Jones, 2008; Lenzer, 2002). En general, los pacientes están interesados en obtener información sobre sus enfermedades y sobre posibles tratamientos, además de conseguir recursos para tratar sus enfermedades y para el propio mantenimiento de la asociación a la que pertenecen. Y el laboratorio quiere dar información—publicidad directa a los pacientes—, quiere vender sus productos y tiene dinero para ayudar a mantener las asociaciones. Todo podría ser correcto en este intercambio, a pesar de ser tan desigual la situación de las partes (unas pobres, las asociaciones; y otros ricos, los laboratorios), si no fuera porque no siempre hay transparencia sobre las fuentes de financiación de las asociaciones—según Jones (2008), solo una cuarta parte de las asociaciones que reciben apoyo financiero lo admite abiertamente—, que actúan ante la Administración (pidiendo información, la aprobación de medicamentos de dudosa conveniencia, dinero, etc.) como si fueran exclusivamente las representantes de los intereses de (todo) el colectivo de enfermos afectados.

3.6. Sobre el método: el ensayo clínico

Para hacerse una idea de la importancia que tienen desde un punto de vista económico, digamos que los ensayos clínicos mueven al año 6.000 millones de dólares, de los que 3,3 se quedan en los Estados Unidos. Y de todo este dinero, el 70% proviene de la industria farmacéutica⁵. Y si bien hasta principios de

4. El encuentro de Barcelona, celebrado los días 20 y 21 de mayo de 2003, dio lugar a la denominada *Declaración de Barcelona de las asociaciones de pacientes*, que se resume como *Decálogo de los pacientes*. El encuentro de Madrid se celebró en El Escorial el 29 de julio de 2003 y fue dirigido por la defensora del paciente de la Comunidad de Madrid, Margarita Retuerto.
5. El autor del que tomamos las cifras no indica de qué año está hablando, pero, puesto que el artículo es del año 2000, entendemos que los datos se refieren a 1999.

los años noventa la investigación médica, aunque financiada por la industria farmacéutica, se realizaba en el ámbito académico, desde esas fechas, han aparecido instituciones comerciales, como las organizaciones de investigación por contrato (Contract-Research Organizations —CROs) y las organizaciones de gestión del lugar (Site-Management Organizations —SMOs), que han alterado completamente el panorama de los ensayos clínicos, «forzando a los centros médicos académicos a repensar su participación en la investigación financiada por la industria» (Bodenheimer, 2000)⁶. Es decir, la competencia por ver quién realiza los ensayos clínicos se ha disparado, lo que, en opinión de muchos autores, ha llevado a una excesiva dependencia de la industria farmacéutica, no solo de las redes comerciales dedicadas a implementar ensayos clínicos (CROs y SMOs), sino también de las propias instituciones académicas, que se ven inmersas en una gran competencia.

Bodenheimer (2000) ofrece datos según los cuales el 5% de los estudios sobre cáncer patrocinados por la industria farmacéutica llegan a conclusiones desfavorables, frente al 38% de los estudios que se realizan sin ánimo de lucro. Otros estudios también muestran esta mayor favorabilidad hacia los fármacos estudiados cuando el patrocinador es la industria farmacéutica (Als-Nielsen et al., 2003; Bhandari et al., 2004; Gluud, 2006; Kjaergard y Als-Nielsen, 2002; Lexchin et al., 2003). En un estudio de 136 ensayos clínicos sobre mieloma múltiple, se encontró que en más de tres cuartas partes de los financiados por la industria se obtenían resultados que favorecían la nueva terapia sobre la convencional; en los financiados por organizaciones sin ánimo de lucro, esta cifra bajaba a la mitad. En la misma línea van los resultados obtenidos por Davidson (1986), quien muestra que los ensayos patrocinados por la industria farmacéutica tienen una probabilidad de favorecer la terapia experimental tres veces mayor que el resto de los ensayos (Montaner et al., 2001).

Desde un punto de vista metodológico, los ensayos son una extensión de los diseños experimentales, que es el método más potente para estudiar la causalidad. Pero este método, desarrollado a principios del siglo XX por Fisher para estudiar plantas, no siempre, por no decir raramente, se ajusta bien al estudio de personas, en nuestro caso que padecen enfermedades. O, por lo menos, no se ajusta tan perfectamente como para confiar en que sea el Método, con mayúscula, que invalida cualquier otra estrategia de evaluación de innovaciones: lo que dice un ensayo clínico es la verdad (un saber científico), el resto es un saber no científico, con lo cual se añaden problemas metodológicos a los que ya hemos visto de tipo socioeconómico.

6. Un CRO es una persona o una organización (comercial, académica o de otro tipo) que es contratada por un patrocinador (normalmente, un laboratorio farmacéutico) para llevar a cabo una o más de las tareas y las funciones del estudio que patrocina (por ejemplo: diseño de un protocolo, selección o monitorización de una investigación, evaluación de informes, preparación de materiales). Un SMO es una persona u organización que asume, como contratante independiente del investigador clínico, una o más de las obligaciones de este último (por ejemplo: preparación y mantenimiento de las historias clínicas, aseguración del cumplimiento de los requisitos del Comité Ético, etc.).

Los expertos en los diseños experimentales, de los que, como decimos, el ensayo clínico es una aplicación al campo de la salud, coinciden en mostrar el enorme número de amenazas que acechan a esta metodología y que ponen en peligro la validez de las conclusiones que se obtienen con su aplicación (Cook y Campbell, 1979, es la referencia obligada). Nosotros no vamos a hacer aquí una relación exhaustiva de problemas que se plantean al realizar ensayos clínicos, pero sí queremos ofrecer una pequeña relación de ellos, con el fin de mostrar sus limitaciones, no para negar valor a su utilización, sino para situarlos en lo que pensamos que son sus justos términos.

Hay problemas que cuestionan la generalización de las conclusiones obtenidas en el ensayo al conjunto de la población que padece la enfermedad para la que se supone que sirve el tratamiento (medicamento) que se está estudiando (Cartwright, 2007; Mosenifar, 2007). Hay otros que hacen dudar de la validez de los propios resultados obtenidos en la muestra de pacientes que intervienen en el ensayo —crítica a la eficacia del medicamento estudiado—, independientemente de que estos resultados se quieran o no generalizar a una población de la que se supone que esos pacientes son una muestra representativa. El primer tipo de problemas se suele decir que tiene que ver con la validez externa del ensayo; el segundo, con la validez interna. Y ambos problemas pueden surgir durante la planificación del ensayo, la selección de los participantes, la administración de las intervenciones, la medición de los resultados, el análisis de los datos, la interpretación y redacción del informe con los resultados y/o la publicación del informe (Will, 2007).

a) Validez externa: problema de la generalización

A nuestro entender, el primero y fundamental de los problemas que se plantea en los ensayos clínicos tiene que ver con el uso exagerado que hacen de la estadística inferencial, habida cuenta de la naturaleza dudosamente representativa de las muestras de pacientes con las que se trabaja en esta metodología. Salvo en circunstancias muy excepcionales, resulta imposible, previa definición no menos problemática de cuál es la población que estamos estudiando (personas con tal o cual enfermedad), obtener una muestra representativa (aleatoria) de las mismas⁷. Y si no hay aleatoriedad en la selección —dar a todos los miembros de la población o a cualquier combinación de ellos igual, o conocida, probabilidad de ser elegidos—, resulta injustificado el uso de la estadística teórica para interpretar los resultados obtenidos. Se podrá hablar de otro tipo de representatividad (por ejemplo: clínica), pero no estadística, lo que significa que cualquier generalización estadística de los resultados obtenidos en la muestra de pacientes que participan en el ensayo al conjunto de las personas afectadas en la población, bien sea en términos de cálculo de intervalos de confianza o de niveles de significación, carece de justificación.

7. Decimos que las muestras que se utilizan en los ensayos no son representativas porque la selección de las personas que participan en los mismos no se hace al azar. Normalmente, los participantes en el ensayo son personas que se autoseleccionan para participar como voluntarias en el mismo.

La literatura relacionada con los ensayos clínicos recoge los problemas de validez externa de los resultados obtenidos con esta herramienta, denominados también «problemas de generabilidad», pero referidos no tanto al problema de fondo, la práctica imposibilidad de obtener muestras representativas, cuanto a las diferencias que se observan cuando se comparan los pacientes que participan en los ensayos con los pacientes, digámoslo así, de la práctica médica cotidiana. Como consecuencia de estas diferencias, lo que lleva a que las muestras no sean estadísticamente representativas, parte de la literatura científica es crítica con la capacidad que puedan tener los ensayos para generalizar sus resultados al conjunto de la población de pacientes que sufren la enfermedad para la que el medicamento será, eventualmente, utilizado (Cameron, 2006; Carroll et al., 1999; Gotay, 2006; Holmberg et al., 1999; Surman et al., 2010; Westen, 2005; Wright et al., 2006; Zimmerman et al., 2002), pero sin que, a pesar de ello, deje de utilizarse la inferencia estadística al analizar los resultados obtenidos.

Este problema de falta de representatividad de la muestra de pacientes que participan en los ensayos lo hemos podido ver en nuestro análisis de dos de los tres medicamentos que hemos investigado. En el caso de Iressa, las personas participantes en la investigación no eran representativas de la población estudiada —por otra parte, tal como digo, de muy difícil definición—, en la medida que se trataba de pacientes en los que tanto la severidad como la localización de la enfermedad no coincidían con las de aquellos que eventualmente se beneficiarían del medicamento investigado. Algo parecido ocurría con Lotronex, otro medicamento incluido en nuestro trabajo, en este caso, porque los pacientes seleccionados no se ajustaban a la definición de diarrea para la que se suponía que podía ser efectivo el medicamento (Sánchez Carrión, 2013).

En muchos ensayos, se plantea el problema del uso de múltiples comparaciones para ver la diferencia entre distintos tratamientos (comparar todo con todo), lo que lleva a conclusiones que, lejos de ser estadísticamente significativas —aceptando que tal significatividad tuviera algún sentido—, son producto del azar: 5 de cada 100 contrastes darían resultados estadísticamente significativos, a este nivel de significación, solo debido al azar. A este problema se refiere Mills cuando habla de las distintas formas de «tortura» a la que se somete a los datos para que finalmente digan lo que el investigador quiere oír (Mills, 1993).

Otro problema que se suele presentar en los ensayos, que también compromete la representatividad de los resultados obtenidos, es el de los casos que se pierden una vez comenzada la investigación. Este hecho se puede producir porque algunas (o muchas) de las personas participantes en el ensayo clínico no ven que el medicamento tenga efecto positivo sobre su salud —o que lo tiene tan negativo que se dan de baja— o porque no siguen el protocolo previsto o no se toman todas las mediciones previstas. Serían los llamados «no-respuesta» en las encuestas, que comprometen, en la medida que no sean una submuestra aleatoria de la población, la representatividad de los resultados obtenidos.

Es decir, por una u otra de las razones mencionadas, la prueba científica que se utiliza para evaluar los medicamentos (el ensayo clínico) incumple el requisito metodológico de la representatividad, que permitiría generalizar los

resultados obtenidos en la muestra de los que participan en el ensayo a la población de pacientes susceptibles de ser tratados con el medicamento evaluado, y esto es así por mucho que la estadística que se utiliza (todo tipo de pruebas estadísticas) pretenda dar a entender lo contrario.

b) Validez interna: problema de la eficacia del tratamiento (el medicamento evaluado)

Los problemas relacionados con la validez interna se plantean al nivel de la propia muestra, de forma independiente al hecho de que sus miembros sean o no representativos de la población de la que aquella se ha extraído. La validez interna nos diría si el tratamiento es efectivo en las personas que están siendo investigadas; la externa, si lo será en el conjunto de la población de enfermos al que se aplicará una vez aprobado. A efectos ilustrativos del problema que tratamos, veremos a continuación algunas de las circunstancias que condicionan la validez interna de los ensayos (Jüni et al., 2001).

A veces, la duración del ensayo y la aparición del efecto del medicamento evaluado no coinciden. Es el caso de Iressa, medicamento analizado en nuestra investigación, en el que se argumenta que el efecto aparece después de los tres meses, que es la duración del ensayo (Sánchez Carrión, 2013).

En otras ocasiones se rompe el requisito de que las personas que intervienen en el ensayo hayan sido asignadas aleatoriamente a los grupos de control y experimental, única asignación que garantiza que las eventuales diferencias en los resultados obtenidos entre los dos grupos se puedan atribuir al tratamiento que se está evaluando. Este problema se plantea, por ejemplo, cuando la secuencia de aleatorización para repartir a los individuos es conocida por los investigadores en el momento de conseguir el consentimiento de las personas que van a participar en el ensayo. Hay ejemplos que muestran que esta circunstancia produce una exageración de hasta el 40% en el efecto que tiene el medicamento (Jadad, 1998). Incluso se pueden hacer trampas abriendo y después cerrando los sobres que contienen los números de asignación o mirando a través del sobre con potentes luces.

Aún suponiendo que las personas hayan sido bien asignadas a los grupos de control y al experimental, existen múltiples problemas a la hora de medir el efecto que ha tenido el tratamiento. El caso de Iressa es ilustrativo de alguno de ellos y, a su vez, de lo que ocurre no solo en la evaluación de este medicamento, sino también en la de muchos otros. En primer lugar, se plantea el problema de qué es un efecto significativo —habida cuenta de que puede haber efectos negativos, que obligan a realizar un balance entre ambos. En el ejemplo que estamos comentando, se consideraba como válido un efecto de 2 puntos en la escala LCS, que, al decir de otros investigadores, es insuficiente para considerar que el medicamento tiene un efecto clínico —otra cosa es la significación estadística, que es a la que se suele aludir en los ensayos, y que cuando se trabaja con muestras grandes suele dar resultados positivos. Además del problema mencionado, en el estudio en cuestión se planteaban al menos otros tres problemas relacionados con: *a)* la falta de un grupo de control para controlar (valga la redundancia)

el eventual efecto placebo; *b*) el hecho de decirle a los pacientes que su tumor había disminuido, lo que correlacionaba con síntomas de mejoría, y *c*) dar otros medicamentos a la mayoría de los pacientes, con lo que se confundía finalmente a cuál de todos se podría atribuir la ganancia eventual que se pudiera producir en el grupo experimental (Sánchez Carrión, 2013).

Otro problema muy importante está relacionado con el uso de los placebos, que, por ejemplo, han de ser exactamente iguales al tratamiento (sabor, color, olor, etc.), algo que resulta difícil de conseguir en los medicamentos. Y si se sabe cuál es el placebo y cuál el tratamiento, la idea de tener un grupo de control para poder establecer comparaciones con el grupo que recibe el tratamiento deja de ser efectiva.

Los aspectos anteriores solo pretenden mostrar que, lejos de lo que se presume, el ensayo clínico contiene numerosas fuentes potenciales de error que condicionan la cientificidad que se le atribuye. Y esto que, en circunstancias normales, solo debería ser motivo de acicate para intentar superar las deficiencias metodológicas señaladas, en la situación actual es más dramático, porque, en base a la presunta cientificidad de esta metodología, no solo se aceptan resultados de dudosa validez, sino que, además, se niega todo reconocimiento a cualquier innovación médica que no se haya sometido a la misma y la haya pasado satisfactoriamente.

4. Conclusiones

Una primera conclusión que se puede extraer de la investigación que hemos realizado es que el contexto de la evaluación de los medicamentos queda caracterizado por la existencia de una industria farmacéutica, en tanto que industria orientada a ganar el mayor dinero posible, que es tan poderosa que rompe toda posible relación de simetría en cualquier relación o negociación en la que pueda entrar con el resto de los agentes que intervienen en el proceso de evaluación, divulgación y consumo de aquello que esa misma industria produce, sean:

- La legislación sobre ensayos clínicos, que, buscando todas las garantías posibles, ha ido elevando el nivel de exigencia hasta prácticamente dejar sola a la industria farmacéutica a la hora de llevarlos a cabo.
- El proceso de evaluación (evaluadores y agencias de evaluación), en el que intervienen personas que, de una manera u otra, han trabajado, trabajan o tienen expectativas de trabajar para la propia industria farmacéutica o tienen vínculos con la misma.
- La enseñanza y la investigación académica médica y la prescripción de los medicamentos, actividades ambas condicionadas por la contribución económica de la industria farmacéutica, en la primera, y las actividades de promoción dirigidas a los médicos, en la segunda.
- La publicación de los resultados obtenidos en los ensayos clínicos, aspecto en el que la literatura muestra un sesgo a favor de divulgar preferentemente los resultados positivos y ocultar los negativos, especialmente cuando los

ensayos son organizados por la industria farmacéutica, lo cual compromete la posibilidad de practicar una medicina basada en la evidencia.

- Las reivindicaciones de los pacientes, a través de asociaciones constituidas a tal efecto, que, por estar frecuentemente financiadas por la industria farmacéutica, se ven limitadas en su capacidad crítica; eso cuando esas mismas asociaciones no actúan simplemente como altavoces de la industria farmacéutica formando parte de lo que Davis y Abraham (2010: 13) llaman el «emergente complejo paciente-industria».
- La realización de los mismos ensayos clínicos, que obtienen resultados diferentes dependiendo de cuál sea la fuente de financiación de los mismos, más favorables cuando esta fuente es la industria farmacéutica.

A las circunstancias anteriores, que justificarían una crítica a los ensayos clínicos por el sesgo que pueden tener debido a la influencia que ejerce la industria farmacéutica (contexto socioeconómico de los ensayos), cabe añadir una más de naturaleza metodológica que, a nuestro entender, es muy importante. Se trata del hecho de que los ensayos clínicos, aun suponiendo que no existiera presión alguna desequilibrante en su realización y evaluación, además de en la posterior divulgación de sus resultados, no permiten la generalización, en términos estadísticos, de las conclusiones obtenidas en los pacientes de la muestra al conjunto de la población beneficiaria (pacientes que utilizarán el medicamento evaluado). Y ello porque no hay garantía de que las muestras de pacientes que se utilizan en el ensayo sean representativas de la población a la que se aplicará el medicamento. Y sin representatividad no es posible utilizar la teoría del muestreo para justificar generalizaciones de lo que se ha obtenido en el ensayo (la muestra) a la población general. Y sin generalización, las conclusiones obtenidas en los ensayos solo son aplicables, en términos estadísticos, a los pacientes que han participado en los mismos⁸. Además de la capacidad de generalización de los resultados obtenidos en los ensayos (su validez externa), cabe también referirnos a las limitaciones que presentan, por lo que respecta a su capacidad de obtener conclusiones que sean válidas por respecto a los mismos sujetos que participan en ellos (su validez interna), en base también a los problemas metodológicos a los que nos hemos referido en el texto.

Dicho todo lo anterior, no quisiéramos que nuestras conclusiones se interpretaran como un rechazo de los ensayos clínicos, nada más lejos de nuestra intención, pero entendemos que es necesario que se sitúe su valor (el de los ensayos) en su justo término, a fin de tratar de evitar los problemas evitables (relacionados con el papel que desempeñan los distintos actores que intervienen en su implementación, principalmente la industria farmacéutica) y de justificar sus resultados teniendo en cuenta las limitaciones metodológicas que hemos mostrado en nuestro trabajo.

8. En vez de decir que las conclusiones obtenidas en los ensayos clínicos son estadísticamente significativas, en base al verdadero valor de sus datos, sería más apropiado decir, por ejemplo, que son clínicamente significativas (Jacobson et al., 1999; Kazdin, 1999; Tingey et al., 1996).

Dadas sus limitaciones, también es importante evitar algo que ocurre regularmente, y es utilizar los ensayos para justificar el rechazo a priori y de manera conclusiva de saberes médicos —no ya medicamentos, cuya validación es el fin para el que en principio están destinados— distintos a los oficiales —o a los que se llega dentro de la misma oficialidad por otros procedimientos de evaluación—, precisamente por no haber pasado una prueba con esta herramienta. Que el ensayo clínico, en tanto que aplicación del método experimental a la investigación médica, sea superior (que no infalible) a otros métodos —por ejemplo, el que se basa en la experiencia que pueden adquirir los profesionales e investigadores de la salud en su práctica diaria— no debería significar que sea el *único* método de evaluar conocimiento médico. Y si no, ¿cómo se explicaría el desarrollo de la medicina occidental a lo largo de la historia, habida cuenta que los ensayos no se empezaron a generalizar hasta la década de 1960? En nuestra opinión, esta apertura a nuevos saberes podría abrir vías de solución a enfermedades que, por mucho que se pretenda lo contrario —piénsese en la continua aparición en los medios de comunicación de noticias que dan cuenta de descubrimientos médicos fundamentales que luego resultan no ser tales—, se encuentran en una vía muerta (irresueltas o convertidas en crónicas) con el tratamiento que reciben actualmente en base a las terapias oficiales.

Y esta apertura del saber oficial, dejando de utilizar como pretexto a los ensayos clínicos, no es que la pidamos nosotros en estas conclusiones, sino que es la propia sociedad quien la exige, como lo demuestra el hecho de que cada vez, de manera más acentuada, gran parte de la población dirige sus pasos hacia medicinas distintas de la oficial⁹. La eventual científicidad del conocimiento médico oficial —derivada en gran parte del hecho de que se supone que está basado en la evidencia que se obtiene tras realizar un ensayo clínico— no debería ser justificación para bloquear este proceso de apertura de la medicina hacia nuevos enfoques sobre la salud y la enfermedad.

Referencias bibliográficas

- ABRAHAM, John (1993). «Scientific standards and institutional interests, carcinogenic risk assessment of benoxaprofen in the UK and US». *Social Studies of Science*, 23, 387-444.
 <<http://dx.doi.org/10.1177/0306312793023003001>>
- (1995). *Science, politics and the pharmaceutical industry, controversy and bias in drug regulation*. Londres: UCL and St Martins Press.
- (2002). «The pharmaceutical industry as a political player». *The Lancet*, 360, 1498-1502.
 <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)11477-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(02)11477-2)>
- (2008). «Bias and science in knowledge production, implications for the politics

9. Sobre la importancia de las llamadas «medicinas complementarias y alternativas» y su comparación en términos de uso y de gasto con la medicina oficial, véanse Barnes et al., 2004, 2008; Eisenberg et al., 1998. Sobre las razones que llevan a parte de la población a elegir este tipo de medicinas, véase Shapush, 1998, 2000.

- of drug regulation». En: O'DONOVAN, O. y GLAVANIS-GRANTHAM, K. (eds.). *Power, Politics and Pharmaceuticals*. Cork: Cork University Press, 43-57.
- (2009). «The sociological concomitants of the pharmaceutical industry and medications». En: CONRAD, P. et al. (eds.). *American Sociological Association Handbook of Medical Sociology*. Vanderbilt: Vanderbilt University Press, 25 p.
- ABRAHAM, John y DAVIS, Courtney M. (2009). «Drug evaluation and the permissive principle, continuities and contradictions between standards and practices in antidepressant clinical trial regulation». *Social Studies of Science*, 39, 569-598.
<<http://dx.doi.org/10.1177/0306312709103480>>
- ABRAHAM, John y LEWIS, Graham (1998). «Secrecy and transparency of medicines licensing in the EU». *The Lancet*, 352, 480-482.
<[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(97\)11282-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(97)11282-X)>
- (1999). «Harmonising and competing for medicines regulation, how healthy are the European Union's system of drug approval?». *Social Science and Medicine*, 48 (11), 1655-1667.
<[http://dx.doi.org/10.1016/S0277-9536\(99\)00042-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0277-9536(99)00042-8)>
- ALS-NIELSEN, Bodil; CHEN, Wendong; GLUUD, Christian y KJAERGARD, Lise L. (2003). «Association of funding and conclusions in randomized drug trials, a reflection of treatment effect or adverse events?». *Journal of the American Medical Association*, 290 (7), 921-928.
<<http://dx.doi.org/10.1001/jama.290.7.921>>
- ALTMAN, Douglas G. (2002). «Poor-quality medical research». *Journal of the American Medical Association*, 287, 2765-2767.
<<http://dx.doi.org/10.1001/jama.287.21.2765>>
- AMÓN, Rubén (2003). «Acusan a Glaxo de "comprar" médicos para que receten sus medicamentos». *El País*, 14 de febrero.
- ANAND, Geeta (2005). «Support System through Charities, Drug Makers Help People –and Themselves». *The Wall Street Journal*, 1 de diciembre, A1.
- ANGELL, Marcia (2000). «Is academic medicine for sale?». *New England Journal of Medicine*, 342, 1516-1518.
<<http://dx.doi.org/10.1056/NEJM200005183422009>>
- (2004a). «The Truth About The Drug Companies». *The New York Review of Books*, 51 (12) (15 de julio).
- (2004b). *The Thruth about the Drug Companies: How They Deceive Us and What to Do About It*. Nueva York: Random House.
- (2009). «Drug Companies & Doctors, A Story of Corruption». *The New York Review of Books*, 15 de enero.
- BARBEHENN, Elizabeth; LURIE, Peter y WOLFE, Sidney M. (2009). «Alosetron for irritable bowel syndrome». *The Lancet*, 356 (9246), 2000.
- BARNES, Patricia M.; POWELL-GRINER, Eve; MCFANN, Kim y NAHIN, Richard L. (2004). *Complementary and alternative medicine use among adults, United States, 2002*, 343 (27 de mayo), 1-19.
- BARNES, P. M.; BLOOM, B. y NAHIN, R. L. (2008). «Complementary and alternative medicine use among adults and children, United States». *National Health Statistics Report*, 12 (10 de diciembre), 1-23.
- BEKELMAN, Justin F.; YAN, Li y GROSS, Cari P. (2003). «Scope and impact of financial conflicts of interest in biomedical research, a systematic review». *Journal of the American Medical Association*, 289 (4), 454-465.
<<http://dx.doi.org/10.1001/jama.289.4.454>>

- BHANDARI, M.; BUSSE, J. W.; JACKOWSKI, D.; MONTORI, V. M.; SCHUNEMANN, H.; SPRAGUE, S.; MEARS, D.; SCHEMITSCH, E. H.; HEELS-ANSDALL, D. y DEVEREAUX, P. J. (2004). «Association between industry funding and statistically significant pro-industry findings in medical and surgical randomized trials». *Canadian Medical Association Journal*, 170, 477-480.
- BIOsocieties (2007). «The Construction and Governance of Randomised Controlled Trials». *BioSocieties*, 2 (1) (número especial).
- BLUMENTHAL, D. (2004). «Doctors and drug companies». *New England Journal of Medicine*, 351, 934-935.
<<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMhpr042734>>
- BODENHEIMER, Thomas (2000). «Uneasy alliance: Clinical investigators and the pharmaceutical industry». *New England Journal of Medicine*, 342 (20), 1539-1544.
<<http://dx.doi.org/10.1056/NEJM200005183422024>>
- BRITISH MEDICAL JOURNAL (ed.) (1994). «The scandal of poor medical research». *British Medical Journal*, 308, 283-284.
- BURTON, Bob (2005). «News roundup: Drug companies told that sponsoring patients' groups might help win approval for their products». *British Medical Journal*, 331 (10 de diciembre), 1359.
- CALIFF, R. M. (2008). «Clinical trials bureaucracy, unintended consequences of well-intentioned policy». *Clinical Trials*, 3 (6), 496-502.
<<http://dx.doi.org/10.1177/1740774506073173>>
- CAMERON, Danie J. (2006). «Generalizability in two clinical trials of Lyme disease». *Epidemiologic Perspectives & Innovations*, 3, 12.
<<http://dx.doi.org/10.1186/1742-5573-3-12>>
- CAMPBELL, Eric G.; WEISSMAN, J. S.; EHRINGHAUS, S.; RAO, S. R.; MOY, B. B.; FEIBELMANN, S. y GOOLD, S. D. (2007). «Institutional academic industry relationships». *Journal of the American Medical Association*, 298 (15), 1779-1786.
<<http://dx.doi.org/10.1001/jama.298.15.1779>>
- CARROLL, K. M.; NICH, C.; McLELLAN, A. T.; MCKAY, J. R. y ROUNSAVILLE, B. J. (1999). «“Research” versus “real-world” patients, representativeness of participants in clinical trials of treatments for cocaine dependence». *Drug Alcohol Depend*, 54 (2), 171-177.
<[http://dx.doi.org/10.1016/S0376-8716\(98\)00161-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0376-8716(98)00161-6)>
- CARTWRIGHT, Nancy (2007). «Are RCTs the Gold Standard?». *BioSocieties*, 2 (1), 11-20.
<<http://dx.doi.org/10.1017/S1745855207005029>>
- CAUCHON, Denis (2000). «FDA advisers tied to industry». *USA Today*, 25 de septiembre.
- CERDÁ, Hugo (2009). «Demasiados conflictos de interés en investigaciones sobre cáncer». *El País*, 22 de septiembre.
- COOK, T. D. y CAMPBELL, D. T. (1979). *Quasi-experimentation: Design and analysis for field settings*. Chicago: Rand McNally.
- DAVIDSON, R. A. (1986). «Source of funding and outcome of clinical trials». *Journal General Internal Medicine*, 1, 155-158.
<<http://dx.doi.org/10.1007/BF02602327>>
- DAVIS, Courtney y ABRAHAM, John (2009). «Deconstructing Pharmaceutical “Science”, “Innovation”, and “Therapeutic Breakthrough”: A case study in the ideologies and realities of drug regulation in the US and supranational EU». Paper presentado en la *Tracing Pharmaceuticals' Conference*. Universidad de Edimburgo, del 17 al 20 de junio de 2009.

- (2010). «Rethinking Innovation Accounting in Pharmaceutical Regulation: A case Study in the Deconstruction of Therapeutic Advance and Therapeutic Breakthrough». *Science Technology Human Values OnlineFirst*, 2 de agosto.
- DULEY, L.; ANTMAN, K.; ARENA, J.; AVEZUM, A.; BLUMENTHAL, M.; BOSCH, J.; CHROLAVICIUS, S.; LI, T.; OUNPUU, S.; PEREZ, A. C.; SLEIGHT, P.; SVARD, R.; TEMPLE, R.; TSOUDEROS, Y.; YUNIS, C. y YUSUF, S. (2008). «Specific barriers to the conduct of randomized trials». *Clinical Trials*, 5 (1), 40-48.
<<http://dx.doi.org/10.1177/1740774507087704>>
- EASTERBROOK, P. J.; BERLIN, J. A.; GOPALAN, R. y MATTHEWS, D. R. (1991). «Publication bias in clinical research». *The Lancet*, 337 (8746) (13 de abril), 867-872.
- EISENBERG, David M.; DAVIS, Roger B.; ETTNER, Susan L.; APPEL, Scott; WILKEY, Sonja; ROMPAY, Maria van y KESSLER, Ronald C. (1998). «Trends in Alternative Medicine Use in the United States, 1990-1997: Results of a Follow-up National Survey». *Journal of the American Medical Association*, 280 (18) (11 de noviembre), 1569-1575.
<<http://dx.doi.org/10.1001/jama.280.18.1569>>
- ESCOLÁ, Carles (2000a). «5.000 vendedores en el Congreso de Cardiología: Los laboratorios se vuelcan con cruceros y fiestas para 17.000 médicos reunidos en Barcelona». *El País*, 29 de agosto.
- (2000b). «Al servicio de la industria farmacéutica: Los intereses comerciales prevalecen sobre los científicos en los ensayos clínicos de los hospitales universitarios». *El País*, 11 de julio.
- ESPIÑO, Isabel (2005). «La industria controla los estudios en muchas universidades americanas». *El Mundo Salud*, 26 de mayo.
- GLUUD, Lise L. (2006). «Unravelling industry bias in clinical trials». *Pain*, 121 (3), 175-176.
<<http://dx.doi.org/10.1016/j.pain.2006.01.001>>
- GOTAY, Carolyn C. (2006). «Increasing Trial Generalizability». *Journal of Clinical Oncology*, 24 (6), 846-847.
<<http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2005.04.5120>>
- HAMA, Rokuro (2003). «Iressa should have never been approved». *ISDB Newsletter* [en línea], 17.
<<http://npojip.org/iressa/iressaISDB-Feb-2.html>>
- HEMMINKI, A. y KELLOKUMPU-LEHTINEN, P. (2006). «Harmful impact of EU clinical trials directive». *British Medical Journal*, 332, 501-502.
<<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.332.7540.501>>
- HERXHEIMER, Andrew (2003). «Relationships between the pharmaceutical industry and patients' organisations». *British Medical Journal*, 326, 1208-1210.
<<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.326.7400.1208>>
- HIRST, Jenny (2003). «Charities and patient groups should declare interests». *British Medical Journal*, 326 (31 de mayo), 1211.
- HOLMBERG, L.; BAUM, M. y ADAMI, H. O. (1999). «On the scientific inference from clinical trials». *Journal of Evaluation in Clinical Practice*, 5 (2), 157-162.
<<http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2753.1999.00206.x>>
- HORTON, Richards (2001). «Lotronex and the FDA, a fatal erosion of integrity». *The Lancet*, 357 (9268).
<[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)04776-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(00)04776-0)>
- JACOBSON, N. S.; ROBERTS, L. J.; BERNS, S. B. y MCGLINCHEY, J. B. (1999). «Methods for defining and determining the clinical significance of treatment effects, descrip-

- tion, application, and alternatives». *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 67, 300-301.
 <<http://dx.doi.org/10.1037/0022-006X.67.3.300>>
- JADAD, Alejandro R. (1998). «The randomized controlled trial gets a middle-aged checkup». *Journal of the American Medical Association*, 279, 319-320.
 <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.279.4.319>>
- JONES, K. (2008). «In whose interest?: Relationship between consumer groups and pharmaceutical industry in the UK». *Sociology of Health and Illness*, 30, 929-943.
 <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1467-9566.2008.01109.x>>
- JÜNI, Peter; DOUGLAS, G. Altman y EGGER, Mathias (2001). «Assessing the quality of controlled clinical trials». *British Medical Journal*, 323, 42-46.
 <<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.323.7303.42>>
- KASSIRER, J. P. (2004). *On the Take, How Medicine's Complicity With Big Business Can Endanger Your Health*. Nueva York: Oxford University Press.
- KAZDIN, Alan E. (1999). «The meanings and measurement of clinical significance». *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 67 (1), 332-339.
 <<http://dx.doi.org/10.1037/0022-006X.67.3.332>>
- KJÆRGÅRD, Lise L. y ALS-NIELSEN, Bodil (2002). «Association between competing interests and authors' conclusions: epidemiological study of randomised clinical trials published in the BMJ». *British Medical Journal*, 325 (7358), 249-252.
 <<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.325.7358.249>>
- KOLATA, Gina (2009). «As other deaths rates fall, cancer scarcely moves». *The New York Times*, 24 de abril.
- LASSER, Karen E.; ALLEN, Paul D.; WOOLHANDLER, Steffie J.; HIMMELSTEIN, David V.; WOLF, Sidney M. y BOR, David H. (2002). «Timing of new black-box warning and withdrawals from prescription medications». *Journal of the American Medical Association*, 287, 2215-2220.
 <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.287.17.2215>>
- LENZER, Jeanne (2002). «Lay campaigners for prostate screening are funded by industry». *British Medical Journal*, 326 (29 de marzo), 680.
- LEXCHIN, Joel; BERO, Lisa A.; DJULBEGOVIC, Benjamin y CLARK, Otavio (2003). «Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality, systematic review». *British Medical Journal*, 326, 1167-1170.
 <<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.326.7400.1167>>
- MECHANIC, D. (1968). *Medical sociology*. Nueva York: Free Press.
- MELANDER, Hans; AHLQVIST-RASTAD, Jane; MEIJER, Gertie y BJÖRN, Beermann (2003). «Evidence b(i)ased medicine-selective reporting from studies sponsored by pharmaceutical industry, review of studies in new drug applications». *British Medical Journal*, 326, 1171-1173. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.326.7400.1171>
- MILLS, James L. (1993). «Data torturing». *New England Journal of Medicine*, 329, 1196-1199.
 <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199310143291613>>
- MONTANER, Julio; O'SAUGHNESSY, Michael V. y SCHECHTER, Martin T. (2001). «Industry-sponsored clinical research, a double-edged sword». *The Lancet*, 358, 1893-1895.
 <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(01\)06891-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(01)06891-X)>
- MOSENFAR, Zab (2007). «Population issues in clinical trials». *The Proceedings of the American Thoracic Society*, 4, 185-188.
 <<http://dx.doi.org/10.1513/pats.200701-009GC>>

- MOYNIHAN, Ray (2003a). «Who pays for the pizza? Redefining the relationship between doctors and the drug industry. 1: Entanglement». *British Medical Journal*, 326: 1189-1192.
<<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.326.7400.1189>>
- (2003b). «Who pays for the pizza? Redefining the relationship between doctors and the drug industry. 2: Disentanglement». *British Medical Journal*, 326: 1193-1196.
<<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.326.7400.1193>>
- NÚÑEZ PAGÁN, Ángel (2004). «Implicaciones del nuevo Real Decreto sobre ensayos clínicos». *Biomédica*, 21 de julio.
- PHARMA (2009). *Pharmaceutical industry. Profile 2009*. Phrma.
- PITROU, I.; BOUTRON, I.; AHMAD, N. y RAVAUD, P. (2009). «Reporting of safety results in published reports of randomized controlled trials». *Archives of Internal Medicine*, 169, 1756-1761.
<<http://dx.doi.org/10.1001/archinternmed.2009.306>>
- POSES, Roy M. (2009). «Failing to Report Adverse Effects of Treatments». Blog *Health Care Renewal*, 28 de octubre.
- PUBLIC CITIZEN (2000a). «Petition to the Food and Drug Administration to remove Lotronex from the market». *Public Citizen HRG Publication #1533* (31 de agosto).
- (2000b). «Letter to the Food and Drug Administration updating the number of cases of ischemic colitis reported in our 8/31/00 petition». *Public Citizen HRG Publication #1544* (30 de octubre).
- (2000c). «Letter to Lancet on Alosetron for irritation bowel syndrom showing data manipulation in a company-sponsored clinical trial». *Public Citizen HRG Pbcation #1551* (9 de diciembre).
- (2002). *America's other drug problem, a briefing book on the Rx drug debate*. Public Citizen's Congress Watch.
- (2003). *2002 Drug industry profits, hefty pharmaceutical company margins dwarf other industries*. Public Citizen's Congress Watch.
- RICHARDS, Evelleen (1988). «The politics of therapeutic evaluation, the vitamin C and cancer controversy». *Social Studies of Science*, 18, 653-701.
- (1991). *Vitamin C and Cancer, Medicine or Politics?* Londres. Macmillan.
- SÁNCHEZ CARRIÓN, Juan Javier (2013). «Sociología de la evaluación médica, estudio de casos». *Revista Española de Investigaciones Sociológicas*, 141: 133-158.
- SIAHPUSH, Mohammad (1998). «Postmodern values, dissatisfaction with conventional medicine and popularity of alternative therapies». *Journal of Sociology*, 34 (1) (marzo), 58-70.
<<http://dx.doi.org/10.1177/144078339803400106>>
- (2000). «A Critical Review of the Sociology of Alternative Medicine, Research on Users, Practitioners and the Orthodoxy». *Health*, 4 (2) (abril), 159-178.
- STERN, Jerome M. y SIMES, R. John (1997). «Publication bias, evidence of delayed publication in a cohort study of clinical research projects». *British Medical Journal*, 315, 640-645.
<<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.315.7109.640>>
- SURMAN, C. B.; MONUTEAUX, M. C.; PETTY, C. R.; FARAONE, S. V.; SPENCER, T. J.; CHU, N. F. y BIEDERMAN, J. (2010). «Representativeness of participants in a clinical trial for attention-deficit/hyperactivity disorder?: Comparison with adults from a large observational study». *Journal of Clinical Psychiatry*, 71 (12), 1612-1616.
<<http://dx.doi.org/10.4088/JCP.09m05344pur>>

- TINGEY, R. C.; LAMBERT, M. J.; BURLINGAME, G. M. y HANSEN, N. B. (1996). «Assessing clinical significance, proposed extensions to method». *Psychotherapy Research*, 6, 109-123.
<<http://dx.doi.org/10.1080/10503309612331331638>>
- TURNER, Erik H.; MATTHEWS, Annette M.; LINARDATOS, Eftihia; TELL, Robert A. y ROSENTHAL, Robert (2008). «Selective Publication of Antidepressant Trials and Its Influence On Apparent Efficacy». *The New England Journal of Medicine*, 358, 252-260.
<<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMsa065779>>
- UNIVERSITY OF CALIFORNIA AT BERKELEY (2002). *The Novartis Agreement: An Appraisal, Administrative Review*, 4 de octubre.
- WARDE, Ibrahim (2001). «Conflicts of interest in the campus. For sale, US academic integrity». *Le Monde Diplomatique*, marzo.
- WATSON, Max (2006). «Harmful impact of EU clinical trials directive: ... and so has trial of melatonin in cancer related weight loss...». *British Medical Journal*, 332, 666.
<<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.332.7542.666-a>>
- WAZANA, A. (2000). «Physicians and the pharmaceutical industry, is a gift ever just a gift?». *Journal of the American Medical Association*, 283, 373-380.
<<http://dx.doi.org/10.1001/jama.283.3.373>>
- WESTEN, Drew I. (2005). «Patients and Treatments in Clinical Trials are not Adequately Representative of Clinical Practice». En: NORCROSS, John C. et al. (eds.). *Evidence-Based Practices in Mental Health*. Washington D.C.: American Psychological Association.
- WILL, Catherine M. (2007). «The Alchemy of Clinical Trials». *BioSocieties*, 2 (1), 85-99.
- WILLMAN, David (2000a). «The rise and fall of the killer drug Razulin». *Life Extension Magazine*, septiembre.
- (2000b). «Drug Lotronex pulled over for safety fears». *Los Angeles Times*, 29 de noviembre.
- (2000c). «How a new policy led to seven deadly drugs». *Los Angeles Times*, 20 de diciembre.
- (2000d). «Lotronex, officer foresaw deadly effects». *Los Angeles Times*, 20 de diciembre.
- WRIGHT, J. R.; BOUMA, S.; DAYES, I. et al. (2006). «The importance of reporting patient recruitment details in phase III trials». *Journal of Clinical Oncology*, 24, 843-845.
- ZANZA, Gonzalo (2003). «Una directiva europea puede acabar con una tercera parte de los ensayos clínicos españoles». *ABC*, 3 de septiembre.
- ZIMMERMAN, Mark; MATTIA, Jill I. y POSTERNAK, Michael A. (2002). «Are Subjects in Pharmacological Treatment Trials of Depression Representative of Patients in Routine Clinical Practice?». *American Journal of Psychiatry*, 159, 469-473.