



LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA Y SU INFLUENCIA EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

Pablo Santa Cruz G.
Psiquiatra



Have one of the best doctors in town. He's Dr. David H. Smith, M.D., who has been named one of the 25 best doctors in the country. He's a family doctor, and he's a family doctor who's been named one of the 25 best doctors in the country. He's a family doctor, and he's a family doctor who's been named one of the 25 best doctors in the country.

According to a recent *Nationwide survey*:

MORE DOCTORS SMOKE CAMELS THAN ANY OTHER CIGARETTE

Dr. Smith is a family doctor, and he's a family doctor who's been named one of the 25 best doctors in the country. He's a family doctor, and he's a family doctor who's been named one of the 25 best doctors in the country.

20,679* Physicians say "LUCKIES are less irritating"

"It's toasted"

Your Throat Protection against irritation against cough

BMJ

REFRAMING RELATIONS WITH PHARMA
It takes two to tango

PLUS Acupuncture for pain
Long term survival after myocardial infarction
Inherited mitochondrial DNA diseases

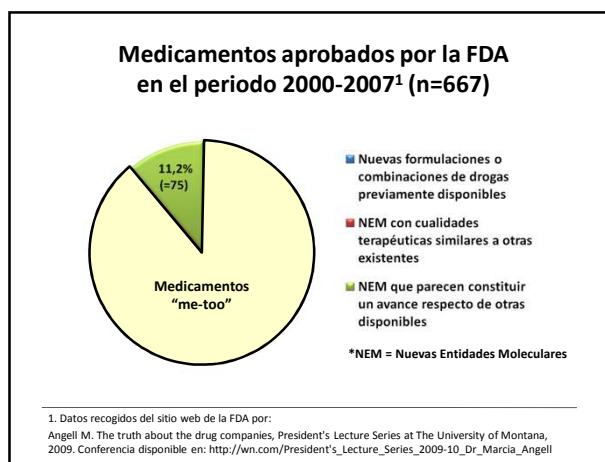
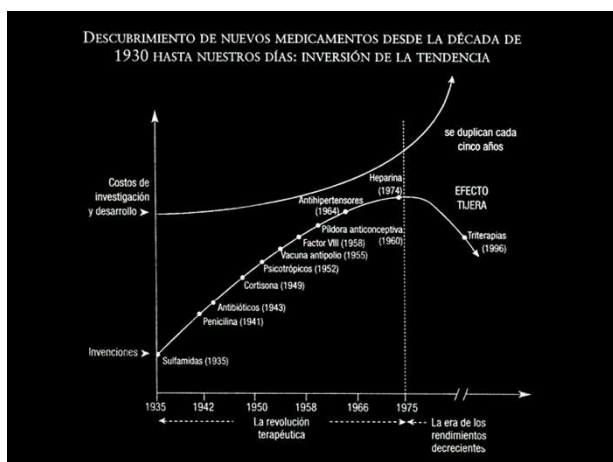
Johnson & Johnson NOVARTIS

Pfizer Abbott AstraZeneca

sanofi aventis gsk GlaxoSmithKline MERCK

Bayer Roche Lilly Bristol-Myers Squibb Company

MARCO HISTÓRICO: CRISIS DE INNOVACIÓN



MEDICAMENTOS "ME-TOO"



Alternativas o variaciones más o menos triviales de fármacos previamente disponibles, cuyo mercado está en general bien establecido, es expansible y resulta por tanto lo suficientemente atractivo para las grandes compañías como para decidirse a competir por un porcentaje.²

2. Médecins Sans Frontières. Putting Patients' Needs First: New Directions in Medical Innovation, Special Report, Geneva, 2008.

EJEMPLOS: IECA

Captopril	Perindopril
Enalapril	Quinapril
Benazepril	Ramipril
Cilazapril	Espirapril
Fosinopril	Trandolapril
Imidapril	
Lisinopril	
Moexipril	

EJEMPLOS: ISRS

Fluoxetina
Paroxetina
Sertralina
Citalopram
Fluvoxamina
Escitalopram

EJEMPLOS: IBP

Omeprazol
Lansoprazol
Esomeprazol
Pantoprazol
Rabeprazol
Dexlansoprazol

EJEMPLOS: ESTATINAS

Lovastatina
Atorvastatina
Rosuvastatina
Fluvastatina
Pitavastatina
Pravastatina
Simvastatina
Cerivastatina

EJEMPLOS: TRIPTANES

Sumatriptán
Rizatriptán
Naratriptán
Zolmitriptán
Eletriptán
Almotriptán
Frovatriptán
Avitriptán

PROBLEMA



Son **extremadamente escasos** los estudios bien diseñados que comparen drogas de un mismo grupo en dosis equivalentes, de modo que rara vez es posible tener claridad acerca de cuál constituye **realmente un avance** respecto de las anteriores.³

3. Angell M. Excess in the pharmaceutical industry. CMAJ. 2004 Dec 7;171(12):1451-3.

¿VENTAJAS?

- Diversidad de perfiles farmacocinéticos.
- Posibilidad de recurrir a una 2ª opción.
- Parece **dudoso**, sin embargo, que estas ventajas justifiquen la cantidad de alternativas disponibles.
- Típicamente, se trata de medicamentos usados en condiciones más o menos crónicas y de alta prevalencia (desde la partida candidatos a **blockbusters**).⁴

4. Angell M. Excess in the pharmaceutical industry. CMAJ. 2004 Dec 7;171(12):1451-3.

ISÓMEROS Y METABOLITOS

En algunos casos, el nuevo medicamento ni siquiera es una auténtica alternativa a otro ya existente, sino simplemente el **isómero activo** de una mezcla racémica previamente disponible, o el **metabolito activo** responsable de la acción de una droga más antigua.⁵



5. Smoke and mirror marketing (and other clever big pharma tricks). Worst Pills Best Pills Newsletter, May, 2010.

ISÓMEROS Y METABOLITOS⁵

Omeprazol	→	Esomeprazol
Cetirizina	→	Levocetirizina
Loratadina	→	Desloratadina
Citalopram	→	Escitalopram
Metilfenidato	→	Dexmetilfenidato
Zopiclona	→	Eszopiclona
Venlafaxina	→	Desvenlafaxina
Risperidona	→	Paliperidona

5. Smoke & mirror marketing (& other clever big pharma tricks). Worst Pills Best Pills Newsletter, May, 2010.

ISÓMEROS Y METABOLITOS



Con frecuencia, su entrada al mercado coincide con el vencimiento de la patente del fármaco precursor, y se acompaña de una agresiva campaña de marketing.⁶

6. Harris G. As a patent expires, drug firm lines up pricey alternative. Wall Street Journal 2002 Jun 6;Sect A:1.

ISÓMEROS Y METABOLITOS

Por regla general, no existe **evidencia convincente** que realmente demuestre que el nuevo producto es más efectivo, más seguro o mejor tolerado que el antiguo.^{7, 8}



7. Svensson S, Mansfield PR. Escitalopram: superior to citalopram or a chiral chimera? Psychother Psychosom. 2004 Jan-Feb;73(1):10-6.
8. Desvenlafaxine for depression. The Medical Letter on Drugs and Therapeutics, May 19, 2008.

10²⁸ comprimidos

Medicamento Me-Too

parece novedad

pero no es novedad

LO CURIOSO...

... son las altas tasas de prescripción de estos nuevos productos, fármacos cuyas supuestas ventajas sobre alternativas más antiguas –no protegidas por patente, y cuyos efectos a largo plazo están más claramente establecidos– resultan **cuando menos cuestionables**, tanto desde el punto de vista de la MBE como bajo el análisis de costo-efectividad.⁹

9. Angell M. Excess in the pharmaceutical industry. CMAJ. 2004 Dec 7;171(12):1451-3.

DOBLE PARADOJA

- 1) La industria farmacéutica invierte **cada vez más** en I+D, pero en términos de verdadera innovación rinde **cada vez menos**.^{10, 11}
- 2) A pesar de invertir cada vez más en I+D y de rendir **cada vez menos** en innovaciones relevantes, la industria farmacéutica sigue recaudando **cada vez más** utilidades, manteniéndose invariablemente entre las industrias más rentables del mundo.¹²

10. Taylor D. Fewer new drugs from the pharmaceutical industry. BMJ. 2003 Feb 22;326(7386):408-9.

11. The new drugs don't work for Big Pharma, report shows. The Guardian, June 28, 2010.

12. Global 500. <http://money.cnn.com/magazines/fortune/global500/2009/performers/industries/profits/>

¿CÓMO SE EXPLICA?



Requisito FDA:

Dos estudios fase 3 que demuestren que la droga, además de ser suficientemente segura, supera en eficacia a un placebo.¹³

13. <http://www.fda.gov>

¿CÓMO SE EXPLICA?

- En la evaluación para la aprobación *no se consideran:*
 - 1) La comparación de la nueva droga con otras disponibles.
 - 2) La cantidad de estudios que tuvieron que realizarse para completar la cuota de dos ensayos positivos.¹⁴



14. <http://www.fda.gov>

RESULTADO



Esto permite la eventualidad de que “el último” antiinflamatorio o “el último” hipoglucemiante, por ej., sean de hecho peores (i.e. menos efectivos y/o menos seguros) que otros ya “pasados de moda”, disponibles en versión genérica a una fracción del costo.¹⁵

15. Lenzer J. FDA is incapable of protecting US “against another Vioxx”. BMJ. 2004 Nov 27;329(7477):1253.

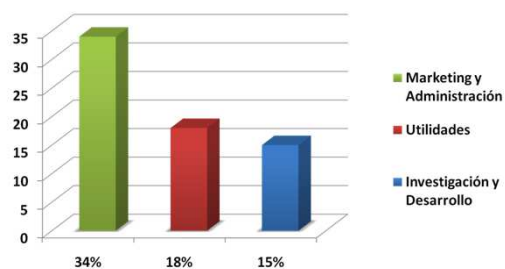
PERO ENTONCES...

¿Cómo es que la industria ha logrado convencer a los médicos para que prescriban generalizadamente estos dudosos avances, e infundir en ellos la creencia de que presentan amplias ventajas sobre sus predecesores?



MARKETING

Relación entre el gasto en M+A, la inversión en I+D y las utilidades, expresadas como porcentajes de los ingresos totales de las 10 compañías más grandes¹⁶



16. Angell M. The truth about the drug companies, President's Lecture Series at The University of Montana, 2009. Conferencia disponible en: http://wn.com/President's_Lecture_Series_2009-10_Dr_Marcia_Angell

PRINCIPALES CANALES DE MARKETING



- ✓ Lobby a nivel de los poderes legislativo y ejecutivo en países clave desde el punto de vista comercial y de regulación.¹⁷
- ✓ Manejo de la producción y presentación de la investigación.
- ✓ Canales de educación médica y puesta al día (congresos, etc.)

17. <http://www.opensecrets.org/lobby/top.php?indexType=i>

PRINCIPALES CANALES DE MARKETING



- ✓ Patrocinios a sociedades profesionales.
- ✓ Patrocinios a agrupaciones de pacientes.¹⁸
- ✓ Campaña de persuasión personalizada mediante la visita sistemática a los médicos por representantes de ventas.

18. Herxheimer A. Relationships between the pharmaceutical industry and patients' organizations. BMJ. 2003 May 31;326(7400):1208-10.

LA INVESTIGACIÓN Y SUS INTERESES

INVESTIGACIÓN ACADÉMICA¹⁹

Desde década del '80, las compañías patrocinadoras en general:²⁰

- Deciden el diseño de la investigación.
- Asumen la propiedad de los datos.
- Los analizan con sus propios estadísticos.
- Encargan los artículos a "escritores médicos" (*ghostwriting*).
- Revisan y editan los borradores, y deciden si deben o no ser enviados para publicarse y adónde.

19. Campbell EG et al. Institutional academic industry relationships. JAMA. 2007 Oct 17;298(15):1779-86.
20. Sisondo S. Ghost management: how much of the medical literature is shaped behind the scenes by the pharmaceutical industry? PLoS Med. 2007 Sep;4(9):e286.

CONFLICTOS DE INTERESES

Además, académicos que conducen los estudios²¹ pueden:

- Servir como **consultores** o **conferencistas** a las mismas compañías.
- Llegar a arreglos sobre patentes y **regalías**.
- Aceptar aparecer como **autores** de artículos en cuya preparación han tenido escasa o nula participación (*ghost authorship*).²²
- **Promover medicamentos** en simposios auspiciados.
- Permitirse aceptar toda clase de **obsequios**.

21. Henry D et al. Ties that bind: multiple relationships between clinical researchers and the pharmaceutical industry. Arch Intern Med. 2005 Nov 28;165(21):2493-6.
22. Göttsche PC et al. Ghost authorship in industry-initiated randomized trials. PLoS Med. 2007 Jan;4(1):e19.

INVESTIGACIÓN POR CONTRATO

- Por otro lado, gran parte de la investigación es llevada a cabo hoy en día por un importante rubro de empresas privadas conocidas como "organizaciones de investigación por contrato" (CRO's), que prestan servicios a las compañías farmacéuticas.



¿ES ESTE UN ESCENARIO DESEABLE?

- Para los críticos, tanto el **control de la industria farmacéutica sobre los estudios clínicos** como los **conflictos de intereses** en quienes los conducen resultan preocupantes, al igual que la creencia de que la sola revelación es medida suficiente para neutralizar los efectos de dichos conflictos de intereses.²³
- Peor aun, consta que la exigencia de revelación es recurrentemente incumplida.²⁴

23. Bola JR. Integrity and bias in academic psychiatry. Br J Psychiatry. 2003 Nov;183:464.

24. DeAngelis CD, Fontanarosa PB. Resolving unreported conflicts of interest. JAMA. 2009 Jul 8;302(2):198-9.

HECHOS

- ✓ Está demostrado que la investigación financiada por la industria farmacéutica tiende **sistemáticamente** a arribar a conclusiones favorables a la compañía patrocinadora.²⁵
- ✓ La mayor parte de los ensayos clínicos publicados en revistas médicas son financiados por la industria farmacéutica.²⁶
- ✓ La mayoría de los meta-análisis disponibles han sido elaborados sobre la base de material publicado.²⁶

25. Bekelman JE, Li Y, Gross CP. Scope and impact of financial conflicts of interest in biomedical research: a systematic review. JAMA. 2003 Jan 22-29;289(4):454-65.

26. Smith R. Medical journals are an extension of the marketing arm of pharmaceutical companies. PLoS Med. 2005 May;2(5):e138.

CORRUPCIÓN DE LA EVIDENCIA

- ✓ Diversos analistas han llamado la atención sobre el grave efecto de **distorsión** que esto tiene sobre el cuerpo de conocimiento que rige y orienta actualmente la práctica clínica.^{27, 28}
- ✓ Al respecto, al menos tres formas de sesgo han sido ampliamente reconocidas.^{27, 28}

27. V Montori, GH Guyatt. Corruption of the evidence as threat and opportunity for evidence-based medicine. Harvard Health Policy Rev. 2007 Spring; vol 8 n°1:145-55

28. Perlis RH, Perlis CS, Wu Y, Hwang C, Joseph M, Nierenberg AA. Industry sponsorship and financial conflict of interest in the reporting of clinical trials in psychiatry. Am J Psychiatry. 2005 Oct;162(10):1957-60.

SESGOS



1) Publicación selectiva:

Los estudios positivos tienen una probabilidad significativamente mayor de ser publicados –incluso en forma redundante– que los negativos (“cherry picking”).²⁹

29. Rising K, Bacchetti P, Bero L. Reporting bias in drug trials submitted to the Food and Drug Administration: review of publication and presentation. PLoS Med. 2008 Nov 25;5(11):e217.

SESGOS



2) Reporte selectivo:

Se escogen los resultados más favorables del estudio a publicar para ser incluidos en el artículo correspondiente, omitiendo o “maquillando” aquellos que resultan menos convenientes.³⁰

30. Rising K, Bacchetti P, Bero L. Reporting bias in drug trials submitted to the Food and Drug Administration: review of publication and presentation. PLoS Med. 2008 Nov 25;5(11):e217.

SESGOS



3) Sesgos en el diseño de la investigación, que incluyen los diversos métodos utilizados para obtener en los ensayos clínicos los resultados deseados.³¹

31. Smith R. Medical journals are an extension of the marketing arm of pharmaceutical companies. PLoS Med. 2005 May;2(5):e138.

SESGOS DE DISEÑO

- Si bien se ha demostrado que las compañías farmacéuticas tienden a obtener los resultados que desean, no lo hacen a través de la falsificación de datos.
- La metodología de sus ensayos ha mostrado ser en general de calidad semejante (o superior) a la de la mayoría de los estudios independientes.³²
- El modo más simple (si bien no el único) como pueden inclinar la balanza a su favor, es planteando como punto de partida para sus ensayos clínicos **las preguntas "correctas"**³³

32. Lexchin J, Bero LA, Djulbergovic B, Clark O. Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: systematic review. *BMJ*. 2003;326:1167-1170.

33. Smith R. Medical journals are an extension of the marketing arm of pharmaceutical companies. *PLoS Med*. 2005 May;2(5):e138.

EJEMPLOS TÍPICOS³⁴

- Comparación con un tratamiento obviamente inferior.
- Comparación con un fármaco competidor en dosis insuficiente o administrado en forma inadecuada (de modo que resulte menos eficaz).



34. Smith R. Medical journals are an extension of the marketing arm of pharmaceutical companies. *PLoS Med*. 2005 May;2(5):e138.

EJEMPLOS TÍPICOS³⁵



- Comparación con un fármaco competidor en dosis demasiado altas (de modo que resulte menos seguro o peor tolerado).
- Comparación con un medicamento de eficacia probada en estudios demasiado pequeños como para encontrar diferencias.

35. Smith R. Medical journals are an extension of the marketing arm of pharmaceutical companies. *PLoS Med*. 2005 May;2(5):e138.

EJEMPLOS TÍPICOS³⁴

- Detención prematura del ensayo al momento de aparecer beneficio.
- Utilización de criterios de valoración compuestos (*composite endpoints*).
- Estudios de corta duración, en los que no se hacen visibles los riesgos del uso en el largo plazo.



34. Smith R. Medical journals are an extension of the marketing arm of pharmaceutical companies. *PLoS Med*. 2005 May;2(5):e138.

EJEMPLOS TÍPICOS

- Estudios que comparan con placebo un fármaco con efectos adversos ostensibles tienden a realzar su eficacia, por la ruptura del ciego en pacientes y evaluadores. Esto es especialmente relevante en cuadros con alta respuesta a placebo.³⁶
- Por ejemplo, la imipramina muestra escasa o nula ventaja sobre el placebo en depresión mayor cuando en vez de una píldora inerte se usa atropina como "placebo activo", que emula parte de los efectos anticolinérgicos del antidepresivo.³⁷

36. Rabkin JG et al. How blind is blind? Assessment of patient and doctor medication guesses in a placebo-controlled trial of imipramine and phenelzine. *Psychiatry Res*. 1986 Sep;19(1):75-86.

37. Moncrieff J et al. Active placebos versus antidepressants for depression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(1):CD003012.

PUBLICACIÓN Y REPORTE SELECTIVOS

PUBLICACIÓN Y REPORTE SELECTIVOS

- En los países desarrollados las compañías están obligadas a enviar todos los ensayos clínicos a su agencia reguladora, **pero no tienen ninguna obligación de publicarlos.**
- De hecho, cuando se trata de resultados desfavorables, la evidencia indica que rara vez lo hacen.



THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

SPECIAL ARTICLE

Selective Publication of Antidepressant Trials and Its Influence on Apparent Efficacy

Erick H. Turner, M.D., Annette M. Matthews, M.D., Effigia Linardatos, B.S., Robert A. Tell, L.C.S.W., and Robert Rosenthal, Ph.D.

ABSTRACT

2008

From the Departments of Psychiatry (E.H.T., A.M.M.) and Pharmacology (E.H.T.), Oregon Health and Science University; and the Behavioral Health and Neuroscience Division, Portland Veterans Affairs Medical Center (E.H.T., A.M.M., R.A.T.) — both in Portland, OR; the Department of Psychology, Kent State University, Kent, OH (E.L.); the Department of Psychology, University of California—Riverside, Riverside (B.S.); and Harvard University, Cambridge, MA (R.R.). Address reprint requests to Dr. Turner at Portland VA Medical Center, PSMHDC, 3710 SW US Veterans Hospital Rd., Portland, OR 97239, or at turner@ohsu.edu.

BACKGROUND

Evidence-based medicine is valuable to the extent that the evidence base is complete and unbiased. Selective publication of clinical trials — and the outcomes within those trials — can lead to unrealistic estimates of drug effectiveness and alter the apparent risk-benefit ratio.

METHODS

We obtained reviews from the Food and Drug Administration (FDA) for studies of 12 antidepressant agents involving 12,564 patients. We conducted a systematic literature search to identify matching publications. For trials that were reported in the literature, we compared the published outcomes with the FDA outcomes. We also compared the effect size derived from the published reports with the effect size derived from the entire FDA data set.

RESULTADOS

Según la literatura disponible, el 94% de los ensayos realizados con 12 antidepresivos en depresión mayor (1987-2004) resultó positivo.



RESULTADOS

Cuando en el análisis se incluyeron los estudios no publicados, la cifra descendió a un 51%.



Prevention & Treatment

Prevention & Treatment, Volume 5, Article 23, posted July 15, 2002
Copyright 2002 by the American Psychological Association

The Emperor's New Drugs: An Analysis of Antidepressant Medication Data Submitted to the U.S. Food and Drug Administration

Irving Kirsch
University of Connecticut

Thomas J. Moore
The George Washington University School of Public Health and Health Services

Alan Scoboria and Sarah S. Nicholls
University of Connecticut

META-ANÁLISIS

Se examinó la **totalidad** de los estudios (**publicados y no publicados**) enviados a la FDA para la aprobación de los seis antidepresivos más usados entonces para el tratamiento de la depresión mayor:

- | | |
|--------------|---------------|
| - Fluoxetina | - Citalopram |
| - Paroxetina | - Venlafaxina |
| - Sertralina | - Nefazodona |

RESULTADOS

- La diferencia de efecto entre antidepresivo y placebo fue en promedio de **1,8 puntos** en la escala de Hamilton (de 51 puntos), sin diferencias significativas entre las drogas evaluadas ni entre las dosis utilizadas.
- Según los estándares del National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) del Reino Unido, este efecto farmacológico es **clínicamente no significativo**.

“El problema mayor es cómo vamos a enfrentar al mundo exterior cuando empiecen a criticarnos por suprimir datos.”

Gerente de Publicaciones de AstraZeneca
Correo interno (06/12/99)⁴³

43. Spielmans G, Parry P. From evidence-based medicine to marketing-based medicine: Evidence from internal industry documents. Bioethical Inquiry. 2010;7:13-29.

SESGO CONFIRMATORIO

El que fuerza los resultados en el sentido que se desea:

- ✓ La búsqueda sistemática de *outcomes* que cumplan con las expectativas de eficacia, una vez que los *outcomes* del protocolo original han resultado negativos.
- ✓ El planteamiento de nuevas y sucesivas hipótesis una vez obtenidos los resultados de un estudio (análisis *post-hoc*).⁵⁰
- ✓ La conducción de múltiples análisis de subgrupos en busca del más favorable.⁵¹

50. Kerr NL. HARKing: hypothesizing after the results are known. Pers Soc Psychol Rev. 1998;2(3):196-217.

51. Smith R. Medical journals are an extension of the marketing arm of pharmaceutical companies. PLoS Med. 2005 May;2(5):e138.

TORTURA DE DATOS



“Torture sus datos por el tiempo suficiente, y acabarán diciéndole todo lo que quiere escuchar.”

En las publicaciones resultantes, prácticas de “tortura” pueden resultar imperceptibles.⁵²

52. Mills JL. Data torturing. N Engl J Med. 1993 Oct 14;329(16):1196-9.

RESULTADO

La no publicación y minimización de los resultados negativos y la publicación múltiple y exageración de los resultados positivos, generan una grave **distorsión en la imagen de la relación riesgo/beneficio de un medicamento**, y contribuyen de tal modo a la sobreprescripción de tratamientos **menos efectivos y más riesgosos** de lo que los clínicos suponen.

AMPLIACIÓN DE MERCADOS

AMPLIACIÓN DE MERCADOS^{53, 54}

- **Ampliación de indicaciones**, mediante la búsqueda de nuevas aprobaciones y la promoción de usos no aprobados (*off-label*).
- **Ampliación de enfermedades**, mediante la relajación de criterios diagnósticos y la anexión de nuevas poblaciones en el caso de patologías conocidas; y mediante la promoción de nuevos síndromes en el repertorio diagnóstico de los clínicos.
- Promoción de **tratamientos más prolongados y en dosis mayores** a las probadas en ensayos controlados.

53. Petersen M. Our daily meds: How the pharmaceutical companies transformed themselves into slick marketing machines and hooked the nation on prescription drugs, New York, Sarah Crichton Books, 2008.
54. Angell M. La verdad acerca de la industria farmacéutica, Bogotá, Grupo Editorial Norma, 2006.

PROMOCIÓN DE USOS NO APROBADOS

PROMOCIÓN DE USOS NO APROBADOS

- Si bien los médicos pueden usar fármacos en indicaciones para las cuales no están aprobados (decisión cuyos riesgos y responsabilidad legal asumen individualmente), muchos países prohíben a las compañías farmacéuticas la promoción de dichos usos, buscando evitar el **efecto engañoso de recomendaciones no respaldadas por evidencia** y prevenir la **sobreprescripción** y la **elevación de los costos** de los tratamientos. Pese a esto, la promoción de usos off-label es práctica universal.^{55, 56}

55. Petersen M. Our daily meds: How the pharmaceutical companies transformed themselves into slick marketing machines and hooked the nation on prescription drugs, New York, Sarah Crichton Books, 2008.
56. Angell M. La verdad acerca de la industria farmacéutica, Bogotá, Grupo Editorial Norma, 2006.

“EL SÍNDROME GABAPENTINA”



- ✓ Migraña
- ✓ Dolor crónico
- ✓ Neuropatía diabética
- ✓ Fibromialgia
- ✓ Esclerosis lateral amiotrófica
- ✓ Trastorno bipolar
- ✓ Esquizofrenia
- ✓ Ansiedad
- ✓ Déficit atencional
- ✓ Problemas conductuales
- ✓ Síndrome de piernas inquietas, etc.

PROMOCIÓN DE USOS NO APROBADOS

- Táctica frecuente de promoción es la publicación de estudios “preliminares” con resultados “prometedores”, realizados con un número pequeño de pacientes y sin grupo control.⁵⁷
- Estos son divulgados en la forma de reimpresiones a repartir y en conferencias de “líderes de opinión”, quienes frecuentemente recomendarán usar la droga en dosis más altas y por periodos más prolongados que los probados en ensayos controlados.⁵⁸

57. Angell M. La verdad acerca de la industria farmacéutica, Bogotá, Grupo Editorial Norma, 2006.
58. Moynihan R. Key opinion leaders: independent experts or drug representatives in disguise? BMJ. 2008 Jun 21;336(7658):1402-3.

USOS “OFF-LABEL”



Si bien la historia muestra casos de importantes y efectivos tratamientos que fueron inicialmente *off-label* (como el tratamiento antibiótico de la úlcera péptica), las tasas de prescripción sugieren que en este punto, y **especialmente cuando se trata de novedades**, el entusiasmo de los clínicos excede en mucho su cautela.

USOS “OFF-LABEL”

Casos como el de la gabapentina y otros obligan a preguntarse qué es lo que está en juego cuando se incita a los médicos a “hacerse su propia experiencia”, y qué lugar ocupa una recomendación de este tipo en los tiempos de la Medicina Basada en Evidencia.



UTILIZACIÓN DE “LÍDERES DE OPINIÓN”



El arte de separar el mensaje del emisor interesado para ponerlo en boca de un tercero aparentemente desinteresado es una práctica de relaciones públicas conocida como “third party technique”.^{59, 60}

Portada del BMJ, Junio 2008

59. Burton B, Rowell A. Unhealthy spin. BMJ. 2003 May 31;326(7400):1205-7.

60. Moynihan R. Key opinion leaders: independent experts or drug representatives in disguise? BMJ. 2008 Jun 21;336(7658):1402-3.

LOS “PANELES DE EXPERTOS”

- Juegan un rol determinante en la definición de las patologías y las recomendaciones de tratamientos (guías clínicas).
- Conflictos de intereses entre sus miembros han probado ser altamente prevalentes y muchas veces no declarados.⁶¹
- **Ejemplo 1:** En el panel de expertos del *National Institute of Health* americano que recomendó en 2004 disminuir los niveles aceptables de colesterol LDL, ocho de sus nueve miembros tenían vínculos financieros con compañías productoras de estatinas.⁶²

61. Neuman J et al. Prevalence of financial conflicts of interest among panel members producing clinical practice guidelines in Canada and United States: cross sectional study. BMJ. 2011 Oct 11;343:d5621.

62. The National Institutes of Health: Public servant or private marketer? Los Angeles Times, December 22, 2004.

- **Ejemplo 2:** En enero de 2004, panel del *American College of Neuropsychopharmacology* recomendó el uso los ISRS como fármacos seguros, efectivos y bien tolerados en niños con depresión.
- Diez días después, comisión de la FDA evaluó la evidencia y concluyó que en 13 de los 15 ensayos realizados el antidepresivo no había mostrado superioridad sobre el placebo, y sí había mostrado un riesgo significativo de síndrome de activación.⁶³
- Los datos duros estaban en franca contradicción con una abundante y sugerente literatura a favor de dicha indicación.

63. Healy D. Manufacturing consensus. Cult Med Psychiatry. 2006 Jun;30(2):135-56.

VISITAS Y OBSEQUIOS

LA “VISITA MÉDICA”

En ella, además de recomendaciones, los médicos reciben:

- Muestras de medicamentos, folletos con información seleccionada, accesorios de escritorio y otros obsequios menores.
- Ejemplares de revistas, libros de texto, artículos a pedido.
- Invitaciones a conferencias con cena incluida.
- Invitaciones a congresos en ciudades turísticas dentro o fuera del país (con inscripción, pasajes y/o estadía pagados, según el caso).
- Medicamentos para uso personal o familiar.
- Refrigerios, etc.

LA “VISITA MÉDICA”

- Tradicionalmente, visitantes han sido para los médicos la principal y primera fuente de información acerca de los nuevos fármacos.
- Esto a pesar de que su trabajo no es proporcionar a los clínicos información fidedigna e imparcial –como la que requieren–, sino aumentar las ventas de sus productos.⁶⁸
- Tanto su efectividad para alterar los hábitos de prescripción⁶⁹ como la inexactitud de sus afirmaciones⁷⁰ han sido probadas.

68. Lexchin J. What information do physicians receive from pharmaceutical representatives? Can Fam Physician. 1997 May;43:941-5.

69. Wazana A. Physicians and the pharmaceutical industry: is a gift ever just a gift? JAMA. 2000 Jan 19;283(3):373-80.

70. Ziegler MG et al. The accuracy of drug information from pharmaceutical sales representatives. JAMA. 1995 Apr 26;273(16):1296-8.

LA “VISITA MÉDICA”

- Pese al propósito y efecto evidentemente persuasivos de la visita médica, la mayoría de los clínicos muestra ante ella una *actitud permisiva*.
- Esta parece ligada a una aparente *“ilusión de invulnerabilidad”*.⁷¹
- La mayoría de los médicos cree que los obsequios de la industria farmacéutica influyen sobre las recetas de la generalidad de sus colegas, pero no sobre las propias.^{72, 73}

71. Sagarin BJ, Cialdini RB, Rice WE, Serna SB. Dispelling the illusion of invulnerability: the motivations and mechanisms of resistance to persuasion. J Pers Soc Psychol. 2002;37:217-9.

72. Brett A et al. Are gifts from pharmaceutical companies ethically problematic? Arch Int Med 2003;163:2213

73. Castresana L et al. Actitud de los médicos frente a las prácticas de promoción de la industria farmacéutica. Medicina (Buenos Aires). 2005;65:247-251.

LA “VISITA MÉDICA”

- Es un hecho probado que los seres humanos poseemos una natural inclinación a corresponder y retribuir a quienes tienen con nosotros gestos de generosidad, por pequeños que estos sean (tan pequeños como un lápiz, un tazón o un halago).⁷⁴
- La *reciprocidad* es una tendencia instintiva de nuestra especie, y opera incluso cuando reconocemos el interés o la deshonestidad del gesto recibido.⁷⁵⁻⁷⁷

74. Katz D, Caplan AL, Merz JF. All gifts large and small: toward an understanding of the ethics of pharmaceutical industry gift-giving. Am J Bioeth. 2010 Oct;10(10):11-7.

75. De Waal F. El mono que llevamos dentro. Tusquets. Barcelona, 2007

76. McFadden DW, Calvario E, Graves C. The devil is in the details: the pharmaceutical industry's use of gifts to physicians as marketing strategy. J Surg Res. 2007 Jun 1;140(1):1-5.

77. Chan E, Sengupta J. Insincere flattery actually works: a dual attitudes perspective. Journal of Marketing Research, vol. XLVII (Feb. 2010), 122-133.

LA “VISITA MÉDICA”

- Cuando un médico recibe un obsequio de un visitador, se activa un *sentimiento de deuda* (consciente o inconsciente) en su relación con él, instalándose *ipso facto* un *conflicto de interés* cuyo efecto más probable es la *distorsión del juicio clínico* en favor del visitador y sus marcas. Este justamente *es el propósito del obsequio*.^{78, 79}
- La sola asistencia a un evento auspiciado tiene un impacto perdurable sobre las conductas de prescripción.⁸⁰

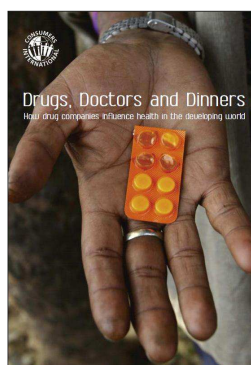
78. McFadden DW, Calvario E, Graves C. The devil is in the details: the pharmaceutical industry's use of gifts to physicians as marketing strategy. J Surg Res. 2007 Jun 1;140(1):1-5.

79. Steinman MA, Shlipak MG, McPhee SJ. Of principles and pens: attitudes and practices of medicine housestaff toward pharmaceutical industry promotions. Am J Med. 2001 May;110(7):551-7.

80. Orlowski JP, Wateska L. The effects of pharmaceutical firm enticements on physician prescribing patterns. There's no such thing as a free lunch. Chest. 1992 Jul;102(1):270-3.



“Food, Flattery & Friendship”
Portada del BMJ, Octubre 2004



The 3 C's:
Convince if possible,
Confuse if necessary,
Corrupt if nothing else works.

OPEN ACCESS freely available online
Policy Forum

PLOS MEDICINE

Following the Script: How Drug Reps Make Friends and Influence Doctors

Adriane Fugh-Berman, Shahram Ahari

April 2007 | Volume 4 | Issue 4 | e150

Categorías de médicos:

- 1) Amigable y abierto
- 2) Distante y escéptico
- 3) Mercenario
- 4) Gran prescriptor
- 5) Prefiere producto de la competencia
- 6) Condescendiente
- 7) Difícil de ver
- 8) Líder de opinión

EFFECTOS DE LA VISITA MÉDICA^{81, 82}

- Una mayor disposición a recetar nuevos medicamentos.
- Una mayor disposición a prescribir un fármaco que no está clínicamente indicado cuando un paciente lo solicita.
- Una mayor insatisfacción en consultas en las que se proporciona sólo consejo (y no recetas).
- Una mayor receptividad frente a la publicidad y la literatura promocional.
- Una tendencia a indicar tratamientos más caros, aun cuando ofrezcan mínimas o nulas ventajas sobre otros más baratos.
- Una mayor disposición a solicitar que se incorporen al arsenal de un hospital fármacos de las compañías respectivas.

81. Watkins C, Moore L, Harvey J, Carthy P, Robinson E, Brawn R. Characteristics of general practitioners who frequently see drug industry representatives: national cross sectional study. *BMJ*. 2003 May 31;326(7400):1178-9.

82. Spurling GK et al. Information from pharmaceutical companies and the quality, quantity, and cost of physicians' prescribing: a systematic review. *PLoS Med*. 2010 Oct 19;7(10):e1000352.

EFFECTOS DE LA VISITA MÉDICA



Mediante el establecimiento de un "vínculo" entre el médico y el representante, y la entrega de información sesgada e incentivos a la prescripción, la **visita médica fomenta la prescripción irracional.**

EFFECTOS DE LA VISITA MÉDICA

- Los médicos que dejan de recibir visitantes y asumen la responsabilidad de mantenerse informados a través de canales apropiados no sólo mejoran la calidad de sus prescripciones, sino que además reducen su carga de trabajo y mejoran su puntualidad, todo ello en beneficio de sus pacientes.⁸⁵
- Conviene recordar que son estos últimos quienes asumen finalmente **los costos del marketing farmacéutico**, incluidas las visitas, los obsequios y los auspicios con que las compañías se ganan las preferencias y la buena voluntad de los médicos.

85. Griffith D. Reasons for not seeing drug representatives. *BMJ*. 1999 Jul 10;319(7202):69-70.

NECESIDAD DE UN CAMBIO

- El mundo médico parece haberse acostumbrado a la idea de que prácticamente todas sus fuentes de información e instancias de desarrollo profesional deben (y pueden legítimamente) tener el patrocinio de la industria farmacéutica.⁸⁶⁻⁹¹
- Ha desestimado así la evidente **deformación del conocimiento adquirido** y el probado efecto que los **conflictos de interés** emanados tienen sobre las **conductas de prescripción** y sobre la **confiabilidad** de la profesión médica a ojos de la comunidad.⁸⁶⁻⁹¹

86. DeAngelis CD, Fontanarosa PB. Impugning the integrity of medical science: the adverse effects of industry influence. *JAMA*. 2008 Apr 16;299(15):1833-5.

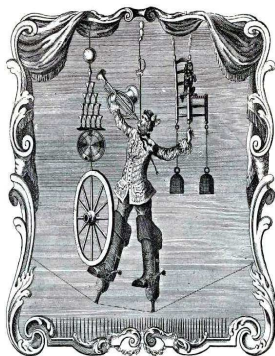
87. Campbell E. Doctors and drug companies – Scrutinizing influential relationships. *N Engl J Med*. 2007; 357:1796-1797.

88. Steinbrook R. Physician-industry relations – Will fewer gifts make a difference? *N Engl J Med*. 2009; 360:557-559.

89. Abbasi K, Smith R. No more free lunches. *BMJ*. 2003 May 31;326(7400):1155-6.

90. Ferner RE. The influence of big pharma. *BMJ*. 2005 Apr 16;330(7496):855-6.

91. Henry D. Doctors and drug companies: still cozy after all these years. *PLoS Med*. 2010 Nov 2;7(11):e1000359.



Una y otra vez las soluciones propuestas por las instituciones gremiales han apuntado en la misma dirección: la búsqueda o presunción de un **ilusorio punto de equilibrio** donde nuestra profesión pueda seguir siendo “subsidiada” por dineros y obsequios farmacéuticos y –al mismo tiempo– los médicos conserven la debida independencia e imparcialidad del juicio clínico.

Premisa subyacente: “Sin los auspicios de la industria no podríamos hacer congresos, financiar nuestras publicaciones, mantenernos al día, etc.”

Por décadas el gremio médico ha tenido esta idea por cierta, sin jamás haberla sometido seriamente a prueba ni haberse detenido a evaluar de manera realista y honesta sus graves implicancias éticas y los posibles cursos de acción alternativos.



Marcia Angell, editora del NEJM por más de 20 años, propone una completa depuración de las fuentes de educación médica y defiende la implementación de vigorosas políticas de restricción al **marketing farmacéutico** en los centros clínicos de formación.^{92, 93}

92. Angell M. La verdad acerca de la industria farmacéutica, Bogotá, Grupo Editorial Norma, 2006.
93. Angell M. The truth about the drug companies, President's Lecture Series at The University of Montana, 2009. Conferencia disponible en: http://wn.com/President's_Lecture_Series_2009-10_Dr_Marcia_Angell

NECESIDAD DE UN CAMBIO

- ✓ Los médicos que se dejan “educar” por la industria aprenden a ejercer una medicina excesivamente orientada hacia la medicación, y se convencen –sin evidencia suficiente– de que los nuevos medicamentos son mejores que los antiguos, y de que pueden usarse en una cantidad de indicaciones en las cuales no han demostrado realmente su eficacia.^{92, 93}

92. Angell M. La verdad acerca de la industria farmacéutica, Bogotá, Grupo Editorial Norma, 2006.
93. Angell M. The truth about the drug companies, President's Lecture Series at The University of Montana, 2009. Conferencia disponible en: http://wn.com/President's_Lecture_Series_2009-10_Dr_Marcia_Angell

NECESIDAD DE UN CAMBIO

- ✓ En la misma línea, múltiples agrupaciones e iniciativas abogan actualmente por un distanciamiento radical y definitivo entre los clínicos y la promoción farmacéutica, y ofrecen fuentes de información independiente a los médicos interesados.



NECESIDAD DE UN CAMBIO

- ✓ Un estudio reciente¹⁰² muestra que *cada vez son más los clínicos que optan por no mantener relación alguna con la industria.*
- ✓ Esto podría estar dando cuenta de un lento viraje hacia un nuevo estado de cosas, impulsado por quienes consideran que las soluciones intermedias (como la determinación de qué tipo de regalos son aceptables, o la proposición de códigos de ética moderados y no vinculantes) son necesariamente insuficientes en un problema de esta gravedad.

102. Campbell EG et al. Physician professionalism and changes in physician-industry relationships from 2004 to 2009. Arch Intern Med. 2010 Nov 8;170(20):1820-6.

- ✓ Desde esta óptica, cuando se trata de la independencia e imparcialidad del juicio clínico, los médicos debiesen regirse por principios análogos a las que rigen universalmente la preparación y protección del campo quirúrgico.
- ✓ La noción de *asepsia* remite a protocolos y medidas estrictas, claramente establecidas e independientes del criterio personal del cirujano de turno.
- ✓ También la receta médica (capaz de curar y de dañar, como un bisturí) debiese estar –de manera disciplinada, segura y confiable– *tan libre de contaminación como sea posible.*¹⁰³

103. Santa Cruz P. La industria farmacéutica y su influencia en la práctica clínica. Rev GPU 2011; 7; 1: 92-102.

GRACIAS

www.medicossinmarca.cl

 [@MedicosSinMarca](https://twitter.com/MedicosSinMarca)