

PETER C. GØTZSCHE



Mejor libro  
del año\*  
*British  
Medical  
Association*

# MEDICAMENTOS QUE MATAN Y CRIMEN ORGANIZADO

CÓMO LAS GRANDES FARMACÉUTICAS  
HAN CORROMPIDO EL SISTEMA DE SALUD

«Lean este libro. [...] Se lo recomiendo».

Joan-Ramon Laporte

\*En la categoría de Bases de la Medicina



los libros del lince

4.<sup>a</sup>  
edición

# **Medicamentos que matan y crimen organizado**

**Sin fronteras**

PETER C. GOTZSCHE

# **MEDICAMENTOS QUE MATAN Y CRIMEN ORGANIZADO**

Cómo las grandes farmacéuticas  
han corrompido el sistema de salud

Traducción de  
Pau Gros Calsina  
**los libros del lince**

Imagen y diseño de cubierta e interiores: DGB (Diseño Gráfico Barcelona)

Primera edición: agosto de 2014

Segunda edición: noviembre de 2014

Tercera edición: enero de 2015

Cuarta edición: abril de 2015

Edición a cargo de Ana Domínguez Rama

Corrección de pruebas: M.<sup>a</sup> Jesús Rodríguez

Título original: *Deadly Medicines and Organised Crime: How big pharma has corrupted healthcare*

© Peter C. Gotzsche, 2014

© de la traducción: Pau Gros Calsina, 2014

© de esta edición: Los libros del lince, s. l., 2014

Av. Gran Vía de les Corts Catalanes 702, pral. 1.<sup>a</sup>

08010 Barcelona

[www.librosdellince.com](http://www.librosdellince.com)

[info@librosdellince.com](mailto:info@librosdellince.com)

Facebook: [www.facebook.com/libros.dellince](https://www.facebook.com/libros.dellince)

Twitter: @librosdellince

ISBN: 978-84-15070-45-0

IBIC: MMG; MQP; MBDC; MBGR1

Depósito legal: B. 15712-2014

Todos los derechos reservados. Ninguna parte de esta publicación, incluido el diseño de la cubierta, puede ser reproducida, almacenada o transmitida en manera alguna ni por ningún medio sin permiso previo del editor. La infracción de los derechos mencionados puede ser constitutiva de delito contra la propiedad intelectual (art. 270 y ss. del Código Penal).

## ÍNDICE

<i>Presentación a la edición en lengua española,</i> Joan-Ramon Laporte	11
<i>Presentación,</i> Richard Smith	15
<i>Presentación:</i> Furia basada en pruebas, Drummond Rennie	21
1. INTRODUCCIÓN	25
2. CONFESIONES DE UN INFILTRADO	31
Las muertes por asma se debían a los inhaladores para el asma	40
Marketing e investigación bajo sospecha	43
3. CRIMEN ORGANIZADO: EL MODELO DE NEGOCIO DE LAS GRANDES FARMACÉUTICAS	55
Hoffman-La Roche, el mayor <i>camello</i> farmacéutico	58
El Salón de la vergüenza de la industria farmacéutica	60
Los delitos se repiten	70
Crimen organizado	78
4. MUY POCOS PACIENTES MEJORAN POR TOMAR LOS FÁRMACOS QUE SE LES RECETAN	83
5. ENSAYOS CLÍNICOS: VULNERACIÓN DEL CONTRATO SOCIAL CON LOS PACIENTES	95
6. CONFLICTOS DE INTERESES EN LAS REVISTAS MÉDICAS	113
7. EL PODER CORRUPTOR DEL DINERO FÁCIL	121

8. ¿QUÉ HACEN LOS MILES DE MÉDICOS QUE ESTÁN EN NÓMINA DE LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA?	127
Ensayos promocionales	129
Contrate al líder de opinión más influyente para «asesoramiento»	132
Contrate al líder de opinión más influyente para «formación»	135
9. UNA VENTA AGRESIVA	145
Los ensayos clínicos son marketing camuflado	145
Escritores fantasma	148
La máquina del marketing	151
Venta agresiva <i>ad nauseam</i>	157
Fármacos sumamente caros	160
Excesos en la hipertensión arterial	163
Las asociaciones de enfermos	165
NovoSeven para los soldados heridos	166
10. LA IMPOTENTE REGULACIÓN FARMACÉUTICA	169
Los conflictos de intereses de las agencias del medicamento	171
La corrupción en las agencias estatales del medicamento	175
La insoportable levedad de los políticos	180
La confianza es la base de la regulación farmacéutica	189
Pruebas inadecuadas para los nuevos fármacos	194
Demasiadas advertencias y demasiados fármacos	202
11. ACCESO PÚBLICO A LOS DATOS EN LAS AGENCIAS DEL MEDICAMENTO	211
Nuestra experiencia con la Agencia Europea del Medicamento en 2010	213
El acceso a los datos en otras agencias del medicamento	218
La letalidad de las pastillas adelgazantes	221
12. NEURONTIN, UN FÁRMACO ANTIEPILÉPTICO PARA TODO	231
13. MERCK, DONDE LOS PACIENTES MUEREN PRIMERO	237
14. UN ENSAYO FRAUDULENTO SOBRE EL CELECOXIB Y OTRAS MENTIRAS	249
El marketing es nocivo	256

15. TRUEQUE DE FÁRMACOS BARATOS POR OTROS MÁS CAROS EN EL MISMO PACIENTE	259
Novo Nordisk aboga por la insulina cara para los pacientes	259
AstraZeneca cambia a un omeprazol de imitación más caro	261
16. LOS NIVELES DE GLUCOSA EN SANGRE ERAN CORRECTOS, PERO LOS PACIENTES MURIERON	265
Novo Nordisk interfiere en una publicación académica	282
17. LA PSIQUIATRÍA, EL PARAÍSO DE LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA	285
¿Es que estamos todos locos?	285
Los psiquiatras como <i>camellos</i>	295
El falso desequilibrio químico	297
El cribado para detectar trastornos psiquiátricos	300
Las píldoras de la infelicidad	301
Prozac, el espantoso fármaco de Eli Lilly que se convirtió en un éxito de taquilla	303
El ejercicio físico es una buena solución	310
Más mentiras sobre las pastillas de la felicidad	312
18. EMPUJAR A LOS NIÑOS AL SUICIDIO CON PÍLDORAS DE LA FELICIDAD	319
El ensayo 329 de Glaxo	319
Ocultación de suicidios y de intentos de suicidio en los ensayos clínicos	324
Lundbeck y su perpetua renovación de citalopram	329
Fármacos antipsicóticos	337
Zyprexa, otro espantoso fármaco de Eli Lilly convertido en un éxito de ventas	339
Psicofármacos: resultado final	342
19. INTIMIDACIÓN, AMENAZAS Y VIOLENCIA PARA PROTEGER LAS VENTAS	345
20. REFUTACIÓN DE LOS MITOS DE LA INDUSTRIA	363
21. EL FALLO GENERAL DEL SISTEMA PIDE A GRITOS UNA REVOLUCIÓN	377
Nuestros fármacos nos matan	377

¿Cuántos medicamentos nos hacen falta realmente?	
¿Y a qué precio?	382
El ánimo de lucro es un modelo equivocado	384
Ensayos clínicos	386
Agencias de regulación de fármacos	391
Comités examinadores de guías clínicas y de listas de medicamentos	399
Marketing farmacéutico	402
Los médicos y sus asociaciones	405
Los enfermos y sus asociaciones	410
Las revistas especializadas	414
Los periodistas	416
22. QUIEN RÍE EL ÚLTIMO RÍE MEJOR	419
El dinero no huele mal	423
Enfermedades inventadas	426
<i>Anexos</i>	435
<i>Notas</i>	445
<i>Índice onomástico y de materias</i>	495

## PRESENTACIÓN A LA EDICIÓN EN LENGUA ESPAÑOLA

Que no te compren por menos de nada, que no te vendan amor sin espinas, que no te duerman con cuentos de hadas, que no te cierren el bar de la esquina.

«Noches de boda»  
**JOAQUÍN SABINA, 1999**

El título de este libro no es una exageración. Personas que lo han leído han experimentado una ira creciente a medida que avanzaban por la clarividente e implacable descripción del profesor Peter Gotzsche sobre prácticas reiteradas de la industria farmacéutica: extorsión, ocultamiento de información, fraude sistemático, malversación de fondos, violación de las leyes, obstrucción a la justicia, obstrucción a la aplicación de la ley, falsificación de testimonios, compra de profesionales sanitarios (alquiler, dicen los cínicos), manipulación y distorsión de los resultados de la investigación, alienación del pensamiento médico y de la práctica de la medicina, divulgación de falsos mitos en los medios de comunicación, soborno de políticos y funcionarios, y corrupción de la administración del Estado y de los sistemas de salud. El resultado: centenares de miles de muertes cada año atribuibles a los efectos adversos de unos medicamentos que no era necesario tomar y al despilfarro de recursos públicos (públicos por ahora, en España).

Uso este lenguaje fuerte porque este libro cuenta cosas fuertes, que deben ser conocidas. Además, las documenta con precisión.

La industria farmacéutica es el tercer sector de la economía mundial, por detrás del armamento y el narcotráfico. En Estados Unidos tiene unos beneficios cuatro veces más elevados que los demás sectores industriales. Sus directivos cobran sueldos obscenos, y no son responsables de nada que tenga que ver con la salud. En algún lugar he leído

que el yate del vicepresidente de Pfizer no cabía en ningún puerto, por lo que... tuvo que comprar un puerto. Pfizer es responsable —convicta— de delitos y crímenes que han costado la vida a miles de pacientes. En esto no se diferencia de las demás grandes.

¿Cómo ejerce su poder la industria farmacéutica en el mundo? En primer lugar, ejerce presión sobre legisladores —en Washington hay más cabildeadores de la *big pharma* que de cualquier otro sector industrial, y quien dice Washington dice el mundo— para promover o bloquear leyes.

También ejerce presión sobre la Organización Mundial del Comercio, directamente y a través del Gobierno de Estados Unidos, para que se apliquen a rajatabla sus injustos derechos de exclusividad sobre medicamentos esenciales que podrían salvar millones de vidas si tuvieran un precio asequible. Los precios de algunos de estos fármacos sólo se justifican por el monopolio de ventas que otorga la patente. ¿Imaginan la satisfacción del Sr. John C. Martin, director de Gilead, que ganó personalmente 180 millones de dólares en 2013, cuando anunció en 2014 que la FDA había aprobado su nuevo fármaco sofosbuvir, que «puede curar la hepatitis C» y para el que ha fijado un precio de más de 80.000 dólares? ¿Pueden imaginar su gozo cuando añadió que en el mundo hay centenares de millones de personas que necesitan este medicamento? El Sr. Martin se dirige a los accionistas, que son los únicos a quienes rinde cuentas (y les confunde, porque la mayoría de los centenares de millones de afectados por la hepatitis C son pobres, y precisamente por ser pobres no tienen acceso al fármaco). Y, sin embargo, el precio de los medicamentos no refleja costes, es pura política. El propio Obama lo reconoció cuando anunció junto al presidente golpista de Egipto que en este país, especialmente castigado por la hepatitis C, sofosbuvir costará sólo 100 dólares. Canje siniestro, el de centenares de penas de muerte por una rebaja aplicada a un precio injustamente exorbitante (se calcula que el coste de producción del medicamento es de 68 a 136 dólares).

La industria farmacéutica ha conseguido ser el principal actor de su propia regulación. Los hechos demuestran que el sistema actual de regulación de medicamentos, inspirado por un organismo (la ICH, por sus siglas en inglés) —constituido por el «sindicato» de las grandes compañías y las autoridades reguladoras de los principales países consumidores (y a la vez fabricantes: Estados Unidos, Unión Europea, Japón), y en el que ni siquiera la OMS tiene voto—, constituye una amenaza para la salud pública. En los países ricos las enfermedades causadas por medicamentos son ya la tercera causa de muerte, detrás del infarto y el cáncer. En los países menos ricos, ni se sabe. Las agencias reguladoras se han convertido en servidoras de la industria; a pesar del

fraude generalizado de las compañías farmacéuticas en los ensayos clínicos y otros estudios, dan como buenos los resultados evidentemente maquillados que se les presentan.

La industria farmacéutica dedica enormes recursos a influir en los grandes medios de comunicación, con la complicidad de expertos retribuidos directa o indirectamente por las compañías. Recuérdese la alarma social sistemática sobre plagas fantasma como la gripe A, la osteoporosis o el colesterol.

La industria farmacéutica exagera de forma generalizada los supuestos efectos beneficiosos de sus medicamentos, ante los reguladores y ante los profesionales médicos. Para ello comete fraude en el diseño, en el análisis, en la interpretación y en la presentación de los resultados de los ensayos clínicos; y si conviene, oculta sus resultados. Como han reconocido los propios exdirectores de *New England Journal of Medicine*, *British Medical Journal*, *JAMA* y otras publicaciones, compra y corrompe el contenido de las revistas médicas. Oculta o minimiza la incidencia y la gravedad de los efectos indeseados de los fármacos. Mientras su patente está vigente, promueve el uso de sus medicamentos en indicaciones que, por falta de pruebas, no están autorizadas.

En treinta años de investigación sobre el uso de medicamentos en Cataluña, en España y en el mundo, en la Fundació Institutí Català de Farmacologia hemos comprobado y documentado repetidamente este consumo exagerado, innecesario e inmoderado, y hemos documentado asimismo sus efectos perjudiciales sobre la salud pública.

Aparte de una mención a la ridícula demanda de MSD contra *Butlletí Groe* por un artículo que contaba verdades sobre el medicamento Vioxx, Gotzsche no describe escándalos ocurridos específicamente en España. Puede dar la impresión de que en España las actividades de promoción de la industria farmacéutica son éticas, se rigen por el rigor informativo, dan una imagen equilibrada del medicamento y nunca promueven el uso en indicaciones no autorizadas. Puede dar la impresión de que las compañías no influyen en las sociedades científicas, los comités redactores de guías de práctica clínica, los departamentos universitarios y grupos de investigación ni en los cargos públicos. No es así, España es un paraíso para esta industria.

De hecho, España es uno de los países que más despilfarran en medicamentos, principalmente a cargo del erario público. En contra de lo que nuestros cargos públicos afirman de forma repetida, desde 2010 el gasto farmacéutico ha seguido aumentando, porque la factura de los medicamentos hospitalarios crece a tasas del 20% anual y ya supone un tercio del gasto total en farmacia. España es el país europeo que dedica un porcentaje más alto de su gasto sanitario a farmacia. España es el país

europeo en el que los nuevos medicamentos —protegidos por patente, más caros, no necesariamente mejores, y de seguridad incierta— son captados con mayor rapidez por el sistema sanitario. Nuestro sistema de salud no selecciona medicamentos según su eficacia, efectos indeseados, comodidad y precio. Es un comprador bobo de humo a precio de oro en el mercado global de las tecnologías. Las relaciones de la industria con las sociedades médicas y con los médicos prácticamente no están reguladas. Las encuestas indican que tanto los médicos como sus colegas universitarios, investigadores, gestores y directivos, no tienen mayoritariamente conciencia del sufrimiento que ocasionan y de los recursos que despilfarran.

Lean este libro y verán que no exagero. Se lo recomiendo especialmente a legisladores, políticos, gestores, directivos, profesionales sanitarios y estudiantes de ciencias de la salud. Lo pueden leer seguido o saltando capítulos. Espero que les ayude a potenciar su autonomía de pensamiento y a alejarse del pensamiento único que las compañías farmacéuticas imponen a la medicina y a la salud pública. Aprendamos todos a decir simplemente: No, gracias.

JOAN-RAMON LAPORTE Profesor de Terapéutica y  
Farmacología Clínica, Universitat Autònoma de  
Barcelona Junio de 2014

## PRESENTACIÓN

No me cabe la menor duda de que hay muchísima gente que empieza a temblar en cuanto se entera de que Peter Gotzsche va a dar una conferencia, o cuando ve aparecer su apellido en el índice de una revista. Peter es como aquel muchacho que no sólo fue capaz de ver que el emperador iba desnudo, sino que además se atrevió a decirlo. La mayor parte de la gente ni ve la desnudez del emperador ni se atreve a mencionarlo cuando ve que va desnudo, y por esta razón tenemos una necesidad acuciante de que existan personas como Peter. A él no le van ni el disimulo ni las contemplaciones; por el contrario, disfruta escribiendo con un lenguaje muy duro y con metáforas francamente provocativas.

Es posible que algún lector, tal vez muchos de ellos, sientan cierto rechazo cuando en las páginas que siguen se encuentren con esos frecuentes momentos en los que el autor insiste en comparar a la industria farmacéutica con la mafia. Pero quienes debido a este motivo dejen de leer van a perderse una oportunidad de oro que les permitiría comprender un aspecto muy importante de la vida actual; una oportunidad para sentirse profundamente escandalizados.

Al final de este libro, Peter cuenta lo que ocurrió la vez en que la Asociación Danesa de Reumatología le pidió que hablara acerca del siguiente asunto: «La colaboración con la industria farmacéutica ¿es realmente TAN peligrosa?». De hecho, el título original propuesto por Gotzsche era: «La colaboración con la industria farmacéutica ¿es realmente peligrosa?». Pero la asociación creyó que el título era demasiado fuerte y le forzó a cambiarlo. Peter inició la conferencia enumerando los «delitos» cometidos precisamente por los patrocinadores de su conferencia. Y explicó que el crecimiento inicial de la farmacéutica Roche se debió a la venta ilegal de heroína. Y los laboratorios Abbott impidieron que Peter tuviera acceso a los ensayos no publicados que, una vez se conocieron, demostraban que cierta píldora para dormir era peligrosa. UCB ocultó también los datos de algunas pruebas, y Pfizer mintió a la Food and Drug Administration, debido a lo cual se le impuso

## PRESENTACIÓN

No me cabe la menor duda de que hay muchísima gente que empieza a temblar en cuanto se entera de que Peter Gotzsche va a dar una conferencia, o cuando ve aparecer su apellido en el índice de una revista. Peter es como aquel muchacho que no sólo fue capaz de ver que el emperador iba desnudo, sino que además se atrevió a decirlo. La mayor parte de la gente ni ve la desnudez del emperador ni se atreve a mencionarlo cuando ve que va desnudo, y por esta razón tenemos una necesidad acuciante de que existan personas como Peter. A él no le van ni el disimulo ni las contemplaciones; por el contrario, disfruta escribiendo con un lenguaje muy duro y con metáforas francamente provocativas.

Es posible que algún lector, tal vez muchos de ellos, sientan cierto rechazo cuando en las páginas que siguen se encuentren con esos frecuentes momentos en los que el autor insiste en comparar a la industria farmacéutica con la mafia. Pero quienes debido a este motivo dejen de leer van a perderse una oportunidad de oro que les permitiría comprender un aspecto muy importante de la vida actual; una oportunidad para sentirse profundamente escandalizados.

Al final de este libro, Peter cuenta lo que ocurrió la vez en que la Asociación Danesa de Reumatología le pidió que hablara acerca del siguiente asunto: «La colaboración con la industria farmacéutica ¿es realmente TAN peligrosa?». De hecho, el título original propuesto por Gotzsche era: «La colaboración con la industria farmacéutica ¿es realmente peligrosa?». Pero la asociación creyó que el título era demasiado fuerte y le forzó a cambiarlo. Peter inició la conferencia enumerando los «delitos» cometidos precisamente por los patrocinadores de su conferencia. Y explicó que el crecimiento inicial de la farmacéutica Roche se debió a la venta ilegal de heroína. Y los laboratorios Abbott impidieron que Peter tuviera acceso a los ensayos no publicados que, una vez se conocieron, demostraban que cierta píldora para dormir era peligrosa. UCB ocultó también los datos de algunas pruebas, y Pfizer mintió a la Food and Drug Administration, debido a lo cual se le impuso una

multa de 2.300 millones de dólares en Estados Unidos por haber promocionado la utilización de cuatro medicamentos para fines no incluidos entre las indicaciones terapéuticas aprobadas. Además, Merck, el último de los patrocinadores, ha provocado, según explicó Peter, la muerte de miles de pacientes debido a la forma engañosa con que promocionó un medicamento para la artritis. Y tras esta introducción, se lanzó a explicar por qué la industria farmacéutica debe ser denunciada.

Ya puede el lector imaginarse lo que debían de sentir muchos de los asistentes al acto. Los patrocinadores rezongaban furiosos entre dientes, los organizadores no sabían dónde esconder la cabeza. Peter cita la reacción de un colega, que le dijo que se temía que «el hecho de que hubiera sido tan directo en mi exposición podría hacer que algunos indecisos de entre el público sintieran más bien rechazo». Sin embargo, la mayoría de los asistentes compartieron los puntos de vista expresados por Peter, y les pareció que sus acusaciones estaban legitimadas por los datos aportados.

Es posible que simpatizaran con los patrocinadores los muchísimos médicos que han apoyado con entusiasmo durante años la práctica del cribado mamográfico como método de prevención del cáncer de mama, debido a que Peter ha criticado este método y ha publicado además un libro donde explica sus experiencias en torno a la mamografía. Para mí lo importante es que Peter fue una de las pocas personas que criticó el uso rutinario de la mamografía como método de cribado para la detección del cáncer cuando comenzó a hacer comprobaciones en su investigación de esta práctica, y que, a pesar de la intensidad de los ataques que lanzaron contra él, mantuvo sus posiciones. A la larga se ha demostrado que esas posiciones críticas eran en gran parte correctas.

Cuando las autoridades danesas le pidieron que estudiara las pruebas existentes, Peter no tenía ningún punto de vista previo acerca de la mamografía. Pero llegó pronto a la conclusión de que buena parte de las pruebas que le ofrecieron no tenían la calidad adecuada. Y tuvo que concluir que, en general, el cribado mediante mamografía podía salvar algunas vidas, aunque muchas menos de lo que aseguraban sus defensores. Ahora bien, también comprendió que las salvaba a costa de muchos falsos positivos, a consecuencia de los cuales numerosas mujeres estaban siendo sometidas a métodos invasivos que les provocaban ansiedad, sin nada que compensara todo este padecimiento, aparte de generar un sobrediagnóstico de cánceres inofensivos. La discusión que siguió a su exposición de estas opiniones estuvo llena de hostilidad y acritud, pero hoy en día podríamos decir que los puntos de vista de Peter se han convertido en la opinión ortodoxa del tema. En su libro sobre el cribado mamográfico, Peter demuestra con muchísimo detalle que los

científicos distorsionaron las pruebas a fin de respaldar sus opiniones.

Hace ya mucho tiempo que he admitido que la ciencia no está en manos de robots objetivos sino de seres humanos, y que por lo tanto está expuesta a los fallos y errores de los hombres. Pero, a pesar de ello, cuando leí lo que Peter contaba en su libro acerca del uso de la mamografía, me sentí escandalizado.

Gran parte de *Medicamentos que matan* provoca el escándalo de una forma muy parecida. Porque muestra de qué modo se puede corromper el trabajo de la ciencia a fin de defender ciertos argumentos, y de qué manera el dinero, los beneficios, los empleos mejor remunerados y las grandes reputaciones acaban siendo los factores de corrupción más poderosos del mundo.

Peter admite que hay algunos productos farmacéuticos que han producido enormes beneficios. Y lo hace en una frase bien clara:

Mi libro no trata de los efectos beneficiosos conocidos de los fármacos, ni del avance que los medicamentos han supuesto para la curación de enfermedades como las cardiopatías, algunos tipos de cáncer y deficiencias hormonales como la diabetes tipo 1.

Es posible que para algunos lectores no baste con esto. Pero Peter afirma con toda claridad que su libro trata solamente de los fallos de todo el sistema. Los fallos del sistema mediante el cual se descubren, fabrican, comercializan y regulan los fármacos. No es un libro que trate de los beneficios que los fármacos producen.

Una parte importante de los lectores de este libro se preguntarán si Peter no se excede al dar a entender que las actividades de la industria farmacéutica son comparables al crimen organizado. El crimen organizado, las mafias, de acuerdo con la definición que propone la legislación de Estados Unidos, se caracterizan por la reiteración de actos de cierta clase, de un tipo de delitos entre los que se encuentran la extorsión, el fraude, la violación de las leyes federales sobre medicamentos, el soborno, la malversación de fondos, la obstrucción a la justicia, la obstrucción a la aplicación de la ley, la falsificación de testimonios y la corrupción política.

Peter presenta pruebas, casi siempre de forma detalladísima, que demuestran que tiene razón cuando acusa a la industria farmacéutica de haber cometido la mayoría de esos delitos.

Tampoco es el primero en comparar la industria farmacéutica con la mafia. Peter cita a un exvicepresidente de Pfizer que manifestó públicamente:

Da miedo pensar en la gran cantidad de similitudes que existen entre la industria y la mafia. La mafia gana cantidades obscenas de dinero, tal como ocurre con esta industria. Los efectos colaterales del crimen organizado son asesinatos y muertes, y los efectos colaterales causados por esta industria son esos mismos. La mafia paga sobornos a políticos y a otros, y lo mismo hace la industria farmacéutica...

Desde luego, la industria farmacéutica ha caído en desgracia ante el Departamento de Justicia de Estados Unidos, y no una sino muchas veces. En diversos casos, las multas que se le han impuesto han sido de varios miles de millones de dólares. Peter cuenta de forma detallada los casos de diez empresas del sector, pero son muchas más. También es cierto que esas empresas no han sido condenadas una vez, sino varias veces, quizá porque calculan que se pueden obtener beneficios enormes a base de saltarse las leyes y pagar las multas. Podría ser que consideren que el pago de multas no es más que parte de los «costes operativos», de la misma manera que los costes de la electricidad, la calefacción o el alquiler.

Es muchísima la gente a la que la industria farmacéutica mata, mucha más gente que la que muere a manos de la mafia. De hecho, los medicamentos que se venden con receta matan cada año a cientos de miles de personas. Habrá muchos que opinen que esto es casi inevitable porque esos fármacos se utilizan para tratar enfermedades que matan a mucha gente. Pero ante este argumento podemos afirmar que las compañías farmacéuticas exageran los beneficios que resultan del uso de sus productos y que, con frecuencia, son el resultado de haber distorsionado gravemente las pruebas que presentan en defensa de sus fármacos. Y podemos asegurar sin miedo a equivocarnos que el causante de este delito es la industria farmacéutica.

Aquel gran médico que fue el Dr. William Osler alcanzó una notable notoriedad cuando dijo que sería bueno para la humanidad, y malo para los peces, que lanzáramos al mar todos los medicamentos. Y hablaba antes de que se produjera la gran revolución terapéutica de mediados del siglo xx que condujo al descubrimiento de la penicilina y otros antibióticos y medicamentos eficaces. Peter se muestra prácticamente de acuerdo con el Dr. Osler cuando afirma que viviríamos mejor sin la mayoría de los medicamentos que se recetan para los diversos síndromes psicoactivos, ya que en ese campo los beneficios son escasos y los daños considerables, y el volumen de prescripción, enorme.

Casi todo el libro de Peter está consagrado a defender la hipótesis de que la industria farmacéutica ha corrompido sistemáticamente la ciencia a fin de exagerar los beneficios y restar importancia a los daños que producen los medicamentos. Peter, que es un epidemiólogo con profundos conocimientos estadísticos y con una enorme pasión por el

detalle, lo que le ha convertido en una de las primeras autoridades mundiales de la crítica de los estudios clínicos, pisa terreno muy firme desde este punto de vista. Y une su voz a la de varios exdirectores del *New England Journal of Medicine* que también han delatado esta corrupción. Y además muestra de qué manera la industria ha ido comprando a médicos, profesores de universidad, revistas científicas, organizaciones de especialistas y de pacientes, facultades, periodistas, miembros de los comités reguladores y políticos. Son los mismos métodos que emplea la mafia.

El libro no permite que los médicos y profesores de las facultades salgan libres de culpa. Podría decirse, en efecto, que las empresas farmacéuticas hacen lo que uno esperaría de cualquier industria a la hora de maximizar la cantidad de dinero que perciben sus accionistas. Pero también podemos afirmar que la vocación de los médicos y científicos se supone que tiene otra clase de exigencias. La aplicación de las leyes que exigen a las empresas transparencia en los pagos a médicos muestra la deuda contraída por una proporción cada vez mayor de médicos respecto a la industria farmacéutica, y confirma que son muchos los que cobran cifras de varios cientos de miles de dólares como asesores de esas empresas o como conferenciantes que hablan de sus productos. No parece fácil evitar la conclusión obvia: que estos «importantes líderes de opinión» están comprados. Ellos son los «asesinos a sueldo» de esta industria.

Y como pasa con la mafia, ¡cuidado con el que se atreva a cantar o a testificar contra la industria farmacéutica! Peter cuenta varias historias de denunciantes perseguidos por las empresas. Recordemos que la novela de John Le Carré que pone al descubierto la crueldad de una empresa farmacéutica se convirtió en un supervenias y luego en un film de Hollywood que alcanzó gran éxito.

Así que no hace falta tener mucha fantasía para comparar la industria farmacéutica con la mafia, y la gente, a pesar del entusiasmo que demuestra a la hora de consumir medicamentos, no tiene una opinión muy favorable acerca de la industria que los produce. En una encuesta danesa en la que se pedía a la gente que manifestara la mucha o poca confianza que le merecían diversos sectores, colocó a la industria farmacéutica en el segundo puesto de las que menos confianza le merecían. En Estados Unidos, una encuesta similar colocó a la industria farmacéutica a la misma altura que las empresas tabaqueras y petrolíferas. El médico y escritor Ben Goldacre, en su libro *Mala Farma*, plantea una interesante cuestión cuando nos recuerda que los médicos han acabado viendo como «normales» sus relaciones con la industria farmacéutica. Unas relaciones que la gente entenderá como

absolutamente criticables el día que consiga comprender del todo su alcance. En Gran Bretaña los médicos acabarán cayendo en desgracia ante la opinión pública, como ya ha ocurrido con periodistas, diputados y banqueros, por no haber sido capaces de ver hasta qué punto han aceptado la corrupción. Hasta ahora, la gente tiende a confiar en los médicos y desconfiar de las empresas farmacéuticas, pero la confianza en los médicos podría caer rápidamente en picado.

El libro de Peter no sólo habla de problemas. También propone soluciones y, aunque no todas ellas, hay algunas de sus propuestas cuya probabilidad de aplicación es bastante elevada. Me parece altísimamente improbable que las empresas farmacéuticas sean nacionalizadas, pero sí es probable que se las obligue a hacer públicos todos los datos relativos a la aprobación de fármacos. Y habría que reforzar la independencia de los comités que regulan los medicamentos. Habrá países que sientan la tentación de establecer organizaciones del sector público que se encarguen de la evaluación de los fármacos. Y hay una entusiasta oleada de opinión a favor de que se pongan al descubierto los vínculos que relacionan entre sí a la industria farmacéutica con los médicos, las asociaciones de especialistas y de pacientes, y también con las revistas científicas. Y no cabe la menor duda de que es necesario mejorar el estudio de los conflictos de intereses. Se podría controlar bastante mejor el marketing, y se empieza a notar un incremento de la resistencia del consumidor frente a la publicidad directa.

El número, la respetabilidad y la vehemencia de quienes critican a la industria farmacéutica está creciendo, y Peter los ha superado a todos cuando ha comparado este sector con el crimen organizado. Confío en que la osadía de esa comparación no impida que nadie lea este libro. Por el contrario, me parece probable que la osadía del mensaje servirá para impulsar unas reformas que puedan acabar siendo verdaderamente útiles.

RICHARD SMITH, doctor en Medicina,  
exdirector del *British Medical Journal*  
Junio de 2013

## PRESENTACIÓN: FURIA BASADA EN PRUEBAS

Existen a estas alturas cientos de informes y artículos científicos, y también varios libros, en los que se habla de los diversos métodos empleados por las empresas farmacéuticas para pervertir los procesos científicos y también para, con excesiva frecuencia, y utilizando para ello su gigantesco poder económico, actuar en contra de los intereses de los pacientes que esa misma industria dice que pretende ayudar. Yo mismo he participado en la redacción de unos cuantos textos de esa naturaleza crítica. Podríamos preguntarnos, entonces, ¿qué hay de nuevo en este libro de Peter Gotzsche que lo haga merecedor de la atención de los lectores?

La respuesta es sencilla: las virtudes específicas de su autor, que lo convierten en alguien único como científico, investigador, persona íntegra y amante de la verdad, y también como una persona dotada de una gran valentía. No hay nadie con una experiencia comparable con la de Gotzsche, que ha trabajado en los departamentos de ventas de la industria farmacéutica, no sólo como visitador médico que presiona a los doctores para que receten ciertos medicamentos, sino también como jefe de producto.

Gotsche es médico e investigador, y su reputación como director del Nordic Cochrane Centre es enorme. Por eso, cuando habla de tendenciosidad, sus opiniones están basadas en meticulosas observaciones desarrolladas a lo largo de decenios y publicadas en revistas revisadas por pares. Gotzsche tiene un profundo conocimiento de la ciencia estadística, sabe de sobras que existe una grave falta de imparcialidad en muchos estudios, y entiende muy bien las técnicas que hay que utilizar para someter a un escrutinio serio los informes que se publican acerca de las pruebas clínicas. Porque Gotzsche ha estado en primera línea trabajando como miembro de los equipos que han desarrollado formas de análisis y metaanálisis sistemáticos y rigurosos de las pruebas clínicas, como partícipe de todo ese trabajo que ha hecho factible separar el grano de la paja, mediante criterios estrictos, a la hora

## 2.2. MEDICAMENTOS QUE MATAN Y CRIMEN ORGANIZADO

de averiguar

cuál es la eficacia real de los medicamentos y cuál es la verdad de las pruebas a las que estos medicamentos han sido sometidos. A menudo se ha mostrado muy terco y persistente, pero lo ha hecho siempre en nombre de la necesidad de contar con pruebas creíbles.

De manera que nunca dudo de Gotzsche porque tengo la seguridad de que utiliza sólo datos fiables. Es una confianza que se basa en pruebas consolidadas, y también en mi propia experiencia personal, puesto que durante decenios he tenido que plantarme ante la influencia ejercida por la industria farmacéutica y las consecuencias que esa influencia tenía sobre mis colegas investigadores, y también sobre la gente, sobre los pacientes. Además, confío en Gotzsche porque sé que sus afirmaciones, cuando se refieren a cosas de las cuales yo tengo información propia e independiente, son siempre correctas.

Hay un motivo adicional por el que confío en Gotzsche. Un motivo relacionado con mi trabajo como director de una gran revista de medicina clínica. Los directores de estas publicaciones somos los primeros que podemos examinar los informes escritos tal como nos los remiten las instituciones que se dedican a la investigación. Los directores, y con ellos los miembros del equipo de especialistas que se encargan de revisar los artículos, tratan de detectar los problemas de sesgo o tendenciosidad en los artículos que se les remiten para su posible publicación. Una vez publicados, las quejas y alegaciones van siempre dirigidas a los directores de la revista que los ha publicado.

He escrito muchas veces editoriales, a menudo utilizando un tono indignado, en los que delataba el comportamiento antiético que había descubierto en investigadores que trabajan con apoyo financiero de empresas con intereses comerciales. Al menos tres directores de publicaciones científicas a quienes conozco bien, los doctores Jerome Kassirer y Marcia Angeli (*The New England Journal of Medicine*) y Richard Smith (*British Medical Journal*), han publicado libros en los que expresaban su consternación ante la magnitud del problema. Otros directores de revistas, como Fiona Godlee, del *British Medical Journal*, han hablado elocuentemente acerca del influjo corruptor del dinero y de cómo ejerce una influencia tendenciosa tanto en los tratamientos aplicados a los pacientes como en el aumento de los costes de dichos tratamientos.

No pretendo poner la mano en el fuego por todos los hechos y datos que nos presenta Gotzsche aquí (estoy escribiendo un prólogo, no estoy auditando un libro), pero debo decir que me resulta extraordinariamente familiar el panorama que él describe. Puede que parezca que se expresa de forma hiperbólica; pues bien, mi propia experiencia, tan deprimente a menudo, me dice que no hay exageración; y lo mismo



piensan los directores e investigadores de publicaciones serias a quienes conozco a fondo, pues ellos me han dicho en persona que Gotzsche tiene razón.

En una conferencia que pronuncié ante un auditorio formado por miembros de la judicatura, subrayé que los investigadores clínicos y los profesionales de la ley utilizan en inglés una misma palabra, *trial*<sup>1</sup> para dos tipos de proceso diferentes: el uno legal, el otro científico.

Hablando de mi propia profesión, tuve que admitir ante los juristas que los *triáis* o juicios legales suelen responder a una forma de organización por lo general más justa, y basada en fundamentos éticos bastante más sólidos, que los *triáis* o ensayos clínicos.

Para resolver estos problemas, Gotzsche propone cambios específicos y proclama la necesidad de una revolución. Desde mi punto de vista, nada funcionará a no ser que logremos que la realización y la valoración de los ensayos queden desconectadas por completo de su financiación. Basamos los tratamientos que estamos aplicando a los pacientes en los resultados que nos ofrecen los ensayos clínicos; por lo tanto, se trata de un asunto de vida o muerte. Los pacientes que acceden a participar en los ensayos clínicos lo hacen porque confían en que su sacrificio dé resultados provechosos para la humanidad. Lo que no esperan es que los resultados de esos ensayos sean utilizados y manipulados como secretos cuya función principal consiste en contribuir a que una empresa obtenga sobre todo un beneficio comercial. Los resultados de los ensayos son un bien público y deberían ser financiados por los Gobiernos mediante el dinero que recaudan con los impuestos que paga la industria farmacéutica. Además, deberían ser accesibles al público en general. Lo que en la realidad ocurre hoy en día no es precisamente eso, sino que vivimos una situación francamente irónica que podemos ver en Estados Unidos: la industria farmacéutica paga a la agencia federal, la FDA, para que valore sus proyectos. ¿Puede alguien sorprenderse de que la agencia haya sido secuestrada por la industria cuya actividad se supone que debería regular?

¿Que hay que hacer una revolución? Sí, Gotzsche tiene razón. La catástrofe que padecemos en la actualidad tuvo su origen en los innumerables errores cometidos en el pasado, muchos de los cuales quedan fehacientemente explicados en el detallado inventario que el lector encontrará en estas páginas. Entre otros, quiero destacar el hecho de que los científicos clínicos, las instituciones y asociaciones en las que se integran, y los directores de las revistas que publican sus investigaciones

---

<sup>1</sup> El término inglés *trial* equivale a «juicio» en terminología legal y a «ensayo» o «prueba» en terminología científica. (N. del T.)

y pruebas científicas no han sido capaces de comprender hasta qué increíbles extremos ellos mismos habían sido presa de los jefes de marketing que los financian. Creo, como Gotzsche, que hará falta una revolución para barrer la enorme cantidad de basura acumulada a lo largo de los muchos decenios en los que la industria ha campado a sus anchas. Hay que hacer limpieza.

Lean ustedes este libro y saquen sus propias conclusiones. ¿Cuáles son las mías? La furia que Gotzsche siente en contra del comportamiento del mundo académico y la industria es una furia justificada. Lo que necesitamos es más furia basada en pruebas, como la suya.

DRUMMOND RENNIE, doctor en Medicina,  
vicedirector del *Journal of the American  
Medical Association* Junio de 2013

## INTRODUCCIÓN

Las grandes epidemias de enfermedades contagiosas y parasitarias que acabaron con tantas vidas en el pasado están ya bajo control en gran parte del mundo. Sabemos cómo evitar y tratar enfermedades como el sida, el cólera, la malaria, el sarampión, la peste y la tuberculosis, y hemos erradicado la viruela. Aunque es cierto que las cifras de fallecidos por el sida o la malaria siguen siendo muy elevadas, esto no se debe a que no sepamos cómo combatirlas, sino más bien a las desigualdades económicas existentes y a los costes excesivos de los fármacos para curar enfermedades mortales en los países en desarrollo.

Por desgracia, nuestra sociedad es víctima de dos epidemias creadas por nosotros mismos: el tabaquismo y los medicamentos de venta por receta, ambas extremadamente mortales. En Estados Unidos y en Europa

los medicamentos son la tercera causa de muerte, después de las cardiopatías y el cáncer.

En el capítulo 2.1 expondré los motivos de este hecho y qué podemos hacer al respecto. Si las muertes causadas por los medicamentos fueran una enfermedad contagiosa, una cardiopata o un cáncer provocado por la contaminación ambiental, habría ya multitud de grupos de defensa de los pacientes recaudando fondos para combatir la situación, y se habrían puesto en marcha varias iniciativas políticas de gran calado. Es algo que me cuesta entender. Al tratarse de medicamentos, nadie mueve un dedo.

La industria tabaquera y la farmacéutica tienen mucho en común: ambas comparten una total y moralmente repugnante desconsideración con las vidas humanas. Las tabaqueras se enorgullecen de haber incrementado sus ventas en países de renta baja o media y, sin ningún ápice de ironía o vergüenza, el consejo de dirección de Imperial Tobacco anunció a sus inversores que en el año 2011 la empresa, con sede en el Reino Unido, ganó la calificación de Premio de Oro en un índice de res-

ponsabilidad empresarial.<sup>1</sup> Las empresas tabaqueras ven «muchas oportunidades [...] para desarrollar nuestro negocio», negocio que fue descrito por la revista *Lancet* como el fomento de la venta, la adicción y la muerte, seguramente el modelo empresarial más cruel y corrupto que la humanidad haya podido inventar nunca.<sup>1</sup>

Los ejecutivos de las tabaqueras son conscientes de que trafican con la muerte, y lo mismo ocurre con los ejecutivos de las empresas farmacéuticas. Resulta ya imposible esconder el hecho de que el tabaco es un producto mortal, pero la industria farmacéutica ha sido muy hábil escondiendo el hecho de que sus medicamentos son aún más mortales. El propósito de este libro es explicar la manera en que las empresas farmacéuticas han escondido deliberadamente los efectos letales de sus fármacos mediante actividades fraudulentas (en términos tanto de investigación como de marketing) y cómo han negado rotundamente todas las acusaciones cada vez que han tenido que enfrentarse a los hechos, del mismo modo en que, en 1994, los altos ejecutivos de las tabaqueras aseguraron en una audiencia en el Congreso de Estados Unidos que la nicotina no era adictiva, a pesar de que sabían desde hacía décadas que eso era totalmente falso.<sup>2</sup> Philip Morris, el gigante tabaquero de Estados Unidos, creó una empresa de investigación que documentó los peligros del tabaco para los fumadores pasivos, pero a pesar de que se realizaron más de 800 informes científicos, ninguno de ellos fue publicado.<sup>2</sup>

Tanto las tabaqueras como las farmacéuticas cuentan con sus propios «mercenarios». Cada vez que un estudio serio demuestra que un producto es peligroso, aparecen multitud de estudios de calidad inferior que proclaman lo contrario; esto confunde al público debido a que, como dicen los periodistas, «existe divergencia de opiniones entre los investigadores». Esta industria de la duda es muy eficaz a la hora de distraer a la gente para que ignore los peligros; así se gana tiempo mientras la gente sigue muriendo.

Esto es corrupción. La corrupción puede interpretarse de diversas maneras, pero lo que yo entiendo por corrupción es lo que aparece en mi diccionario personal: decadencia moral. Otro de los significados es el soborno, es decir, realizar un pago secreto en efectivo a cambio de un servicio que de otra forma no se prestaría, o al menos no de manera tan rápida. Sin embargo, como veremos más adelante, la corrupción en el sistema sanitario adopta diversas formas, como por ejemplo la remuneración por una actividad aparentemente honrada, que en realidad no es más que una tapadera para entregar dinero a buena parte de los profesionales de la medicina.

Los protagonistas de la novela *Un mundo feliz*, de Aldous Huxley,

publicada en 1932, podían tomar a diario pastillas de la felicidad para tener el control sobre sus vidas y solucionar sus problemas. Pues bien, los anuncios televisivos en Estados Unidos instan a los telespectadores a hacer exactamente lo mismo. Estos anuncios están protagonizados por personajes infelices que, una vez han tomado un comprimido, vuelven a sentirse felices y creen que llevan el timón de sus vidas.<sup>3</sup> Además de superar la imaginación desmedida de Huxley, la venta de medicamentos no hace más que aumentar. En Dinamarca (mi país) tomamos tantos medicamentos que cada ciudadano, enfermo o no, consume una media de 1,4 medicamentos al día; desde la cuna hasta la tumba, como se dice. A pesar de que hay muchos medicamentos que salvan vidas, es fácil pensar que medicar a una sociedad hasta niveles tan elevados resulta perjudicial.

Si tomamos tantos medicamentos es porque las farmacéuticas no venden medicamentos: venden mentiras sobre sus medicamentos. En todos los casos que he estudiado, además, se trata de mentiras flagrantes que han seguido usándose incluso una vez se había demostrado su falsedad. Ésa es la principal diferencia de los medicamentos respecto a cualquier otro aspecto de nuestras vidas. Si queremos comprar un coche, o una casa, juzgaremos nosotros mismos si se trata de una buena o mala compra. Ahora bien, en el caso de los medicamentos no tenemos tal poder de decisión, ya que prácticamente todo lo que sabemos de ellos es lo que las empresas farmacéuticas han decidido explicar a los médicos y a los pacientes. Quizá sería interesante definir qué es para mí una mentira: una afirmación que no es cierta, aunque quien la diga no tiene por qué ser necesariamente un mentiroso. Los visitantes médicos sueltan muchas mentiras, pero a menudo es debido a que sus superiores les engañan o les esconden premeditadamente la verdad (y por lo tanto esos sí son mentirosos, desde mi punto de vista). En su libro *On Bullshit*, el filósofo ético Harry Frankfurt declara que una de las principales características de nuestra cultura es que está llena de mierda, lo que él usa como sinónimo de mentiras.

Mi libro no trata de los beneficios tan bien conocidos de los fármacos, ni del progreso que han supuesto para la curación de enfermedades, cardiopatías, algunos de los tipos de cáncer y deficiencias hormonales como la diabetes tipo 1; en su lugar voy a centrarme en hablar del fallo general del sistema actual, un sistema que permite todo tipo de delitos, además de dar a conocer los casos de corrupción existentes y los detalles de una regulación farmacéutica impotente que pide a gritos reformas radicales. Algunos lectores verán este libro como parcial y polémico, pero en mi defensa diré que no tiene mucho sentido describir aquello que funciona bien en un sistema que escapa al control social. Si un criminólogo lleva a cabo un estudio sobre atracadores, nadie espe

rá una explicación «equilibrada» en la que mencione que muchos de ellos son buenos padres de familia.<sup>4</sup>

Por cierto: en el caso de que no crean que el sistema está fuera de control, sean tan amables de mandarme un correo electrónico explicando por qué los medicamentos son la tercera causa de muerte en los países en que más medicamentos se toman. Si una epidemia así de mortal hubiera sido consecuencia de una bacteria o de un virus, o incluso de un centenar de ellos, habríamos hecho todo lo posible para tenerla bajo control. Lo peor de la situación es que resultaría muy fácil tener controlada esta epidemia de fármacos, pero nuestra clase política, la que tiene la capacidad de realizar cambios, no ha hecho nada en absoluto. Y la mayoría de las veces en que sí ha actuado sólo ha logrado empeorar la situación, puesto que los grupos de presión de la industria farmacéutica han conseguido hacerles creer toda clase de mitos seductores. Sin embargo, en cada capítulo de este libro voy a desacreditar cada una de esas falsedades.

El principal problema del sistema sanitario es que los incentivos económicos que lo dominan impiden por completo el uso razonable, económico y seguro de los fármacos. La industria farmacéutica sigue prosperando a la vez que ejerce un control informativo hermético. Las publicaciones de investigación sobre los fármacos son constantemente tergiversadas por medio de ensayos con errores de diseño y de análisis, la publicación selectiva de ensayos y datos, y la eliminación de resultados indeseados, y artículos redactados por escritores fantasma. Los escritores fantasma escriben artículos por encargo, sin que en ellos aparezca nunca su nombre. En su lugar, la autoría se atribuye a médicos y especialistas influyentes, aunque su aportación a los manuscritos sea ínfima o incluso inexistente. Esta mala praxis científica es la que realmente vende fármacos.

Comparada con otras industrias, la farmacéutica es la mayor defraudadora del Gobierno federal de Estados Unidos conforme a la *False Claims Act*<sup>5</sup> [Ley de falsas denuncias]. Parece que la sociedad conoce las verdaderas intenciones de las farmacéuticas. En una encuesta de opinión, se pidió a 5.000 daneses que clasificaran a 51 sectores según la confianza que les despertara; la industria farmacéutica quedó penúltima, y superó únicamente a los talleres de reparación de automóviles.<sup>6</sup> Otra encuesta, esta vez estadounidense, situó a las farmacéuticas en última posición, empatadas con las empresas tabaqueras y las petroleras.<sup>7</sup> En 1977, otra encuesta de Estados Unidos publicó que el 79% de los encuestados consideraba que las farmacéuticas realizaban un buen trabajo, porcentaje que descendió hasta el 21% en 2005,<sup>8</sup> lo que supone un pronunciado declive en lo que respecta a la confianza general.

En este contexto, resulta bastante contradictorio que los pacientes tengan tanta confianza en los medicamentos que sus médicos les recetan. Pero estoy convencido de que el motivo por el cual los pacientes confían en los fármacos que toman es que la confianza que tienen en sus médicos se extrapola a lo que éstos les recetan. Pero lo que la gente ignora es que, aunque sus médicos sean expertos en enfermedades, fisiología y psicología humana, es mucho mayor su desconocimiento sobre muchos fármacos más allá de la información que las farmacéuticas hayan decidido hacerles llegar. Es más, la gente también ignora que puede que sus médicos tengan motivaciones personales a la hora de escoger qué fármacos recetan, o que muchos de los delitos perpetrados por las farmacéuticas han sido posibles gracias a la colaboración de los médicos.

Cambiar completamente de sistema no es una tarea fácil, por lo que tampoco sorprende que los que conviven con un sistema defectuoso traten de sacarle el máximo partido, hasta llegar al punto que a menudo, a pesar de sus buenas intenciones, acaben llevando a cabo malas acciones. Con todo, esta excusa no sirve para los altos cargos de las farmacéuticas, pues ellos sí mienten deliberadamente a médicos, pacientes, legisladores y jueces.

Dedico este libro a todas las personas honestas que trabajan en la industria farmacéutica y que comparten mi horror ante las continuas acciones delictivas de sus superiores y lo perjudicial de sus consecuencias, tanto para los pacientes como para las economías nacionales. Algunos de estos infiltrados me han confesado que desean que sus superiores acaben en la cárcel, ya que es la única manera de impedir que sigan cometiendo delitos.

## CONFESIONES DE UN INFILTRADO

—Tendrás que tomarte dos comprimidos de vitaminas al día, uno verde y otro rojo —me decía mi madre.

A pesar de que no era más que un chiquillo de unos ocho años, le pregunté:

—¿Por qué?

—Pues porque te irán bien.

—¿Y cómo lo sabes?

—Porque lo dice el abuelo.

Y punto. Fin de la discusión. Mi abuelo era una autoridad en casa, porque era un médico generalista muy inteligente y, por lo tanto, siempre tenía razón. Pasados los años, cuando yo ya era estudiante de Medicina, un día le pregunté si tenía algunos libros de medicina que pudiera prestarme, para compararlos con los míos y ver los cambios que habían experimentado en los últimos cincuenta años. Su respuesta me dejó boquiabierto: no tenía ninguno porque los había regalado todos a estudiantes de cursos inferiores poco después de licenciarse. Y es que no creyó que fuera a necesitarlos. ¿De qué podían servirle, si ya conocía su contenido?

A pesar del gran respeto que sentía por mi abuelo, en ese momento pudo más el escepticismo que llevo en los genes. ¿Cómo podía estar tan seguro, entonces, de que esos preparados eran buenos para mí? Además, a pesar de ser comprimidos, tenían un olor y un sabor espantosos. Abrir el frasco era como entrar en una farmacia.

Así que dejé de tomarlos. Estoy seguro de que mi madre descubrió por qué los frascos me duraban tanto, pero no insistió mucho más.

A finales de los años cincuenta, la idea dominante era muy sencilla: como las vitaminas son muy importantes para nuestra salud, es bueno tomar estos preparados para tener todo lo necesario con el objeto de crecer bien. Pero la realidad es que la biología suele ser algo más com-



pleja. Los seres humanos somos el resultado de una evolución de millones de años, por lo que estamos adaptados al entorno en el que vivimos. Por lo tanto, una dieta saludable nos proporciona las cantidades necesarias de vitaminas y otros micronutrientes. Si alguno de nuestros ancestros hubiera tenido deficiencia de alguna vitamina, habría tenido menos opciones de reproducir sus genes que aquellos que necesitaban menos vitaminas o las absorbían mejor.

Nuestro cuerpo también necesita minerales esenciales, como el cinc o el cobre, para que nuestras enzimas funcionen correctamente. Ahora bien, consumirlos en cantidad excesiva puede intoxicarnos. Por consiguiente, de los conocimientos que tenemos del cuerpo humano no podemos extraer la presunción directa de que los preparados vitamínicos son saludables. Es el primer recuerdo que tengo de una intervención médica preventiva, pero tuvieron que pasar casi cincuenta años antes de que pudiera responderme a mí mismo la pregunta de si los preparados vitamínicos son beneficiosos o perjudiciales, cuando una revisión de 2008 sobre los ensayos con placebo de antioxidantes (betacaroteno, vitamina A y vitamina E) demostró que éstos incrementan la mortalidad global.<sup>1</sup>

Hay otro recuerdo de mi infancia que ilustra lo engañosas y nocivas que resultan las estrategias promocionales de los medicamentos. Debido al mal tiempo que solemos tener en Dinamarca, mis padres (ambos profesores con largas vacaciones) nos llevaban al sur cada verano. Al principio viajábamos a Alemania o Suiza, pero después de soportar diversas rachas de mal tiempo y auténticos diluvios en esos países (nada divertido si duermes en una tienda de campaña), cambiamos nuestro destino al norte de Italia. Mi abuelo nos daba Enterovioform (clioquinol) para que nos lo tomáramos si teníamos diarrea. Este fármaco empezó a comercializarse en 1934, y ha sido objeto de muy pocos estudios.<sup>2</sup> Lo que mi abuelo desconocía (lo que ningún representante de la farmacéutica suiza Ciba le había dicho) es que este fármaco únicamente tenía posibles efectos en un tipo de diarrea, la causada por los protozoos (amebas y *Giardia*) y la bacteria *Shigella*, y que incluso su efecto en estos casos no estaba claro, debido a que no se había realizado ningún ensayo aleatorizado para compararlo con un placebo; todo eso obviando que era muy improbable que estuviéramos expuestos a dichos microorganismos en Italia, ya que la diarrea del turista casi siempre se debe a virus o a otras bacterias, no la *Shigella*.

Como muchos otros médicos generalistas, incluso de los de hoy, mi abuelo agradecía la amabilidad de los visitantes médicos y ni se le pasó por la cabeza que estuviera siendo víctima de un sospechoso método de

marketing que logró extender el uso de Enterovioform.<sup>3</sup> Ciba empezó publicitando el clioquinol para la disentería<sup>2</sup> pero por aquel entonces, en 1953, la empresa se adentró en el lucrativo mercado de Japón y decidió impulsar a nivel mundial el uso de este fármaco para tratar cualquier tipo de disentería. El clioquinol es neurotóxico y causó una auténtica tragedia en Japón, donde 10.000 personas desarrollaron una neuropatía mielo-óptica subaguda (SMON, por sus siglas en inglés) en el año 1970.<sup>2</sup> Las víctimas de esta SMON experimentaban un hormigueo en los pies que acabó convirtiéndose en una pérdida total de la sensibilidad y una posterior parálisis de los pies y las piernas; otras víctimas padecieron ceguera y afecciones oculares graves.

Ciba, que más adelante se convertiría en Ciba-Geigy y Novartis, era consciente de los daños que provocaba el clioquinol, pero escondió esta información durante muchos años.<sup>4</sup> Fue sólo a raíz de la catástrofe en Japón cuando salió a la luz que la empresa publicó una declaración en defensa del fármaco en la que se argumentaba que el clioquinol no podía ser la causa de la SMON porque era insoluble y el cuerpo no lo absorbía.<sup>2</sup> No obstante, los abogados que preparaban la demanda contra la farmacéutica encontraron inquietantes pruebas de que el fármaco podía ser absorbido por el cuerpo. A pesar de afirmar lo contrario, Ciba también estaba al corriente de este hecho. Ya en 1944, los creadores del clioquinol aconsejaban que, según estudios realizados en animales, el fármaco debía administrarse bajo un control estricto y el tratamiento no debía superar las dos semanas.

Unos años más tarde, en 1965, un veterinario suizo publicó los resultados de un estudio en que los perros tratados con clioquinol padecían convulsiones epilépticas y morían. ¿Adivinan qué hizo Ciba en respuesta a ese estudio? Pues nada menos que añadir una advertencia en los prospectos de las cajas del medicamento vendidas en Inglaterra en que se aconsejaba que no se usara en animales.

Dos pediatras suecos estudiaron, en 1966, el caso de un niño de tres años que había sido tratado con clioquinol y que padecía una grave deficiencia visual; sus resultados fueron publicados en revistas médicas, lo que alertó a Ciba de que el clioquinol sí era absorbido y que podía lesionar el nervio óptico. Todos estos hechos, incluida la catástrofe de Japón, parecían no afectar a la farmacéutica, que seguía con su empeño publicitario alrededor del mundo. En 1976 el clioquinol aún estaba disponible en el mercado como medicamento sin receta para la prevención y el tratamiento de la diarrea del viajero, a pesar de que no hubiera pruebas de su efectividad.<sup>3</sup> Los prospectos de envase de 35 países diferían entre ellos en cuanto a dosis, duración del tratamiento, contraindicaciones, efectos secundarios y advertencias. Un auténtico lío.

En 1981, Ciba-Geigy había desembolsado cerca de 490 millones de dólares para paliar los efectos nocivos en las víctimas japonesas de la SMON, pero no fue hasta cuatro años más tarde, en 1985 —quince años después de la catástrofe—, cuando retiraron el clioquinol del mercado. Por el contrario, el Ministerio de Sanidad japonés lo prohibió en 1970, un mes después de que se descubriera que el clioquinol era el causante de la tragedia.

Estos hechos ilustran también un fallo, demasiado común, en el sistema de las agencias de regulación de medicamentos, que tendrían que haber pasado a la acción y no hicieron nada.

Una tercera parte de mis recuerdos de infancia relacionados con los medicamentos de que se servía mi abuelo corresponden a los corticoesteroides. Cuando, en 1948, la nueva cortisona sintética fue recetada por primera vez a catorce personas con artritis reumatoide en la Clínica Mayo de Rochester, Minnesota, tuvo un efecto milagroso.<sup>5</sup> Tan sorprendente, de hecho, que hubo quien creyó que se acababa de descubrir la cura definitiva de este tipo de artritis. Los corticoesteroides son muy efectivos para muchas otras enfermedades, como el asma o el eccema. Pero el entusiasmo inicial desapareció rápidamente al descubrirse las graves reacciones adversas que provocaban.

A mediados de los sesenta mi abuelo se rompió la cadera, y la fractura no acababa de curarse nunca. Se pasó dos años en el hospital, inmovilizado, tumbado y con la pierna escayolada, todo un récord para una fractura de cadera. No recuerdo exactamente sus palabras, pero la culpa de sus problemas era haber tomado demasiados corticoesteroides durante muchos años. Su razonamiento fue que, puesto que tenía tantos efectos beneficiosos, creyó conveniente tomar corticoesteroides incluso cuando no tenía problemas de salud; creía que de esta forma aumentaba su fuerza y su vitalidad. Como explicaré más adelante, parece que es imposible sacarnos de la cabeza la idea de que un «remedio milagroso», ya sea un fármaco legal o ilegal, nos permita mejorar nuestro rendimiento físico natural, nuestro humor o nuestra capacidad intelectual.

Por aquel entonces caí en la cuenta de que muy probablemente fue un visitador médico quien convenció a mi abuelo para que tomara corticoesteroides: los visitadores rara vez hablan del lado oscuro de los fármacos, y sistemáticamente exageran sus beneficios, incluso llegando a recomendar fármacos para cualquier otra enfermedad. Para mejorar las ventas no existe método más efectivo que persuadir a gente sana para que tome medicamentos que no necesita.

Todos los recuerdos de infancia que tengo sobre medicamentos son

negativos: en vez de curarme, que es lo que debían hacer, me perjudicaban. Yo era propenso a marearme, por lo que mi abuelo me daba medicamentos (sin duda antihistamínicos) que me provocaban tal somnolencia y molestias que, después de tomarlos unas cuantas veces, decidí que era peor el remedio que la enfermedad, y me negué a tomar más; a cambio, le pedí que simplemente parase el coche cada vez que tuviera ganas de vomitar.

Los jóvenes son inestables, y a menudo les resulta difícil escoger la profesión a la que se quieren dedicar. A los quince años dejé la escuela para ser técnico mecánico de radiofrecuencia, por la fascinación que me habían producido mis años de aficionado a las radios. A mitad del verano cambié de opinión y empecé mis estudios secundarios, convencido de que quería licenciarme en ingeniería mecánica, pero esa idea tampoco duró mucho. Me interesé por la biología, una de las materias, junto con la psicología, más populares a finales de los sesenta. Sabía que no había mucha demanda laboral para ninguna de las dos, pero esa trivialidad me importaba bien poco. Después de todo, éramos estudiantes en 1968, el año en que se rompió con todo lo establecido y teníamos el mundo a nuestros pies, el ambiente estaba cargado de optimismo y nuestra prioridad era encontrar nuestra propia filosofía de vida. Leyendo a Sartre y a Camus adopté la idea de que no se deben seguir las costumbres, las tradiciones o las opiniones de los demás, y que era yo mismo quien debía decidir mi futuro; así que volví a cambiar de idea y decidí que quería ser médico.

Al final acabé aprendiendo de ambos extremos del espectro: pasé gran parte de mis vacaciones en casa de mis abuelos, y fue en una de esas estancias que tuve claro que no debería perder el tiempo queriendo ser médico. En mi último año de instituto mi abuelo me ofreció ir a su consulta, situada en un barrio rico de Copenhague, y fue allí donde me di cuenta de que la mayoría de los problemas de sus pacientes no eran nada graves, sino la simple exteriorización de su aburrimiento. Muchas mujeres no sabían con qué ocupar su tiempo, no trabajaban y tenían asistentas en casa que les ayudaban con las tareas domésticas, así que debían pensar que no era mala idea ir a ver a su joven y atractivo médico... Como ese chiste sobre tres mujeres que suelen coincidir en la sala de espera. Un día, una de ellas no aparece, por lo que una pregunta a la otra si sabe qué le ha pasado. «Oh, no ha venido porque está enferma», le responde.

Me pareció que el estudio de los animales era más significativo, por lo que me tomé mis estudios como si de una prueba de velocidad se tra-



tase, pero al final la única conclusión que saqué fue que aún no sabía qué hacer con mi vida. Las posibilidades de encontrar un trabajo eran escasas, porque no realicé ningún estudio o investigación durante mi carrera, ni cualquier otra actividad paralela que pudiera llamar la atención de mis potenciales jefes por encima de otros cincuenta candidatos.

Ante esta situación, lo que mucha gente hacía era convertirse en maestro de escuela. Y lo intenté, pero no funcionó. Es decir, volví a la escuela poco después de haberla abandonado, con la diferencia de que ahora me sentaba en la mesa del profesor. No era mucho mayor que mis alumnos, y no podía evitar sentir que tenía más en común con ellos que con el resto de profesores, cuya adicción al tabaco, por otro lado, era simplemente increíble. A pesar de que podría haber aprendido a fumar en pipa, no tenía la madurez suficiente para esa profesión, y me costaba aceptar que eso era lo que iba a hacer durante los 45 años siguientes, como si mi vida se estuviera acabando antes siquiera de haber empezado.

Hubo dos cosas que me molestaron especialmente durante los seis meses que traté de aprender a enseñar, bajo la supervisión de otro profesor. En las clases de biología no usábamos demasiado los libros de texto, a pesar de que muchos de ellos eran excelentes. Era la oscura década de los setenta, cuando nuestras universidades y la esfera académica en general estaban muy influidas por los dogmas, especialmente por el marxismo, y no era muy recomendable plantear que quizá ciertas cosas podían hacerse de otra manera. El jefe de estudios de la escuela me pidió que, en vez de usar libros de texto, tratara de preparar mi propio material educativo, porque debía adecuarme a la época en la que vivíamos. Hay quien, con mucho acierto, bautizó esos años como la época sin historia. Así que me puse a recortar noticias de los periódicos sobre la industria petrolera y la contaminación, y me pasé horas y horas delante de la fotocopidora juntando mis «noticias de última hora» en un compendio. No me gustaría que se desprendiera de mis palabras que no creyera que esto fuera interesante o importante, pero yo enseñaba biología, que se remonta a miles de millones de años atrás, así que no entendía ese empeño constante en tratar algo que había pasado el día anterior.

El otro inconveniente era la moda pedagógica predominante, la que dictaba que tenía que escribir un plan detallado de cada clase, remarcando las metas educativas que quería lograr, con sus correspondientes subobjetivos, así como el método para conseguirlo, y un largo etcétera. También se esperaba que, una vez acabada la clase, analizara mi trabajo, y que consultara al jefe de estudios si había logrado mis objetivos o no. Evidentemente, meditar sobre lo que quería conseguir y posteriormente evaluar el resultado no me parecía nada ilógico, pero era

tal la

cantidad de trabajo que eso suponía que acababa exhausto, debido a que no soy precisamente un tipo bueno para llevar la contabilidad. También daba clases de química, y precisamente enseñando esa materia sentía que toda esa rigidez era excesiva; enseñar a los alumnos por qué y cómo reaccionan las sustancias químicas es una tarea bastante directa, ya que, como en las matemáticas, había ciertos hechos y principios que tenías que aprender, y si no lo hacías (por falta de ganas o de capacidad), poco podía hacer el profesor al respecto. Pongamos que un profesor de piano tuviera que crear un programa igual de complejo antes de cada clase, y que además tuviera que evaluarse al acabar. ¡Estoy seguro de que todos los profesores de piano saldrían por piernas!

Todas estas reuniones metafísicas con los jefes de estudios me hacían pensar en las clases de mi instituto en Dinamarca, en las que se nos pedía que analizáramos poemas: a mí este tipo de ejercicios se me daban bastante mal, y pensaba que era enervante que los autores de esos poemas no hubieran escrito de forma más clara qué tenían en mente, si querían estar en contacto con el resto de los mortales. Además, nuestra profesora se encontraba en una situación de injusta superioridad, ya que ella contaba con un manual escrito por un académico en el que se explicaba cada una de las interpretaciones poéticas que nos preguntaba. Éste es un tema que siempre me ha resultado gracioso. Es como esa anécdota que me contaron sobre unos críticos de arte que interpretaron el significado de un cuadro, y después se preguntó directamente al artista si habían acertado, a lo que éste les respondió que sus cuadros no significaban nada, y que él sólo pintaba porque se divertía haciéndolo. Pablo Picasso pasó por muchas etapas artísticas durante su vida, y en una ocasión algún periodista le preguntó qué era lo que estaba buscando. Picasso respondió: «Yo no busco, encuentro».

Mis alumnos creían que lo hacía bien, pero los jefes de estudio no opinaban igual. Dijeron que podían aceptarme, pero que de su evaluación se desprendía que encontrar trabajo como profesor iba a ser algo complicado, así que preferían suspenderme para que así pudiera meditar sobre si realmente quería ser profesor o no. Ésta es la única vez que suspendí un examen, pero les estoy enormemente agradecido porque eso me hizo entrar en razón. La verdad es que no me esforcé mucho en esa profesión: la universidad me había resultado tan fácil que ni siquiera pensé en trabajar por las tardes, como hacían esos profesores que tuvieron más éxito que yo. No me imaginaba que la tarea de enseñar se considerara como algo tan complicado. Más adelante fui profesor de teoría de la ciencia en la universidad durante más de veinte años.



Después de tratar infructuosamente de conseguir un trabajo como químico o biólogo, mi abuelo sugirió que probara en la industria farmacéutica. Envié tres solicitudes, y me llamaron para dos entrevistas. Mi primer contacto con la industria fue muy extraño: casi podía oler los preparados vitamínicos de mi infancia al entrar en el despacho, y el hombre que me entrevistó tenía un aspecto gris, era medio calvo y tenía una barba que lo hacía digno de uno de esos vendedores de aceite de serpiente o de whisky que aparecen en las películas del Oeste; alguien a quien no comprarías un coche de segunda mano. Tenía también el perfil, desde mi punto de vista, de un vendedor de lencería o de perfumes. Incluso el nombre de la empresa parecía de otra época. Y era evidente que ninguno de los dos se sentía cómodo frente al otro.

La segunda empresa me pareció más moderna y atractiva. Se trataba de Astra Group, con sede en Suecia. Conseguí el trabajo, y estuve siete semanas en Södertälje y Lund, asistiendo a cursos sobre fisiología humana, enfermedades y fármacos. Uno de los cursos se llamaba «Técnicas de información», aunque no pude evitar proponer al profesor que lo cambiase por «Técnicas de venta». Ignoró mi sugerencia, pero se trataba de un curso para manipular a los médicos con el fin de que o bien se comprometieran a recetar los productos de la farmacéutica en lugar de los de la competencia, o para que recetaran aún más fármacos suyos a otros pacientes o simplemente aumentarían las dosis: se trataba básicamente de incrementar las ventas. Aprendíamos cómo hacerlo escenificando diferentes situaciones en que algunos de nosotros representábamos el papel de todos los tipos de médicos (desde los más reticentes a los más comunicativos) y el resto tenía que ganarse nuestra confianza para «cerrar el trato».

Cuando conocí las cifras del consumo de fármacos, lo primero que pensé fue: «Vaya, es increíble que existan tantos fármacos, y que se usen tanto y para tantos tipos de dolencias. ¿Es posible que sean tan eficaces como para justificar este uso tan masificado?».

Como vendedor farmacéutico (aunque el nombre oficial era el de representante farmacéutico) recorrí el barrio que me asignaron y visité a médicos de familia y especialistas. No me gustó. A pesar de contar con una educación académica completa y un brillante expediente, me sentía inferior al hablar con médicos que a veces me trataban con desprecio, cosa que entiendo; debe de ser un fastidio tener que dedicar tiempo a un visitante, y a menudo me preguntaba por qué no se negaban a atenderme. Existían tantas farmacéuticas que era habitual que un médico recibiera más de una visita a la semana.

Ese trabajo presentaba poquísimos retos intelectuales para mí, y pronto me di cuenta de que mi educación universitaria se marchitaría



con rapidez si no cambiaba pronto de trabajo. Si seguía así, mi autoestima y mi identidad se verían amenazadas. Para triunfar como comercial tienes que ser como un camaleón, ser capaz de adaptar tu personalidad en función de quien tienes delante. El riesgo que corría al representar tantos papeles diferentes, asintiendo al discurso de médicos con quienes estaba en desacuerdo, era el de perder mi identidad. Había leído algunas obras de Soren Kierkegaard, y era consciente de que perder tu identidad es lo peor que te puede pasar: al engañar no sólo a los médicos, sino también a mí mismo, era incapaz de mirarme al espejo y aceptar lo que veía. A menudo lo más sencillo es vivir en una mentira, y recuerdo que cuando vi en un teatro de Londres, años más tarde, la obra de Arthur Miller *Muerte de un viajante*, me conmovió porque comprendía perfectamente de qué se trataba.

Los médicos escuchaban el discurso que les soltaba para vender mis productos y evitaban hacerme preguntas comprometidas, aunque en un par de ocasiones me respondieron que estaba equivocado. Astra había creado un nuevo tipo de penicilina, la azidocilina, bautizada con un nombre comercial bastante sugestivo: Globacilina. Como si resultara eficaz para cualquier dolencia. Durante una de las campañas de promoción tratamos de ofrecerla como remedio contra la sinusitis aguda, e informamos a los médicos de que existía un estudio que demostraba que el fármaco penetraba en la mucosa de los senos donde residían las bacterias, cosa que la penicilina anterior no lograba, y que en eso radicaba la ventaja de la Globacilina. Un otorrinolaringólogo me comentó que era imposible realizar biopsias o medir la concentración de antibiótico en la mucosa, ya que era inevitable que en las muestras con una concentración mayor se incluyeran capilares sanguíneos. El hecho de que un otorrinolaringólogo me dijera que la farmacéutica me había mentido fue tremendamente humillante; en la universidad se nos prepara para pensar por nosotros mismos, pero yo había fracasado al aplicar esa habilidad en el ámbito médico.

Otra de las razones para usar este fármaco nuevo —y más caro— era su efecto sobre una bacteria en particular, *Haemophilus influenzae*, que era de cinco a diez veces mejor que la penicilina, según un experimento de laboratorio con una placa de Petri. Las preguntas que debían haberse formulado son:

- i) ¿Estos estudios fueron realizados por la farmacéutica y sus resultados posteriormente confirmados por investigadores independientes?
- 2.) ¿Cuáles son los efectos del tratamiento de la sinusitis aguda con penicilina o azidocilina en comparación con los resultados con placebo? En caso de que existan tales efectos, ¿son suficientes para justificar el

tratamiento habitual de la sinusitis con antibióticos, teniendo en cuenta sus efectos secundarios?

- 3) Y lo más importante, ¿se ha comparado la azidocilina con la penicilina mediante ensayos aleatorizados de sinusitis aguda? Y en tal caso, ¿sus efectos fueron mejores?

Estas preguntas habrían dejado claro que no existía un fundamento razonable para usar azidocilina. A pesar de eso, durante un tiempo, y empleando estos argumentos de dudosa validez, conseguimos vender el fármaco a los médicos, aunque actualmente ya no está en el mercado.

Tras sólo ocho meses como representante, empecé a trabajar como jefe de producto, responsable de los documentos y las campañas de venta para el siguiente trienio, en colaboración con el jefe de ventas. No me siento orgulloso al recordar en qué consistía nuestro trabajo: vendíamos la terbutalina (Bricanyl), un fármaco para el asma, y en una de las campañas tratamos de convencer a los médicos de que sus pacientes requerían un tratamiento continuado no sólo con comprimidos, sino también con espray. De nuevo, les ocultábamos información relevante, como los resultados de los ensayos aleatorizados de este tratamiento combinado respecto del tratamiento con uno de los dos (espray o comprimidos).

#### LAS MUERTES POR ASMA SE DEBÍAN A LOS INHALADORES PARA EL ASMA

Hoy en día ya no se recomienda el tratamiento con inhaladores que contienen fármacos como la terbutalina y, de hecho, muchas directrices los prohíben debido a su toxicidad. El epidemiólogo neozelandés Neil Pearce ha escrito un informe extremadamente alarmante sobre el poder que la industria farmacéutica y sus aliados a sueldo tienen sobre los médicos en relación con el asma.<sup>6</sup> Cuando aparecieron los inhaladores en el mercado, en la década de los sesenta, sus ventas aumentaron al mismo ritmo que el número de muertes por asma; fue sólo después de que las autoridades alertaran de los peligros de su uso excesivo que ambas cifras disminuyeron. Pearce quería estudiar detalladamente uno de estos fármacos: la isoprenalina, de la farmacéutica Riker. La propia empresa le envió datos con la confianza de que demostrarían la falsedad de la teoría que atribuía las muertes a este fármaco. Sin embargo, Pearce confirmó la teoría y mandó su artículo a la farmacéutica (algo que no se debe hacer jamás); ésta le dijo que pensaban demandarlo. La universidad en la que trabajaba le prometió que dispondría de sus servicios jurídicos en caso de que se llevara a cabo la demanda, por lo que publicó su estudio. El

resultado fue que los médicos especialistas en asma le saltaron a la yugular.

Los médicos suelen ponerse hechos una furia cuando se les dice que han causado algún daño a sus pacientes, aunque lo hayan hecho de buena fe. Escribí un libro sobre mi experiencia después de demostrar en 1999 los daños que causaba el cribado mamográfico, que convierte innecesariamente a muchas mujeres sanas en pacientes con cáncer.<sup>7</sup>

Eso fue en 1972. Pero a pesar del apoyo que se dio a los descubrimientos de Pearce en ese momento, los expertos en asma declararon dieciséis años más tarde, cuando Pearce volvió a investigar sobre el asma, que se había demostrado que su teoría era errónea, aunque nadie fue capaz de explicar el incremento y la posterior disminución de las muertes por asma de la década de los sesenta. Esta confusión parece que fue creada e impulsada por la industria de la duda, o lo que es lo mismo, las investigaciones realizadas por especialistas en asma de medio pelo contratados por las farmacéuticas. «La duda es nuestro producto», declaró en una ocasión un ejecutivo del tabaco,<sup>8</sup> y parece que esta pantalla de humo siempre funciona: paga a alguien para que escriba un montón de sinsentidos y confunda al público, y así la gente dejará de creer en lo que dice un estudio genuino y riguroso y acabará tragándose el sapo.

En 1976 apareció en Nueva Zelanda una nueva epidemia de muertes por asma, y cuando los compañeros de Pearce sugirieron que podía estar causada por exceso de tratamiento de los pacientes, se toparon con reacciones muy hostiles por parte del Asthma Task Forcé, la comisión oficial contra el asma, que creía que el problema residía precisamente en la falta de tratamiento. Ésta es una posición típica de la industria farmacéutica, y de hecho el principal patrocinador de la investigación contra el asma en Nueva Zelanda era Boehringer Ingelheim, la farmacéutica que creó el fenoterol (Berotec).

Cuando Pearce et al. descubrieron que esa nueva epidemia seguía el mismo patrón que el de las ventas de fenoterol, se armó la gorda. Toparon con mucha resistencia y se les reclamó que sus datos fueran minuciosamente examinados por terceros; esta resistencia no procedía únicamente de los más allegados a la farmacéutica, sino que la propia farmacéutica solicitó asimismo esos datos. Un abogado les aconsejó que no hicieran caso de las amenazas legales y que no mostraran el documento a la farmacéutica hasta que fuese aceptado para su publicación.

La presión fue aumentando, y también se sumaron a la cruzada el Consejo de Investigación Médica (a pesar de no haber financiado el

estudio) y la universidad. No entendían —o prefirieron ignorar— el hecho de que no tenían ningún derecho a obstaculizar esta investigación. El único camino viable era llamar a la puerta del órgano más elevado de todos, el Departamento de Salud de Nueva Zelanda, donde los investigadores descubrieron que Boehringer Ingelheim se les había adelantado.

Se difundieron todo tipo de rumores falsos, incluyendo alegaciones falsas de que el estudio no disponía de protocolo, a pesar de que tanto la Asthma Foundation como el Consejo de Investigación Médica que se negó a financiar el estudio lo habían tenido en las manos. Boehringer Ingelheim consiguió posponer (y a punto estuvo de evitar) la publicación del estudio en *The Lancet*, que finalmente abandonó la idea de publicarlo cuando ya lo habían aceptado, debido a la enorme presión a la que se vio sometida la revista. La revista *The Lancet* recibía a diario un buen número de faxes quilométricos de la farmacéutica, hasta que dijeron basta.

Boehringer Ingelheim había invertido mucho en convencer a los especialistas, y al final consiguió de ellos lo que quería: que esos especialistas estuvieran de su parte, que les preocupara que la filial de Nueva Zelanda acabara cerrando; no pensaron en sus pacientes. El Departamento de Salud de Nueva Zelanda también se posicionó del lado de la farmacéutica y rompió con la confidencialidad del estudio al entregar a la empresa una copia del manuscrito que ésta ya había solicitado a los investigadores.

El resultado no podría haber sido peor. El primer estudio de los investigadores no tuvo financiación, ni tampoco el segundo, y el hospital de Dunedin les negó el acceso a las historias clínicas. Además, el Departamento de Salud no les garantizó que no entregaran el segundo estudio a la farmacéutica; cuando los investigadores se negaron a proporcionárselo, lo solicitó directamente a la universidad amparándose en la Ley de Libertad de Información. De hecho, antes incluso de que los datos originales llegaran a la imprenta, Boehringer se los envió al equipo de investigadores a quienes pagaba un sueldo con la orden de que debían obtener resultados distintos a los de ese estudio.

Una transgresión en toda regla de los fundamentos éticos científicos. A pesar de sus indecentes tejemanejes, Boehringer acabó perdiendo la batalla. La cuota de mercado del fenoterol se desplomó del 30% a sólo el 3 % en tres años, y las muertes por asma cayeron simultáneamente, lo que no hace sino defender el trabajo de Pearce et al.

MARKETING E INVESTIGACIÓN BAJO SOSPECHA

Un día fuimos a visitar a un grupo de neumólogos para pasarles un vídeo sobre unas pequeñas partículas blancas que se habían depositado en la

mucosa de la tráquea; se había analizado el movimiento de estas partículas hacia la boca tanto en los pacientes que tomaban terbutalina como en los que no, y el resultado era que el cilio desplazaba las partículas con mayor rapidez en los pacientes tratados con terbutalina. La idea era convencer a los médicos de que no sólo tenían que recetar la terbutalina para el asma, sino también para la bronquitis crónica, muy relacionada con el tabaquismo. Los enfermos de bronquitis crónica tosen constantemente, motivo por el cual se creía que una mayor velocidad de salida de los agentes irritantes de los pulmones era beneficiosa. De nuevo, si se hubiera formulado la pregunta mágica, se habría descubierto que el emperador iba desnudo, porque no se había realizado ningún ensayo aleatorizado que demostrase que la terbutalina tenía efecto en los pacientes con bronquitis crónica. De hecho, actualmente sólo se aprueba el uso de la terbutalina para el asma y otros broncoespasmos, pero no para la bronquitis crónica.

Publicitar un fármaco para indicaciones no aprobadas (lo que en inglés se conoce como «*off-label use*») es ilegal. Como veremos en el siguiente capítulo, este tipo de marketing ilegal es muy habitual, como también lo es que las farmacéuticas se salten la ley. No es ilegal, sin embargo, hablar de los resultados de una investigación con médicos, por lo que podíamos mostrarles esa película sin infringir ninguna ley siempre y cuando no les recomendáramos que recetaran el fármaco para la bronquitis crónica. En el caso de que los médicos nos hubieran preguntado, les podríamos haber dicho que no estábamos autorizados para recomendarlo para ese uso en concreto, pero que los resultados eran interesantes, de manera que tenían libertad para recetarlos en los casos que ellos creyeran adecuados; es absurdo que este tipo de comentarios indirectos no estén prohibidos, porque en mi opinión deberían estarlo. No hay ningún motivo de peso para presentar investigaciones preliminares a médicos en ejercicio, y sólo tendría sentido si se hiciera con investigadores y con el objetivo de llevar a cabo un ensayo clínico definitivo para que los reguladores farmacéuticos aprobaran su uso para una nueva indicación.

También rozamos los límites de la ley con una nueva indicación, pero antes de comentarlo quiero explicar qué es la Colaboración Cochrane: se trata de una organización sin ánimo de lucro creada en 1993 por Iain Chalmers en Oxford, Reino Unido. Nació a raíz de la frustración de los investigadores frente a la mala calidad y la parcialidad de la mayoría de las investigaciones médicas, y de la necesidad de contar con informes sistemáticos y rigurosos de los ensayos aleatorizados que permitan definir con claridad los beneficios y los inconvenientes de cada intervención. La Colaboración Cochrane creció con rapidez desde sus inicios, y

actualmente cuenta con 30.000 colaboradores. Las revisiones se publican en formato electrónico en la Biblioteca Cochrane, que ya cuenta con un catálogo de más de 5.000 entradas y se actualiza con asiduidad. La mitad de la población del mundo tiene acceso gratuito a los informes completos por medio de suscripciones nacionales que a menudo financian los Gobiernos, mientras que la otra mitad tiene acceso a los resúmenes.

La tos es algo muy común, y el mercado de los antitusígenos sin receta es enorme. Una revisión sistemática de los ensayos clínicos aleatorizados realizada por la Colaboración Cochrane demostró que ninguno de ellos era eficaz,<sup>9</sup> lo que quiere decir que el poderoso mercado de los antitusígenos no es más que una poderosa máquina de malgastar el dinero. Los fármacos como la terbutalina parecen ser también ineficaces,<sup>10</sup> pero alguna mente brillante de Astra acuñó la idea de que se debería sugerir a los médicos que el fármaco tenía efecto contra la tos, haciendo referencia al estudio del que ya hemos hablado sobre la mucosa.

Yo no puedo mostrarme más escéptico. ¿Qué sentido tiene que un medicamento que se usa para dilatar las vías respiratorias de los que padecen asma sirva para una tos que nada tiene que ver con los broncoespasmos? Dejando de lado los tecnicismos jurídicos, creo que esto puede considerarse hacer publicidad de un fármaco para una indicación no aprobada. Más cuando no hay testigos que puedan determinar hasta qué punto se alentó directamente a los médicos para que recetaran el fármaco para la tos, puesto que en la mayoría de estos encuentros sólo están presentes el médico y el representante.

Aunque también hicimos algo bueno: creamos una guía ilustrada para los enfermos de asma sobre cómo debe utilizarse el espray en ocho pasos, además de calcular la cantidad de dosis que quedan al sumergir el bote en agua y ver si se hunde o flota.

Durante los dos años que trabajé en Astra (de 1975 a 1977) lanzamos al mercado un nuevo producto: las pastillas de cinc, que fueron autorizadas para tratar las úlceras venosas e isquémicas de las extremidades inferiores, así como una enfermedad rara de carencia de cinc, la acrodermatitis enteropática, que altera la absorción de este mineral. Aún conservo el folleto publicitario de veinte páginas que redacté para su lanzamiento, muy similar a otro que se usó en Suecia.

Al comparar el folleto con la revisión Cochrane sobre el uso de cinc en úlceras en las extremidades inferiores<sup>11</sup> me sorprendieron los resultados: el primer estudio mencionado en el folleto es también el que contaba con más pacientes, y apareció en la prestigiosa revista *The Lanceta* lo que resulta muy atractivo a efectos promocionales. Como ya he dicho, los resultados son impresionantes.<sup>11</sup> Según el folleto, las úlceras de los 52 pacientes tratados con cinc se curaron en 32 días, mientras que

las de los pacientes tratados con placebo tardaron 77 días. Con todo, el ensayo es poco fiable: el folleto decía que, debido a que los resultados de los primeros 16 pacientes mostraban claramente cuál de los dos grupos fue tratado con cinc, era imposible continuar con un estudio de este tipo. La revisión Cochrane no incluyó dicho ensayo porque no era aleatorizado, algo que se espera que ocurra en un ensayo ciego.<sup>2</sup>

El folleto también informaba de los efectos positivos obtenidos en los ensayos aleatorizados, lo que difiere de la opinión de los autores del informe Cochrane. Incluyeron seis ensayos realizados con pocos pacientes y de mala calidad y no encontraron ninguna prueba del efecto beneficioso del cinc. Como ocurrió con la Globacilina, el cinc desapareció del mercado.

En 1977 me ofrecieron un trabajo en Astra-Syntex, el conglomerado formado por Astra y la farmacéutica californiana Syntex. Mi labor consistía en crear un departamento médico y supervisar los ensayos clínicos y las solicitudes de registro de fármacos e indicaciones nuevas. Me alegré de abandonar el campo del marketing, pero a la vez estaba preocupado por las investigaciones que allí se realizaban, por lo que decidí marcharme. Escogí el camino más complejo y empecé a estudiar Medicina en 1978 a la vez que trabajaba para ellos. Obtuve el título al cabo de seis años y abandoné la empresa para trabajar en diferentes hospitales de Copenhague.

Astra-Syntex sobrevivía gracias a un único fármaco, el naproxeno (Naprosyn), un antiinflamatorio no esteroideo (AINE) usado para la artritis. Fue al realizar diversos ensayos sobre este fármaco cuando descubrí que ni yo mismo era inmune a la influencia de la farmacéutica. Existen diferentes tipos de AINE en el mercado, pero curiosamente uno empieza con la idea de que *su* producto *puede ser* mejor que el resto, y cuando menos te lo esperas ya estás convencido de que *es* mejor. Como si en vez de ser un producto fuera un hijo. Una de las razones por las cuales el marketing farmacéutico es tan eficaz es que los visitantes creen que venden fármacos excelentes.

---

<sup>2</sup> Los ensayos se sirven de diversas técnicas de enmascaramiento para evitar que las expectativas del paciente, del médico/investigador o del propio evaluador influyan sobre el resultado de un estudio. Las técnicas de enmascaramiento más comunes son: simple ciego (el paciente, pero no el investigador/médico, desconoce el grupo al que ha sido asignado, es decir, ignora cuál de los posibles tratamientos recibe), doble ciego (el investigador/médico y el paciente desconocen el grupo de asignación de este último) y triple ciego (cuando también el análisis y la evaluación de los datos se llevan a cabo sin conocer la identidad de los grupos). (*N. del T.*)

Prueba de mi ingenuidad era que llegué a proponer a la oficina europea de la empresa, situada en Londres, que se realizaran ensayos comparando el naproxeno con un simple analgésico (como el paracetamol) en pacientes con lesiones deportivas. El director médico me explicó amablemente que no tenían interés alguno en un ensayo de ese tipo, pero no llegó a explicarme el porqué de su actitud a pesar de mi insistencia. La razón, como no podía ser de otra forma, era que ese ensayo podía revelar que determinados analgésicos mucho más baratos que el naproxeno eran igual de eficaces, sin olvidar que ya sabíamos que el paracetamol es mucho más seguro que el naproxeno. Para convencer a la gente de que tomara naproxeno en vez de paracetamol era necesario hacer creer a los médicos que el naproxeno era mucho más eficaz, a pesar de que no existieran pruebas de ello.

El truco estaba en usar argumentos teóricos. Se trata de una herramienta de marketing muy poderosa, aun cuando los argumentos resultan insostenibles. En los manuales de farmacología se describe el naproxeno como un fármaco con propiedades antiinflamatorias, con un despliegue publicitario como el siguiente: al sufrir una lesión deportiva, los tejidos se dañan y aparece una inflamación sin edema, por lo que, para una recuperación más rápida, es importante que se reduzca la inflamación.

Es muy fácil tentar a los médicos para que actúen erróneamente si les haces escuchar el canto de las sirenas, y sobre todo si les pagas por cantar y por escuchar (véase el capítulo 8). Como explicaré con detalle más adelante, los AINE son muy peligrosos, y miles de pacientes mueren cada año por culpa de úlceras pépticas o infartos de miocardio, por mencionar un par de los peores efectos adversos. Pero eso se soluciona sólo con técnicas de marketing. Hace un par de años, la televisión danesa trató el uso indiscriminado de AINE en los clubes de fútbol profesional para todo tipo de dolores. El hecho de que fueran fármacos con receta no resultaba un obstáculo, ya que los médicos de los equipos los proporcionaban en grandes cantidades, por lo que los futbolistas podían tomar tantos como quisieran sin tener que pedirlos. La noticia fue un escándalo, pero como ocurre a menudo con los escándalos, la gente se olvidó de ello rápidamente e imagino que hoy en día las cosas siguen igual.

Creo que fue en 1980 cuando vino a verme un reumatólogo que trabajaba para la selección danesa de fútbol; quería saber si el naproxeno era más efectivo que la aspirina para tratar las lesiones deportivas. La aspirina también es un AINE, de hecho es el más antiguo y barato de todos. No obstante, a menudo se descarta su uso porque mucha gente cree que tiene efectos analgésicos pero no antiinflamatorios. A pesar de las reticencias de mis jefes de Londres, realizamos un ensayo con dosis

bajas de aspirina, y el resultado fue el esperado: no se apreciaba ninguna diferencia importante entre el naproxeno y la aspirina. Aun así, el departamento de estadística analizó los resultados, y tras rebuscar en todos los rincones dio con algo que mitigó los temores de la empresa de que el naproxeno no fuera mejor que la aspirina. El resumen del informe dice:<sup>13</sup>

Las lesiones recientes fueron sobrerrepresentadas en el grupo de ácido acetilsalicílico ( $p < 0,01$ ), y cuando se analizó conjuntamente a los pacientes (es decir, de las dos ramas de tratamiento) el resultado del tratamiento fue sustancialmente mejor en los casos en que el intervalo entre la lesión y el inicio del tratamiento era menor. Este hecho puede haber influido en los resultados del ensayo.

¡Vaya, y pensar que fui uno de los autores del ensayo! En principio no es malo ser cauteloso en el resumen, pero imaginemos qué ocurriría si el naproxeno hubiera sido más eficaz que la aspirina y en el grupo de naproxeno hubiera habido un número mayor de lesiones recientes. ¿Tendría el resumen un tono tan cauteloso si el resultado fuera tan positivo para la farmacéutica? Muy probablemente no, y dudo que apareciera mencionado en el cuerpo del artículo.

La primera revista especializada que recibió nuestro artículo fue el *British Journal of Sports Medicine*. Su editor era totalmente consciente de las prioridades comerciales de la industria farmacéutica y nos dijo que le sorprendía que enviáramos nuestro ensayo desde Syntex, ya que en él se contradecían las declaraciones de la empresa acerca de que el naproxeno era más efectivo que el paracetamol y la aspirina. Nos sorprendió tanto que un editor se posicionara tan honestamente a favor de los intereses comerciales de una empresa que su siguiente comentario nos hizo estallar de risa: dijo que había observado que fueron dieciocho pacientes los que tomaron aspirina durante los tres días siguientes a la lesión, en comparación con sólo dos en los tratados con naproxeno. A continuación sugirió que la comparación sería más justa si seleccionáramos otro grupo de al menos dieciséis pacientes y les suministráramos naproxeno durante los tres días siguientes a su lesión. Si aceptábamos hacer esto, él se replantearía publicar nuestro artículo. Increíble. ¿Cómo se le ocurrió la posibilidad de incluir otros dieciséis pacientes en una de las dos ramas si se trataba de un ensayo doble ciego? ¡Es simplemente imposible! Al final, aunque no era nuestra intención, abandonamos la batalla y aceptamos publicar el ensayo en una revista poco conocida, que desapareció al cabo de cinco años.<sup>13</sup>

Sigo preguntándome cómo es posible afirmar que los AINE tienen

efectos antiinflamatorios, a menos que se trate sólo de una estrategia publicitaria. Si un medicamento tiene efectos analgésicos se recuperará la movilidad más rápidamente, lo que hará que el edema se reduzca, así que ¿cómo se puede afirmar que existe también un efecto antiinflamatorio? Cuando se estudió el efecto de los AINE en ratas se vio que sus patas se habían hinchado y eran más sensibles, pero ¿qué prueba ese hecho? Hablé del tema con diversos reumatólogos y ninguno supo darme una respuesta convincente.

Sin embargo, un día contactó conmigo un grupo de traumatólogos que querían estudiar el efecto del naproxeno en las torceduras de tobillo, y aproveché la situación para determinar también sus efectos en los edemas; lo conseguimos sumergiendo un pie en agua y comparando su volumen con el del otro pie. Resultó ser un ensayo muy interesante. Distribuimos 173 pacientes de manera aleatorizada dos veces: con muletas y sin ellas, y con naproxeno y con placebo, lo que llamamos diseño factorial, y que no se usa tan a menudo como cabría esperar, a pesar de su elegancia. Este método permite obtener respuestas a dos preguntas y requiere un menor número de pacientes que si sólo se plantea una pregunta. Los resultados fueron sorprendentes.<sup>14</sup> Los pacientes se recuperaron con más rapidez cuando iban sin muletas, ya que eso hacía disminuir el edema, mientras que el naproxeno no tuvo ningún efecto sobre el edema. Nuestros jefes suecos, tan propensos al marketing, volvieron a entrometerse en la investigación, por lo que finalmente no había datos numéricos para ninguno de los dos resultados en el artículo que publicamos. No obstante, aún conservo el informe del ensayo interno más completo, y el efecto de la movilización es espectacular: ya en la primera visita de seguimiento, pasados de dos a cuatro días, 30 de los 68 pacientes estaban recuperados, en comparación con sólo 10 de 63 del grupo con muletas; además, la diferencia del volumen entre los dos pies era de sólo 28 ml en los pacientes movilizados, mientras que en los pacientes que usaron muletas la diferencia de volumen ascendía a 71 ml.

En resumen, resultó ser un estudio apasionante que además tenía implicaciones prácticas. Pasados los años, me torcí el tobillo. Ocurrió durante un viaje a Londres para asistir a una reunión de la comisión consultiva del *British Medical Journal (BMJ)*, y el dolor era tremendo, por lo que cuando llegué andaba con evidente dificultad. Uno de los miembros de la comisión me preguntó que por qué no iba con muletas, a lo que le respondí que había realizado un ensayo en que se demostró que los pacientes se recuperan en menos tiempo si no las usan, y parece que mi respuesta le resultó interesante, porque decidió analizar sistemáticamente el reposo en cama de pacientes de todas las enfermedades; eligió 39 ensayos (un total de 5.777 pacientes) de 15 tipos

distintos de dolencias.<sup>15</sup> Descubrió que la inmovilización es perjudicial para los pacientes, ya que ni un solo resultado mostraba una mejora importante, mientras que en varios casos incluso evidenciaba un empeoramiento.

Enviamos el ensayo a *Acta Orthopaedica*, una modesta revista escandinava, pero fue rechazado por los editores porque no supieron valorar su importancia. También lo intentamos con el *BMJ*, pero el resto de los autores del estudio querían publicarlo a toda costa. No supe convencerles de que era demasiado importante para publicarlo en danés, pero eso fue lo que ocurrió una vez tuvimos el artículo traducido. Años más tarde vino a verme un investigador que trabajaba en el análisis sistemático del tratamiento de traumatismos de partes blandas para decirme que nuestro ensayo no sólo era el más extensivo, sino también el mejor. Y me pidió que tradujera el artículo del danés al inglés.

En 1990 defendí mi tesis doctoral, «Bias in double-blind triáis»<sup>16</sup> [El sesgo en los ensayos doble ciego], compuesta de seis artículos. Mi trabajo consistía en el análisis detallado de 244 ensayos que comparaban los diferentes tipos de AINE. Era la primera vez que se estudiaba un campo terapéutico al completo, y saqué a la luz una ingente cantidad de estudios sesgados que favorecían el medicamento patrocinado por una farmacéutica frente a los fármacos de control. Los informes de los ensayos eran por lo general tan poco fiables que, en lugar de aparecer en revistas científicas, deberían haber sido publicados con fines publicitarios.

También recopilé los ensayos que comparaban los AINE con placebo para estudiar si los AINE tenían realmente un efecto antiinflamatorio. En algunos de los ensayos, los investigadores utilizaron un simple anillo para determinar si los fármacos mejoraban las articulaciones hinchadas de los dedos de los pacientes con artritis reumatoide, y el resultado fue negativo.<sup>17</sup> Por lo tanto, creo que la idea de que los AINE tienen efectos antiinflamatorios es falsa, como muchos otros mitos que las farmacéuticas, con fines publicitarios, han creado acerca de sus productos.

El hecho de que las farmacéuticas decidan por nosotros la opinión que nos merecen sus productos es ciertamente funesto, puesto que su manipulación es intensísima. Por ejemplo, es habitual hablar de fármacos de segunda o tercera generación. Es el caso de los neurolépticos de segunda generación: da la impresión de que son mejores que los fármacos anteriores, cuando los estudios independientes y financiados con fondos públicos que los comparan en ensayos aleatorizados a gran escala casi siempre constatan lo contrario.

Astra-Syntex, igual que hacía Astra, lleva a cabo técnicas de marketing poco éticas. La dosis estándar de riaproxeno es de 500 mg al día. A pesar de eso, se pedía a los visitantes que, basándose en los ensayos de dosis-respuesta redactados por la propia empresa, convencieran a los médicos de que recetaran dosis de 1.000 mg. También analicé estos ensayos como parte de mi tesis,<sup>18</sup> y descubrí que contenían errores. En los ensayos con naproxeno los pacientes fueron tratados con placebo y con dos o tres dosis diferentes de naproxeno, en un sistema cruzado en que todos los pacientes recibieron cada tratamiento en orden aleatorizado; las dosis iban desde los 250 hasta los 1.500 mg al día. Muchos de los resultados no se incluyeron en el informe, lo que yo llamo, con un eufemismo muy británico, «algo más bien inusual».<sup>18</sup>

Ni uno solo de los artículos contenía gráficos que permitieran al lector comprobar los beneficios de las dosis más altas. En lugar de eso, se afirmaba que existía una relación lineal importante entre la dosis y el efecto, lo cual da a entender a quien lo lea que al doblar la dosis también se dobla el efecto. Es casi un fraude. En mi informe sobre los AINE incluí nueve curvas sobre la relación dosis-respuesta, y he añadido una de ellas (véase anexo 1). No se obtiene beneficio alguno al aumentar las dosis; la diferencia entre las dosis de 250 y 1.500 mg de naproxeno es que resulta seis veces más cara, pero sólo representa el recorrido de 1 cm en la escala de dolor de 1 a 10 cm, y la menor diferencia de dolor que perciben los pacientes es de 1,3 cm.<sup>19</sup> Una diferencia de 1,0 cm, por lo tanto, es imperceptible para los pacientes. El menor efecto clínicamente relevante —es decir, un efecto que justifique empezar a tomar un fármaco o bien aumentar la dosis administrada— es algo que los pacientes apenas pueden percibir. Por el contrario, lo que *sí aumenta* de forma lineal son los daños, por lo que doblar la dosis conlleva doblar el número de efectos adversos.<sup>20</sup> Puesto que algunos de sus efectos son graves (úlceras hemorrágicas y muerte), se debería recetar la dosis mínima de estos fármacos.

Esta manipulación de datos científicos logra el efecto deseado, que no es otro que el aumento de las ventas. Hay pocos médicos capaces de leer informes de investigación de manera crítica, como si la mayoría hubieran olvidado lo que aprendieron sobre farmacología clínica. Las curvas dosis-respuesta para los fármacos prácticamente siempre presentan una forma hiperbólica, y las dosis habituales son bastante altas, ya que corresponden a la parte más alta de la curva, donde los efectos se estabilizan y se acercan al tope (véase anexo 1).

La campaña de promoción del naproxeno es un ejemplo perfecto de que las farmacéuticas anteponen los beneficios económicos a los pacientes, y que poco les importa que sus acciones puedan provocar un

incremento de la mortalidad. Con todo, hay una farmacéutica peor que Astra-Syntex, y es Pfizer. El resto de farmacéuticas coincidían en que el sistema de marketing de Pfizer era especialmente agresivo y cruel.<sup>11</sup> Pfizer también trató de vender su AINE, el piroxicam (Feldene), a dosis muy altas.<sup>18</sup> El piroxicam tiene una semivida muy larga, por lo que creímos que recetarle a los ancianos era inadecuado, ya que sus mecanismos de eliminación son deficientes y eso conduce a una acumulación del fármaco que puede resultar tóxica.

La manera en que Pfizer promocionó el piroxicam tuvo muy buenos resultados, pero a costa del engaño, puesto que aseguraban que era más eficaz que la aspirina y que tenía menos efectos secundarios a nivel gastrointestinal que muchos de los otros AINE,<sup>22</sup> cuando en realidad ocurría lo contrario: el piroxicam provocaba reacciones mortales y un mayor número de efectos secundarios gastrointestinales letales que otros AINE. Sin embargo, los reguladores farmacéuticos de Estados Unidos y del Reino Unido, en vez de proteger a los pacientes, optaron por proteger a Pfizer. La empresa trató además de evitar la publicación de un artículo en el *BMJ* cuya conclusión era que la alta incidencia de enfermedades ulcerosas graves estaba relacionada con el piroxicam,<sup>23</sup> hasta el punto de llegar a negar hechos irrefutables, como que cuanto mayor es la concentración de AINE en la sangre, mayor es el riesgo de padecer efectos adversos. Pfizer, pues, trató de escabullirse publicando un absurdo comunicado en el que declaraba que la toxicidad gastrointestinal se debía, en gran parte, al efecto local en el estómago más que a un efecto sistémico. Aunque eso fuera cierto, los daños provocados en los pacientes seguirían estando allí. El hecho de que Pfizer se convirtiera en la mayor empresa farmacéutica del mundo es revelador, puesto que demuestra qué compensa más, si actuar de manera correcta o incorrecta.

Otra farmacéutica, Eli Lilly, tampoco detuvo la agresiva campaña de marketing de su AINE, el benoxaprofeno (Opren u Oraflex), a pesar de ser conscientes de los tremendos daños que causaba.<sup>22</sup> Promocionaban descaradamente su fármaco basándose en los resultados de unos experimentos de laboratorio, y declaraban que, a diferencia del resto de AINE, el benoxaprofeno no afectaba al proceso de la enfermedad, lo que era mentira. Lilly presentó una serie de 39 pacientes cuyas lesiones articulares habían empeorado, aunque concluyendo justo lo contrario, es decir, que habían mejorado.

Lilly ignoró, o consideró irrelevantes, estos daños, y no informó a las autoridades de los fallos renales y las muertes consiguientes. El caso fue llevado a los tribunales, y la sentencia fue que era «una práctica habitual en el sector».<sup>24\*15</sup> Lilly publicó un artículo en el *BMJ* declarando que no se habían notificado casos de ictericia ni de muertes, lo que es falso.<sup>22</sup>

Además, el benoxaprofeno causa otros daños terribles: el 10% de los enfermos padecen fotosensibilidad y a otro 10% se les caen las uñas. A pesar de eso, y de que no se habían realizado suficientes estudios toxicológicos en animales, el fármaco fue aprobado, lo que viola las propias normas de la Food and Drug Administration (FDA) estadounidense. Cuando los resultados de los estudios realizados por investigadores independientes revelaron la acumulación de benoxaprofeno en pacientes ancianos, Lilly trató de impedir que dichos estudios vieran la luz; como siempre, las medidas tomadas por los organismos reguladores de los productos farmacéuticos del Reino Unido resultaron insuficientes, y eso permitió a Lilly minimizar el problema. Estas omisiones acabaron siendo mortales para los pacientes de edad más avanzada, y al cabo de sólo dos años el benoxaprofeno fue retirado del mercado.

No creo que un regulador farmacéutico sepa explicar a los enfermos por qué era una buena idea aprobar un fármaco que provoca daños bastante graves en uno de cada cinco pacientes, cuando existen otros AINE menos peligrosos en el mercado.

La FDA incumplió varias de sus propias reglas para otros AINE: hubo casos en que, por ejemplo, se descubrieron niveles de carcinógenos preocupantes en animales que deberían haber provocado que no se aprobara el fármaco, o casos de ensayos en animales que resultaron o bien insuficientes, o claramente fraudulentos, puesto que muchas de las ratas no existían. La FDA llegó incluso a restar importancia a descubrimientos estadísticamente valiosos obtenidos en dos especies de roedores, calificándolos de marginales o benignos, a pesar de ser nefastos.<sup>22</sup>

El caso de los AINE es una historia de terror, llena de demandas extravagantes, ilegalidades, inmovilidad reguladora e indolencia ante las ambiciones de la industria farmacéutica, a pesar de la inconsistencia o falsedad de las declaraciones de los científicos que trabajan para ella.<sup>22</sup> Varios fármacos que la FDA vio con buenos ojos fueron posteriormente retirados del mercado debido a su toxicidad, por mucho que se argumentase lo contrario. Veamos algunos ejemplos: «excelentes niveles de tolerancia gastrointestinal» (benoxaprofeno), «tolerancia superior» (indoprofeno), «inocuidad gastrointestinal demostrada» (rofecoxib), «ataca el dolor y no al paciente» (ketorolaco) o «con los menores efectos secundarios posibles» (tolmetina).<sup>24</sup> Pura palabrería, pues la única manera de padecer los menores efectos secundarios posibles es no tomar ningún fármaco. Otros productos que fueron retirados del mercado son, por ejemplo, el zomepirac, el suprofen y el valdecoxib.<sup>22,26</sup>

El caso de los AINE ilustra cómo los reguladores farmacéuticos tienden constantemente a conceder el beneficio de la duda científica a los

fabricantes en vez de a los pacientes, así como a su creciente permisividad desde la década de los ochenta.<sup>22</sup> Como veremos más adelante (ejemplificado con otros fármacos, incluyendo nuevos AINE), este declive de la seguridad farmacéutica se ha prolongado hasta la actualidad.



## CRIMEN ORGANIZADO: EL MODELO DE NEGOCIO DE LAS GRANDES FARMACÉUTICAS

Las empresas farmacéuticas nunca hablan de los beneficios ni de los inconvenientes de sus productos, sino de la eficacia y la seguridad. Las palabras crean lo que definen, y la semántica se usa con fines seductores. Nos llevan a pensar que, puesto que los medicamentos son eficaces y seguros, tomarlos sólo puede tener consecuencias positivas. Otra de las razones por las cuales los pacientes y los médicos tienden a creer que los medicamentos que toman o que recetan son eficaces y seguros es porque están convencidos de que antes de comercializarse han sido cuidadosamente estudiados por la propia empresa farmacéutica y analizados a fondo por las agencias del medicamento estatales siguiendo normas de calidad muy elaboradas.

Lo que ocurre es justamente lo contrario. A diferencia de los alimentos o el agua, que además de bastante poco peligrosos son esenciales para nuestra supervivencia, los medicamentos casi nunca son ni eficaces ni seguros. Hace quinientos años, Paracelso dijo que todos los medicamentos son veneno, y que la única diferencia entre un veneno y un remedio es la dosis. Los medicamentos siempre resultan perjudiciales. Si no fuera así, serían inertes, y por lo tanto incapaces de provocar ningún beneficio. Así pues, resulta crucial determinar cuál es la dosis que provoca más beneficios que males en la mayoría de los pacientes. Incluso cuando se consigue esto, la mayor parte de los pacientes no obtendrá ningún beneficio de los fármacos que toma (véase el capítulo 4).

A pesar de ser bastante evidente, a menudo los médicos y sus pacientes olvidan que un medicamento puede matarnos. Es tal el grado de confianza que depositamos en los fármacos, que el médico canadiense sir William Osler (1849-1919) escribió que «el ansia de tomar medicamentos es quizá la gran diferencia entre los humanos y los animales».<sup>1</sup> Un ejemplo especialmente curioso es el de la toxina botulínica, un tipo de neurotoxina producida por la bacteria *Clostridium botulinum*. Es uno de los venenos más potentes de la naturaleza, y una

50 nanogramos acabó con la mitad de los simios en un estudio de toxicidad, lo que significa que un gramo puede matar a diez millones de individuos. No entiendo quién sintió la necesidad tan imperiosa de conocer este dato como para acabar con tal cantidad de nuestros parientes animales más cercanos. Y lo más preocupante: ¿para qué se usa este fármaco extremadamente mortal? Ni más ni menos que ¡para eliminar las arrugas entre las cejas! Es algo que aparece con la edad, pero uno no debería ser muy mayor y las manos no han de temblarnos al inyectar esta toxina, pues la mucosa de nuestros ojos puede absorberla, cosa que nos mataría. De hecho, en los prospectos se nos advierte de que ha habido casos de muertes. ¿Realmente vale la pena arriesgarse a morir, por pequeño que sea ese riesgo, por una arruga? Otras preguntas que me vienen a la cabeza son: ¿Puede usarse este fármaco para cometer un homicidio o para suicidarse? ¿Por qué fue aprobado?

El hecho de que los fármacos son peligrosos y deben tomarse con precaución significa que los que investigan y comercializan estos productos deben poseer unos principios éticos extremadamente altos. Después de hablar con muchísima gente de la industria farmacéutica, he descubierto que las empresas sólo se preocupan de ellas mismas; las respuestas han variado desde las más positivas (de quienes se enorgullecen de los ensayos clínicos que realizan) hasta las más negativas. Lo que quizá resulta más interesante es observar la impresión que las farmacéuticas quieren proyectar al público, para compararla después con la realidad de sus acciones. La Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (PhRMA; Asociación de Investigadores y Productores Farmacéuticos Estadounidenses) asegura que sus miembros están «comprometidos con el cumplimiento de los más altos principios éticos e imperativos jurídicos». <sup>2</sup> De hecho, su código de relación con profesionales sanitarios (*Code on Interactions with Healthcare Professionals*) dice que: <sup>3</sup>

Las relaciones éticas entre los profesionales sanitarios son vitales para cumplir nuestra misión de ayudar a los pacientes [...]. Para conseguir esto es importante asegurar que los profesionales sanitarios dispongan de la información más actualizada y detallada sobre los medicamentos de venta con receta.

Aquí tienen otra cita del código: bajo el título «FOCUS ENGAGEMENT HONESTY» (foco, compromiso y honestidad) se leía lo siguiente: «Nuestro objetivo es ser los fabricantes más dignos, respetados y con mayor responsabilidad social de productos para los enfermos». <sup>4</sup>

Como enseguida voy a explicar, las acciones de la industria farmacéutica tienen muy poco que ver con la honestidad, el respeto o la responsabilidad social. ¿Cómo es posible entonces que se describan así? ¡Pues no lo han hecho! Lo podrían haber escrito, pero la verdad es que estas citas corresponden a un anuncio en la prensa de Philip Morris que muestra una fotografía de una chica sonriente a quien no le va a durar mucho la sonrisa perfecta si sigue fumando.

Y esta anécdota sirve como ejemplo de que incluso la industria más mortífera del mundo cae en la tentación de publicar estas sandeces en los periódicos, mientras el consumo global de tabaco crece gracias a sus estrategias de marketing en los países en vías de desarrollo, que apelan directamente a los adolescentes que aún no han probado un cigarrillo. Este tipo de marketing compensa con creces el descenso del consumo de tabaco en los países desarrollados. ¿Cómo se puede proclamar responsabilidad social si el producto que comercializan acaba cada año con la vida de millones de personas que ni siquiera lo necesitaban? Todos aquellos que en algún momento han probado un cigarrillo saben a lo que me refiero; a los quince años encendí mi primer cigarrillo, aunque fui incapaz de acabarlo, porque fue tal mi malestar que acabé vomitando al salir del instituto, y me fui directo a la cama con la cara tan pálida como mis sábanas. Mi madre, que al verme temió que hubiera contraído alguna enfermedad grave, me confesó más tarde que encontró la mitad del cigarrillo en mi bolsillo.

La desconexión entre las proclamas de las farmacéuticas —cumplimiento con los «altos principios éticos» y con los «imperativos jurídicos», así como con la «información más actualizada y detallada en lo referente a los medicamentos de venta con receta»— y la realidad de sus acciones no podría ser más grande. Esa imagen de «grandes directivos» que proyectan, o que quieren proyectar referente a sus actividades, ni siquiera es compartida por sus propios empleados. Una encuesta interna a los empleados de Pfizer, realizada en 2001 y que no está disponible para el público, mostró que el 30% de ellos no estaban de acuerdo con la frase «los directivos tienen un comportamiento ético y honesto».<sup>5</sup>

En 2012, Pfizer accedió a pagar 60 millones de dólares para detener la investigación federal sobre sobornos pagados en el extranjero. Pfizer estaba acusada de sobornar no sólo a médicos, sino también a directores médicos hospitalarios y a reguladores farmacéuticos en varios países de Europa y Asia.<sup>6</sup> Los investigadores afirmaron que se trató de ocultar los sobornos anotando los pagos en los libros de contabilidad como si fueran gastos legítimos, en concepto de formación, dietas y actividades lúdicas. Según los documentos judiciales, Pfizer enviaba

pagos mensuales por lo que se describía como «servicios de asesoría» a un médico de Croacia que ayudaba a decidir qué fármacos se incluirían en el registro de venta y reembolso de su Gobierno. Estas alegaciones no fueron confirmadas ni negadas, algo muy frecuente cuando una farmacéutica llega a un acuerdo en casos de fraude.

#### HOFFMAN-LA ROCHE, EL MAYOR CAMELLO FARMACÉUTICO

Las diez mayores empresas farmacéuticas<sup>7</sup> firmaron el código PhRMA de Estados Unidos, a excepción de Hoffman-La Roche, la empresa suiza,<sup>3</sup> la mayor corporación fraudulenta de la década de los noventa según un listado de 1999 que engloba todos los sectores, incluidos bancos y petroleras.<sup>8</sup> Según la sección antimonopolio del Departamento de Justicia de Estados Unidos, los grandes directivos de Roche estaban al frente del consorcio que llevó a cabo la mayor conspiración delictiva jamás descubierta.<sup>9</sup> Los directivos de las principales farmacéuticas (la mayoría europeas y asiáticas) se reunían en secreto en suites de hotel y salas de conferencias para repartirse los mercados mundiales y determinar el aumento de los precios, a la vez que estafaban a algunas de las mayores empresas alimentarias del mundo. Ellos mismos bautizaron descaradamente su corporación secreta con el nombre de «Vitamins Inc.». Los ingresos de Roche mientras tenía lugar esa conspiración fueron de 3.300 millones de dólares en Estados Unidos. Durante ese tiempo los confabulados decidieron aumentar de manera gradual el precio de las vitaminas, con suficiente ingenio como para que no saltara la alarma, además de amañar los procesos de subasta.<sup>9</sup>

El Departamento de Justicia de Estados Unidos acusó a Kuno Sommer, antiguo director de Marketing Internacional de la Sección de Vitaminas y Productos Químicos Refinados de Hoffman-La Roche, de participar en el cártel de las vitaminas y de haber mentido a los investigadores del departamento en 1997 para intentar encubrir la conspiración.<sup>10</sup> Sommer se declaró culpable y fue sentenciado a cuatro meses de cárcel. Una vez desenmascarada la conspiración, las empresas involucradas acordaron el pago de cerca de 1.000 millones de dólares por los cargos de monopolio de los que se les acusó. A punto estuvieron todos y cada uno de los grandes fabricantes de vitaminas de pagar otros 1.000 millones de dólares adicionales. Roche pagó 500 millones de dólares, lo que equivale a los ingresos anuales de su negocio con las vitaminas en Estados Unidos, y dos de sus directivos fueron condenados a unos meses de prisión. En Europa, la Comisión Europea impuso una multa récord de 523 millones de libras esterlinas a las principales

empresas farmacéuticas, incluida Roche." Resulta sorprendente que el cártel existiera durante tanto tiempo, pues ya en 1973 un infiltrado en la empresa dio el soplo, con la consiguiente investigación de la Comisión Europea (véase el capítulo 19).

Entre la primera y la segunda guerra mundial, Roche suministró morfina al hampa, y otras farmacéuticas del Reino Unido, Alemania, Japón, Suiza y Estados Unidos comerciaron con opio, morfina y heroína.<sup>12</sup><sup>14</sup> Al director general de Roche en Estados Unidos, Elmer Bobst, le costó sudor y lágrimas convencer a sus superiores en Basilea de que se tenía que acabar con las prácticas comerciales deshonestas.<sup>13</sup> Roche hizo caso omiso a su consejo y siguió enviando estupefacientes a Estados Unidos sin que Bobst lo supiera, hasta que un día, cuando estaba de visita en las oficinas centrales, se topó con un telegrama encriptado procedente sin lugar a dudas de la mafia estadounidense. El telegrama hablaba del envío de bicarbonato de sodio, que se usa nada menos que ¡para hacer pasteles!

Roche finalmente accedió a abandonar ese negocio, porque Bobst les recordó que, de lo contrario, el Gobierno de Estados Unidos les había amenazado con prohibirles toda actividad comercial en su país. Sin embargo, Roche volvió a las andadas, y de nuevo sin avisar a Bobst. En su libro,<sup>13</sup> Bobst explica que el responsable de los hechos no era realmente un hombre sin escrúpulos: simplemente prescindía de ellos a la hora de hacer negocios. Bobst no podía comprender cómo es posible tener un doble rasero de tal calibre, con principios éticos distintos para la vida privada y para la empresa. También describe la manera en que Roche logró evadir impuestos creando una empresa en Lichtenstein, un paraíso fiscal.

Publicitar y vender medicamentos que nadie necesita es un negocio altamente lucrativo, especialmente cuando se trata de fármacos que actúan sobre las funciones cerebrales: Roche promocionó el Valium (diazepam) para que fuera el medicamento más vendido en todo el mundo, a pesar de que muchas de sus indicaciones eran dudosas y su precio al por mayor era veinticinco veces más alto que el del oro.<sup>12</sup> A principios de los setenta, Roche fue multada por los responsables antimonopolio europeos por su comportamiento anticompetitivo en la venta del Valium y de otro popular tranquilizante, el Librium (clordiazepóxido).<sup>9</sup>

Tuvieron que pasar 27 años desde la publicación del primer informe sobre dependencia del fármaco para que los reguladores reconocieran claramente que los tranquilizantes son altamente adictivos,<sup>15</sup> tanto como la heroína y otros estupefacientes. En mi opinión, el hecho de que algunos fármacos que afectan nuestro cerebro sean legales y otros ilegales resulta irrelevante desde la perspectiva ética, si lo que quiere

mos es entender qué está haciendo con nosotros la industria farmacéutica. Otro motivo por el cual creo que esta distinción es irrelevante es que a la industria farmacéutica le da igual que sus acciones sean legales o no, tal como he apuntado con el uso generalizado de técnicas de marketing ilegales para indicaciones no contempladas. Además, cabe recordar que la legalidad no es estática, ya que cambia según los países, las tendencias y las corrientes de pensamiento. Por ejemplo, los opiáceos no han sido siempre ilegales, y aunque el comercio de hachís es ilegal en la mayoría de los países, su consumo es legal en los Países Bajos: se vende en los llamados *coffee shops*, cuyo engañoso nombre una vez me metió en un lío; los desayunos que ofrecen los hoteles son exageradamente caros comparados con lo poco que muchos comemos por la mañana, por lo que un día, en Ámsterdam, decidí acercarme a un *coffee shop*. El dependiente no pudo evitar reírse cuando le pedí café, que además no tenía. Poco después entraron tres chicas de Oriente Próximo y me dijeron que el mejor de todos era el Black Lebanon, y que era lo que ellas iban a fumar.

Otro ejemplo de incoherencia legal referente a las sustancias que afectan al cerebro es que sea ilegal elaborar nuestro propio aguardiente, pero en cambio sea legal comprarlo en una tienda.

Independientemente de que un fármaco que afecta al cerebro sea legal o ilegal, la cuestión es que en ambos casos se induce a los pacientes a consumirlo. Tras haber analizado al detalle la industria farmacéutica, John Braithwaite publicó sus impresiones en el libro *Corporate Crime in the Pharmaceutical Industry*, donde afirma:<sup>12</sup>

Los que fomentan la dependencia de drogas ilegales, como la heroína, están considerados como parias carentes de escrúpulos en la civilización moderna. Pero los que incitan al consumo de drogas legales tienden a ser vistos como dispensadores altruistas de bien social.

#### EL SALÓN DE LA VERGÜENZA DE LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA

Cada semana se publica un nuevo número del *BMJ*, y la mayoría de ellos tratan uno o más escándalos relacionados con la industria farmacéutica, tanto en la sección de actualidad como en otros apartados. El *New York Times* también airea a menudo casos de mala praxis por parte de la industria farmacéutica, y buena parte de la documentación que he ido recopilando durante años proviene de estas dos fuentes tan prestigiosas. En los últimos años se han descrito en multitud de artículos casos graves de mala praxis de investigación y de fraudes promocio

nales cometidos por grandes farmacéuticas.<sup>215,6\*16,22</sup> A pesar de la abrumadora cantidad de casos publicados, la respuesta de las farmacéuticas es siempre la misma: una manzana podrida no estropea el resto.

Es interesante plantearse si realmente sale a la luz alguna manzana podrida de vez en cuando, lo que es tolerable, o si por el contrario realmente todas las del cesto lo son. Es decir, debemos plantearnos si la mayoría de farmacéuticas no infringen la ley por costumbre.

Para responder a esta pregunta, en 2012 realicé una búsqueda en Google combinando los nombres de las diez principales farmacéuticas<sup>7</sup> con la palabra «fraude». Hubo entre 500.000 y 27.000.000 de resultados para cada farmacéutica que busqué. Luego escogí el caso más relevante de los que aparecían en los diez primeros resultados y complementé la información de dicho caso con la de otras fuentes.

Los diez primeros casos que aparecían eran recientes (de 2007 a 2012) y se habían dado en Estados Unidos.<sup>23,24</sup> Los delitos de los que se acusaba a la mayoría de farmacéuticas eran de promoción ilegal por recomendar fármacos para indicaciones no aprobadas, de mala interpretación de los resultados de las investigaciones, de ocultación de datos o daños, y de fraude al sistema sanitario estadounidense. A continuación expondré brevemente cada uno de los casos en orden decreciente, según el tamaño de las empresas.

#### 1. *Pfizer acepta un acuerdo con el Departamento de Justicia de Estados Unidos por valor de 2.300 millones de dólares en 2009*

Se trata del mayor acuerdo judicial por fraude en el ámbito sanitario de la historia del Departamento de Justicia de Estados Unidos.<sup>25</sup> Una filial de Pfizer se declaró culpable por el mal etiquetado de los fármacos «con intención defraudadora o engañosa», y se acusó a la empresa de la promoción ilegal de cuatro fármacos: Bextra (valdecoxib, un fármaco para la artritis que fue retirado del mercado en 2005), Geodon (ziprasidona, un antipsicótico), Zyvox (linezolid, un antibiótico) y Lyrica (pregabalina, un antiepiléptico).

Las acusaciones de que Pfizer sobornaba y tenía generosos detalles con los médicos para que recetaran estos cuatro fármacos acabaron con un acuerdo por valor de 1.000 millones de dólares, además de 102 millones más para los seis denunciantes del caso. Pfizer firmó el Acuerdo de Integridad Corporativa (*Corporate Integrity Agreement*) con el Departamento de Sanidad de Estados Unidos por el que se comprometía a actuar correctamente durante los siguientes cinco años. Pfizer ya había firmado otros tres acuerdos similares,<sup>26</sup> por lo que a la vez que se

comprometía a no promocionar fármacos ilegales ante los fiscales federales, la farmacéutica estaba ya enfrascada en el incumplimiento de sus promesas.<sup>27</sup>

Su antibiótico, el Zyvox, era ocho veces más caro que la vancomicina, e incluso Pfizer reconocía que ésta era mejor que el Zyvox. Sin embargo, Pfizer mintió a los médicos afirmando lo contrario. Incluso después del aviso de la FDA de que dejaran de realizar declaraciones infundadas que provocaban serios conflictos sanitarios (ya que la vancomicina se receta a enfermos en condiciones críticas), Pfizer siguió manteniendo ante los hospitales y los médicos que el Zyvox salvaba más vidas que la vancomicina.<sup>27</sup>

### *2. Novartis llega a un acuerdo con el Departamento de Justicia de Estados Unidos por valor de 423 millones de dólares en 2010*

Este acuerdo nacía de la acusación de responsabilidad civil y penal por marketing y promoción ilegal del Trileptal (oxcarbazepina, un antiepiléptico aprobado para tratar crisis epilépticas focales, pero no para su uso psiquiátrico o contra el dolor, entre otros).<sup>28</sup> Novartis promocionó ilícitamente el Trileptal y otros cinco fármacos más, por lo que se presentaron denuncias de fraude en los programas del sistema sanitario estadounidense. El acuerdo puso fin a las alegaciones de que la farmacéutica sobornaba al personal sanitario para que recetaran Trileptal, Diovan (valsartán, para combatir la hipertensión arterial), Zelnorm (tegaserod, para el síndrome del intestino irritable y el estreñimiento, que la FDA retiró del mercado en 2007 debido a su toxicidad cardiovascular), Sandostatin (octreótida, un fármaco que mimetiza los efectos de una hormona natural), Exforge (amlodipino y valsartán) y Tekturna (aliskireno), estos dos últimos para la hipertensión arterial.

Los denunciantes, todos antiguos empleados de Novartis, recibieron más de 25 millones de dólares de la compañía, y la empresa firmó el Acuerdo de Integridad Corporativa.

### *3. Sanofi-Aventis, acusada de fraude, accede a pagar más de 95 millones de dólares en 2009*

Según se describe en el acuerdo, los Departamentos de Sanidad estatales y federales de Estados Unidos tuvieron que pagar a Aventis un precio superior por los medicamentos destinados a los enfermos indigentes.<sup>29,30</sup> El Departamento de Justicia de Estados Unidos declaró que garantizaría

que los fármacos destinados a los programas para la asistencia de los más desfavorecidos no tuvieran un precio superior al que estipula la ley. Aventis reconoció que no habían informado correctamente del precio de los fármacos para los pacientes del programa *Medicaid Drug Rebate*, que ampara a los pacientes con menos recursos económicos. Así, los precios fueron manipulados, de manera que la cuantía de los reembolsos para Medicaid (una cobertura sanitaria privada) era menor, mientras que el precio de los fármacos para algunos departamentos de sanidad era superior. Este fraude tuvo lugar entre los años 1995 y 2000, con espráis nasales con esteroides que contenían triamcinolona.

#### 4. *GlaxoSmithKline paga 3.000 millones de dólares en 2011*

Se trata del mayor acuerdo por fraude de la historia de Estados Unidos.<sup>31-33</sup> GlaxoSmithKline se declaró culpable de haber promocionado ilegalmente diversos fármacos para usos no aprobados, incluyendo Wellbutrin (bupropión, un antidepresivo), Paxil (paroxetina, también un antidepresivo), Advair (fluticasona y salmeterol, para tratar el asma), Avandia (rosiglitazona, un fármaco para la diabetes) y Lamictal (lamotrigina, un antiepiléptico).

El Departamento de Justicia estadounidense ya había acusado un año antes a un exvicepresidente y principal abogado de Glaxo por hacer declaraciones falsas y obstruir las investigaciones federales durante el caso de marketing ilegal del adelgazante Wellbutrin.<sup>34</sup> La acusación culpaba al vicepresidente de mentir a la FDA, de negar las conversaciones con médicos en sus actos para promocionar el Wellbutrin para usos no aprobados, y de ocultar documentos incriminatorios.

La empresa, además de sobornar a los médicos, no incluyó en sus informes para la FDA datos sobre la peligrosidad de la rosiglitazona, y en los programas que financiaba sugería que su fármaco Avandia tenía efectos cardiovasculares *positivos* a pesar de las advertencias de la FDA de que presentaba *riesgos* cardiovasculares. En el año 2010 Avandia fue retirado del mercado en Europa debido a que incrementaba la cifra de muertes por problemas cardiovasculares.

El acuerdo también cubría las acusaciones de fraude al sistema Medicaid debido a la manipulación de los precios de los fármacos. Los denunciantes eran cuatro empleados de GlaxoSmithKline, entre los cuales había un exgestor de desarrollo de marketing y un vicepresidente regional. La farmacéutica acabó firmando el Acuerdo de Integridad Corporativa.

### *5. AstraZeneca Novartis desembolsa 520 millones de dólares en 2010 por las acusaciones de fraude*

AstraZeneca estaba acusada de promocionar ilegalmente uno de sus fármacos más vendidos, el antipsicótico Seroquel (quetiapina), para que fuera recetado en niños, ancianos, veteranos de guerra y prisioneros para usos no aprobados por la FDA, como la agresividad, el alzhéimer, el control de la ira, la ansiedad, el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), la demencia, la depresión, los cambios de humor, los trastornos de estrés postraumático o el insomnio.<sup>35</sup> Además, el foco de su estrategia de marketing ilegal eran los médicos que no diagnostican habitualmente enfermos psicóticos, algunos de los cuales eran sobornados por AstraZeneca. También invitaban a otros médicos a vacaciones pagadas en complejos turísticos de ensueño para convencerles de que recetaran Seroquel para usos no aprobados. El denunciante se llevó más de 45 millones de dólares.

La multa no fue muy grande, si se tiene en cuenta que el fármaco generó más de 4.900 millones de dólares en 2009.<sup>36</sup> AstraZeneca negó haber actuado mal, a pesar de las pruebas que evidenciaban lo contrario. El fiscal general de Estados Unidos dijo sobre el caso:<sup>35</sup>

No se trata de delitos sin víctimas. Los delitos cometidos por las empresas farmacéuticas, así como las denuncias falsas a los sistemas sanitarios Medicare y Medicaid, ponen en peligro el sistema público de salud, corrompen las decisiones médicas de los profesionales sanitarios y han costado a todos los contribuyentes miles de millones de dólares.

### *6. Roche convence a los Gobiernos de una compra masiva de Tamiflu*

Roche cometió el que para mí es el mayor robo de la historia,<sup>37-47</sup> aunque nadie todavía ha llevado a la farmacéutica a los tribunales. Ante la inminencia de la epidemia de gripe de 2009 (que al final resultó ser bastante leve), los Gobiernos europeos y estadounidense desembolsaron miles de millones de euros y de dólares en la compra de Tamiflu (oseltamivir).

Roche no ha publicado la mayor parte de los datos de sus ensayos clínicos, y se ha negado a compartirlos con los investigadores independientes de la Colaboración Cochrane. La farmacéutica ha afirmado (aunque basándose en ensayos no publicados) que el Tamiflu reduce las hospitalizaciones en un 61%, las complicaciones secundarias en un 67%, y las infecciones de las vías respiratorias bajas que requieren tra

tamiento con antibióticos en un 55%.<sup>38</sup> Curiosamente, Roche convenció a la Agencia Europea del Medicamento (EMA) para que aprobara el fármaco para la prevención de complicaciones gripales, y el resumen de las características del producto que elaboró la agencia decía que reducía de 12,7 al 8,6% las complicaciones en las vías respiratorias bajas ( $p = 0,001$ ).<sup>38</sup>

Por el contrario, la FDA hizo llegar a Roche un comunicado advirtiéndoles de que no debían afirmar que el Tamiflu reducía la gravedad y la incidencia de las infecciones secundarias, y solicitó que añadieran el siguiente aviso de exención de responsabilidades en la ficha técnica del fármaco: «No se ha demostrado que el Tamiflu tenga un efecto positivo en las consecuencias potenciales (como la hospitalización, la mortalidad o el impacto económico) de los casos de gripe estacional, aviaria o pandémica».<sup>37,47</sup>

Cuando la FDA revisó un fármaco similar, el zanamivir (Relenza) de GlaxoSmithKline, el comité asesor recomendó (por trece votos a favor y cuatro en contra) que no se aprobara dicho fármaco.<sup>39</sup> En cada uno de los ensayos que se realizaron el zanamivir no resultó ser más eficaz que el placebo en pacientes que tomaban otro fármaco, como el paracetamol.<sup>39</sup> Días después de su decisión, Glaxo mandó una airada carta a la FDA en la que manifestaba que la decisión era «contraria a la voluntad del Congreso de Estados Unidos de que el desarrollo y la aprobación de los fármacos fuesen lo más rápidos y fluidos posible».<sup>40</sup> Esta amenazante carta hizo que la dirección de la FDA decidiera desoír al comité asesor y criticara al responsable de la revisión, el bioestadístico Michael Elashoff, por su postura negativa. También se había asignado a Elashoff la revisión de la solicitud de aprobación del oseltamivir, pero se le retiró el caso.<sup>39</sup> Ante la demostración de cómo la agencia autoriza la comercialización de fármacos ineficaces, Elashoff decidió dejar su trabajo. El mismo año en que aprobó el zanamivir, la FDA también aprobó el oseltamivir.<sup>41</sup>

No existen pruebas claras de que el Tamiflu evite las complicaciones gripales, ni de que reduzca la transmisión de la enfermedad. Uno de los escritores fantasma que trabajaban para Roche declaró: «Estábamos obligados a incluir ciertas frases clave para la promoción del Tamiflu; estas frases salían del departamento de marketing, por lo que teníamos que rendir cuentas ante ellos».<sup>38</sup> El Tamiflu reducía la duración de la gripe unas 21 horas como máximo,<sup>42</sup> es decir, lo mismo que otros fármacos más baratos, como la aspirina y el paracetamol.<sup>44</sup> Además, el Tamiflu provocaba daños importantes, pero Roche ocultó esta información hasta tal extremo que incluso los investigadores de Cochrane fueron incapaces de documentarlos para la revisión Cochrane.

Aun así, los investigadores de Cochrane descubrieron que los casos de

pacientes que padecieron alucinaciones y extraños accidentes eran bastante comunes en los estudios de farmacovigilancia de Tamiflu,<sup>41</sup> similares a los que se encontraron en una serie de casos en Japón y a los resultados de experimentos con ratas, en los que aparecieron la mayoría de esos síntomas. Un artículo publicado por un grupo de autores de Roche afirmaba que las ratas y ratones a los que se suministró una dosis alta de Tamiflu no mostraron efectos secundarios, pero los informes que presentó Chugai (la sucursal japonesa de Roche) al Ministerio de Sanidad, Trabajo y Bienestar de Japón mostraban que esa misma dosis de Tamiflu había matado a la mitad de los animales.<sup>41</sup>

Si los datos que Roche no publicó probaran la veracidad de sus propias declaraciones, la farmacéutica no habría dudado ni un segundo en hacerlos llegar a los investigadores de Cochrane o incluso publicarlos directamente. Por sorprendente que parezca, Roche alegó que los estudios adicionales «mostraban poca información nueva, por lo que la mayoría de revistas científicas respetables no hubieran aceptado su publicación»,<sup>48</sup> lo que resulta absurdo. No puedo evitar citar al editor de *JAMA*, Drummond Rennie, que durante el primer congreso del comité de revisores externos de su revista declaró:<sup>43</sup>

No existe ningún estudio lo suficientemente fragmentado, ninguna hipótesis lo suficientemente trivial, ninguna cita lo suficientemente parcial o egoísta, ningún diseño lo suficientemente torcido, ninguna metodología lo suficientemente chapucera, ningún análisis lo suficientemente interesado, ningún debate lo suficientemente indirecto, ninguna conclusión lo suficientemente insignificante o injustificada, ni ninguna redacción lo suficientemente ofensiva como para que un artículo no salga publicado.

Después del interés mediático despertado por el caso, en 2009 Roche prometió realizar informes completos de los ensayos no publicados que aparecían en su web, pero al parecer se les ha olvidado, pues aún no se ha visto ni uno de esos informes.

Otro hecho curioso es que Roche envió a uno de los investigadores de Cochrane un acuerdo preliminar que estipulaba que, de ser firmado, se le prohibía mencionar la existencia de dicho acuerdo.<sup>38</sup> ¡Increíble! Al parecer, Roche trataba de mantener a buen recaudo todos estos datos, así como el hecho de que quisiera silenciar a todos los que solicitaran los datos. El investigador de Cochrane solicitó una explicación sobre este asunto, pero Roche nunca le respondió.

El Consejo de Europa se ha mostrado muy crítico con los Gobiernos, la Organización Mundial de la Salud (OMS) y las agencias de la

Unión Europea por sus acciones, que comportaron el gasto de grandes cantidades de dinero.<sup>45</sup> Muchos nos preguntamos por qué, para la redacción de las guías sobre los fármacos para la gripe, la OMS contrató a expertos que ya cobraban de las propias farmacéuticas, y por qué este hecho se ocultó en los informes, así como por qué era tanto el secretismo en ese aspecto que resultaba imposible obtener información sobre quién formaba parte del comité de la OMS.<sup>39</sup>

Roche ha encontrado en la OMS el aliado perfecto para permitir sus excesos, y presumió de colaborar «con los Gobiernos como socio responsable para ayudarles a minimizar los efectos de la pandemia».<sup>39</sup> Los actos de Roche contradicen totalmente esta afirmación. Ya en 2012 sugerí que los Gobiernos europeos deberían denunciar a Roche y reclamar que les devolviera los miles de millones de euros que desembolsaron innecesariamente al hacer acopio de Tamiflu, ya que puede que provoque los efectos negativos que demostraron los ensayos hasta entonces ocultos.<sup>46</sup> Sugerí, además, que deberíamos boicotear los productos de Roche hasta que la empresa publicara los datos ocultos sobre el Tamiflu.

#### *7. Johnson & Johnson, multado con 1.100 millones de dólares en 2012*

Un jurado dictaminó que Johnson & Johnson y su filial Janssen habían minimizado y ocultado los peligros asociados con su antipsicótico, Risperdal (risperidona),<sup>48</sup> y el juez contabilizó hasta 240.000 infracciones de la legislación antifraude de Arkansas contra Medicaid. Los miembros del jurado fallaron a favor del Estado, que argumentó que Janssen mintió acerca de los efectos secundarios potencialmente mortales del fármaco, entre los que figuraban (como en otros antipsicóticos) la muerte, infartos cardiovasculares, crisis epilépticas, aumento de peso y diabetes. A pesar de que la FDA había ordenado a Janssen que mandara una carta a los médicos que corrigiera la que había enviado anteriormente y que decía que el Risperdal no aumentaba el riesgo de padecer diabetes, después del juicio Janssen siguió afirmando que no había incumplido la legislación. Existen sentencias anteriores que fallaron en contra de la farmacéutica sólo unos meses antes, y que imponían una sanción de 327 millones de dólares en el estado de Carolina del Sur y otra de 158 millones en concepto de acuerdo judicial en el estado de Texas.

Lo peor del caso es que estas prácticas delictivas también afectaron a niños.<sup>49</sup> Más de una cuarta parte de los tratamientos con Risperdal se realizaron en niños y adolescentes, incluyendo indicaciones no aprobadas, por lo que un comité de expertos farmacéuticos federales concluyó que se estaba abusando del fármaco. Joseph Biederman, un reconocido psiquiatra

infantil de Harvard, lo recetó para tratar a una gran cantidad de niños, además de extorsionar a la farmacéutica. Los correos electrónicos internos mostrados durante el juicio revelaron que Biederman estaba furioso con Johnson & Johnson después de que la empresa denegara una solicitud que realizó el psiquiatra para obtener una beca de investigación de 280.000 dólares. Un portavoz de la farmacéutica declaró entonces: «No había visto nunca antes a alguien tan enfadado [...]. Desde ese momento dejamos de hacer negocios [sic] con su área de investigación».

Este caso de fraude podría haber sido aún peor, puesto que en abril de 2012 el Gobierno de Estados Unidos, en una moción por un potencial caso de fraude sanitario multimillonario contra Johnson & Johnson, declaró que Alex Gorsky, vicepresidente del departamento de marketing (y a punto de ser nombrado nuevo director ejecutivo de la farmacéutica), estaba activamente involucrado y poseía información de primera mano de este supuesto fraude.<sup>50</sup> Las acusaciones formuladas establecían que Johnson & Johnson pagaba sobornos para que Omnicare, la mayor cadena de establecimientos farmacéuticos para clínicas privadas, comprara y recomendara el tratamiento con Risperdal y otros fármacos de la empresa. La farmacéutica no informó a Omnicare ni a los miembros del equipo de ventas de Janssen acerca del aviso que la FDA les había mandado con respecto a que el Risperdal no debía anunciarse como un fármaco seguro y eficaz, puesto que no había sido debidamente estudiado en la población, ni que la FDA denegó la aprobación del Risperdal para el tratamiento de los trastornos psicóticos y conductuales en pacientes con demencia (con mucho, el uso principal de Risperdal en las clínicas a las que Omnicare abastecía) debido a que no existían los pertinentes datos sobre su seguridad. A pesar de la importancia de las investigaciones federales y estatales sobre las acusaciones relacionadas con el Risperdal, la junta directiva de Johnson & Johnson premió a Gorsky eligiéndolo como nuevo director general de la empresa. Un funcionamiento parecido al de la mafia: cuanto mayor es el delito, mayor la recompensa.

#### *8. Merck, condenada a pagar 670 millones de dólares por fraude a Medicaid en 2007*

Merck no pagó los reembolsos correspondientes a Medicaid y otros programas sanitarios del Gobierno de Estados Unidos, y además sobornó a médicos y hospitales para que recetaran varios de sus fármacos.<sup>51</sup> Las acusaciones se presentaron en dos pleitos separados interpuestos por denunciantes, uno de los cuales recibió 68 millones de dólares en concepto de daños y perjuicios. Entre 1997 y 2001, el equipo de ventas de Merck actuó en quince programas distintos con el objetivo de

convencer a los médicos para que recetaran sus fármacos. Estos programas constaban principalmente de pagos excesivos a médicos en concepto de retribuciones por «formación», «consultas» o «investigación de mercado». El Gobierno estadounidense alegó que dichas retribuciones eran comisiones ilegales destinadas a la compra de los fármacos de la empresa. Merck aceptó firmar el Acuerdo de Integridad Corporativa.

9. *Eli Lilly, condenada a pagar más de 1.400 millones de dólares por marketing ilegal en 2009*

Eli Lilly aceptó un acuerdo con el Departamento de Justicia estadounidense como castigo a su estrategia de marketing para promocionar el uso de su antipsicótico más vendido, Zyprexa (olanzapina), para multitud de usos no aprobados. Zyprexa produjo, entre 1996 y 2009, unos ingresos totales de 40.000 millones de dólares.<sup>52</sup> Según lo estipulado en el acuerdo, Eli Lilly tuvo que pagar 800 millones de dólares como sanción, y se declaró culpable de las acusaciones penales, por lo que tuvo que pagar además una multa de 600 millones de dólares. Seis denunciantes de Eli Lilly presentaron las acusaciones contra la farmacéutica, por lo que fueron recompensados con el 18% del importe del resarcimiento federal y de los estados correspondientes, pero una vez acabado el juicio todos ellos fueron despedidos, o forzados a dimitir. Según la demanda, un representante había llamado a la línea directa de la empresa para hablar de las prácticas inmorales de venta de Eli Lilly sin obtener respuesta.

La exitosa campaña de promoción de Lilly para el uso de Zyprexa para indicaciones no aprobadas incluía, entre otras, pacientes con alzhéimer, depresión y demencia, en especial para niños y ancianos, y todo eso a pesar de que los peligros del fármaco eran considerables, ya que podía provocar insuficiencia cardíaca, neumonía, aumento de peso y diabetes. Los visitantes de Lilly se presentaban en conferencias sobre usos no aprobados de Zyprexa y audioconferencias destinadas a los médicos y realizaban preguntas ya pactadas para hacerse pasar por miembros del público interesados en los nuevos usos del fármaco. Otra de las técnicas consistía en minimizar la conexión entre el uso de Zyprexa y el aumento de peso (a pesar de ser conscientes del riesgo que suponía el fármaco en ese aspecto) con la difusión masiva de un vídeo titulado *El mito de la diabetes*, que se servía de «estudios científicos de integridad dudosa y de las notificaciones aleatorias de reacciones adversas». El acuerdo judicial estipulaba además que Eli Lilly debía firmar el Acuerdo de Integridad Corporativa.

10. *Abbott, condenada a pagar 1.500 millones de dólares por fraude a Medicaid en 2012*

Tras ser acusada de fraude a Medicaid debido al marketing ilegal de su fármaco antiepiléptico Depakote (valproato), Abbott llegó a un acuerdo por el cual tuvo que pagar 84 millones de dólares a los denunciantes<sup>53,54</sup> y 800 millones en concepto de multa y de indemnización de daños a Medicaid, Medicare y otros programas sanitarios federales por los perjuicios sufridos como resultado de sus acciones. La empresa también se declaró culpable de infringir la ley sobre alimentos, fármacos y cosméticos, y acordó el pago de una multa penal y un embargo por valor de 700 millones de dólares.

Los estados americanos alegaron que Abbott promocionó la venta y el consumo de Depakote para usos cuya seguridad y eficacia no habían sido aprobadas por la FDA; que Abbott Laboratories hizo declaraciones falsas y engañosas sobre la seguridad, la eficacia, la dosis y la eficiencia de Depakote para algunas indicaciones no aprobadas; que promocionó de manera inadecuada el fármaco en clínicas particulares con enfermos de demencia a la vez que cancelaba un ensayo en el cual los pacientes presentaron un aumento de los efectos adversos, y que sobornó a médicos y a personal sanitario para que recetaran o promocionaran el fármaco. Abbott firmó también el Acuerdo de Integridad Corporativa.

## LOS DELITOS SE REPITEN

Mi encuesta mostró que los delitos corporativos son muy habituales, y que son llevados a cabo despiadadamente con una flagrante falta de consideración por los graves daños y las muertes que provocan. A lo largo del libro verán otros ejemplos de delitos corporativos de las grandes farmacéuticas que acaban con la vida de las personas,<sup>12</sup> además de suponer un enorme expolio del dinero de los contribuyentes.

Resulta sencillo encontrar otros delitos cometidos fuera de Estados Unidos por las mismas diez farmacéuticas más importantes,<sup>24</sup> así como delitos de otras empresas del sector. Para las búsquedas que realicé escogí la palabra «fraude», pero podría haber empleado «delictivo», «ilegal», «FBI», «soborno», «mala praxis», «acuerdo judicial», «corrupción», «culpable» o «crimen» y hubiera obtenido multitud de casos de otros delitos igualmente recientes. A continuación explicaré otros delitos cometidos por las farmacéuticas, y luego presentaré más ejemplos.

En 2007, la FDA cargó duramente contra Sanofi-Aventis por no actuar

ante los casos de fraude que se descubrieron referentes a un ensayo fundamental de su antibiótico Ketek (telitromicina).<sup>55</sup> La FDA solicitó que se realizara este ensayo después de su primer informe del fármaco, por lo que la farmacéutica incluyó a 24.000 pacientes en sólo cinco meses gracias a que contrató a 1.800 médicos, muchos de los cuales no tenían experiencia alguna en ensayos clínicos.<sup>56</sup>

Sanofi-Aventis negó constantemente las acusaciones, a pesar de que, según los expedientes de la propia empresa y la declaración de un expleado, tenían conocimiento de la existencia de datos fraudulentos, pero no se hizo nada al respecto. Uno de los médicos investigadores fue condenado 357 meses de cárcel por fraude en la inscripción de pacientes en el ensayo y por falsificar hojas de consentimiento; había conseguido inscribir a 400 pacientes en el ensayo, cobrando por cada uno 400 dólares, y ninguno de ellos se retiró del estudio ni del seguimiento posterior: unas cifras demasiado buenas para ser ciertas.

Tras haber investigado otros nueve casos de inscripción de pacientes, la FDA recomendó que se investigara a tres de ellos.<sup>56</sup> Pero no comentó los problemas con los datos obtenidos en las reuniones con el comité asesor, a pesar de saber que existía mala praxis en el ensayo; la justificación oficial fue que no podían hacer nada al respecto puesto que el caso era objeto de una investigación penal.<sup>56</sup> No obstante, esto no sirve como excusa aceptable, pues podrían haber decidido no presentar los datos del ensayo o aplazar la reunión hasta que el asunto se hubiera resuelto.

Sin tener conocimiento del problema, el comité recomendó la aprobación del Ketek por once votos a favor y uno en contra. Es más, la FDA aceptó los informes de control posteriores a la salida al mercado de Ketek que se realizaron en otros países y los utilizó como prueba de su seguridad, a pesar de que se trataba de datos no contrastados (y por lo tanto poco fiables) y de que los investigadores forenses les aconsejaron estudiar si Sanofi-Aventis estaba involucrada en el fraude sistemático. Haciendo caso omiso de este consejo, la FDA presionó a sus científicos para que modificaran sus conclusiones a fin de obtener un informe

favorable al fármaco; este hecho, como veremos más adelante, es más común de lo que parece en la FDA.

A pesar de los esfuerzos de Sanofi-Aventis de hacer creer a todo el mundo que el lanzamiento del Ketek había sido el más exitoso en la historia de los antibióticos, transcurridos sólo siete meses desde su comercialización salió a la luz el primer caso de muerte por fallo renal. Poco después se desvelaron más casos como éste. La FDA convocó una «reunión de carácter urgente» con sus principales directivos —entre los que no se incluían los directivos de seguridad farmacológica— para comunicarles que el fármaco era seguro. El problema es que lo justificaron basándose en el estudio fraudulento.<sup>56</sup> Un mes más tarde, uno de los encargados de la revisión de Ketek advirtió a esos directivos de la FDA de la existencia de irregularidades en el estudio, pero sin resultado, pues no se puso en marcha ninguna medida importante. Transcurridos unos meses, cuando ya se conocían 23 casos más de fallo renal grave y otras cuatro muertes, Andrew von Eschenbach, miembro de la comisión, prohibió a los científicos que hablaran del Ketek fuera de la propia agencia. Tuvieron que pasar dieciséis meses desde que se hiciera público el primer caso de muerte para que la FDA modificara finalmente la ficha técnica del fármaco y se mencionara su hepatotoxicidad. Hablar de la actitud de la agencia es realmente embarazoso, como ocurre siempre cuando las farmacéuticas tratan de justificar lo injustificable.<sup>57</sup>

Aunque parezca mentira, aún puede comprarse Ketek en Estados Unidos, pero ahora lleva impresa en la caja una advertencia con recuadro negro y no puede ser recetado para enfermedades respiratorias leves, como la sinusitis. La información oficial emitida por la FDA acerca de Ketek es tan abundante que me cuesta entender que haya médicos que aún se atrevan a recetarlo; la razón más probable es que no han leído el informe de 26 páginas de cada fármaco, y que desconocen la problemática historia del medicamento.<sup>58</sup>

En 2003, tras declararse culpable de convencer a los médicos para que pidieran el reembolso de Medicare por su fármaco contra el cáncer de próstata, el Zoladex (goserelina), y de sobornar a los médicos para que lo recetaran, AstraZeneca tuvo que pagar una multa de 355 millones de dólares.<sup>35</sup>

Johnson & Johnson tuvo que pagar en 2009 más de 75 millones de dólares en un acuerdo judicial con las autoridades británicas y estadounidenses por un delito de corrupción que afectaba a tres países europeos e Iraq.<sup>59</sup> Los cargos estaban relacionados con los supuestos sobornos que la compañía pagaba a médicos de Grecia, Polonia y

Rumania para que recetaran sus productos, y a los directores de hospitales polacos para la adjudicación de contratos.

Eli Lilly tuvo que pagar 3 6 millones de dólares en 2005 con el fin de acabar con las acusaciones penales y civiles relativas al marketing ilegal de su fármaco Evista (raloxifeno, usado en el tratamiento de la osteoporosis) para que fuera administrado para evitar el cáncer de mama y las enfermedades cardiovasculares, como indican las cartas que los visitantes de la empresa hicieron llegar a los médicos.<sup>60</sup> Lilly también ocultó datos que demostraban que Evista aumentaba asimismo el riesgo de padecer cáncer de ovario. Eli Lilly firmó también el Acuerdo de Integridad Corporativa.

En 2001, TAP Pharmaceuticals, una empresa conjunta de Abbott y Takeda, tuvo que pagar 875 millones de dólares al declararse culpable de los cargos de fraude tras inducir a los médicos a facturar al Gobierno estadounidense ciertos fármacos que la empresa distribuía de manera gratuita o a un precio reducido.<sup>18,61,62</sup> Dos años más tarde Abbott pagó, además, otros 622 millones de dólares para llegar a un acuerdo e impedir la investigación de sus prácticas comerciales de soluciones líquidas alimentarias para pacientes muy graves.<sup>61</sup> Abbott regalaba sondas y bombas para alimentar a los pacientes directamente por el tubo digestivo a cambio de grandes solicitudes de su solución alimentaria.

A menudo muchos de estos delitos aparecen en los diez primeros resultados de Google cuando realizo búsquedas sobre una farmacéutica en concreto. GlaxoSmithKline, por ejemplo, tuvo que cerrar su fábrica de Puerto Rico en 2009 al descubrirse que producía fármacos defectuosos.<sup>63</sup> La planta había fabricado y enviado lotes de Paxil (paroxetina) con dos dosis distintas, además de mezclar diferentes fármacos, como Avandia (rosiglitazona) con Tagamet (cimetidina) y Paxil. Glaxo se declaró culpable de un delito de estafa y fue multado con 750 millones de dólares, 96 de los cuales fueron para el denunciante, el director de control de calidad de la empresa, cuyas dudas documentadas acerca de este hecho, además de provocar su despido, fueron ignoradas por su superior.<sup>64</sup> Glaxo también mintió a los investigadores federales, a pesar de que los farmacéuticos llamaban directamente a la fábrica cuando sus clientes acudían a enseñarles las pastillas de diferente color que contenían las cajas. Glaxo, tras declararse culpable del delito, admitió que había distribuido fármacos adulterados, pero mintió de nuevo a la sociedad al afirmar que se presentaron voluntariamente ante la FDA en cuanto se dieron cuenta de los riesgos de seguridad de su fábrica, así como al decir que «la fábrica fue cerrada en 2009 debido a que bajó la demanda de los productos que allí se fabricaban». Es difícilmente creíble que disminuyera la demanda de los medicamentos más vendidos, como Avandia, Paxil o

Tagamet.

En 2003 Glaxo firmó un Acuerdo de Integridad Corporativa y pagó 88 millones de dólares por una multa civil relativa al cobro abusivo de Paxil y el espray nasal para la alergia Flonase (fluticasona) a Medicaid;<sup>65</sup> el mismo año tuvo que abonar otros 7.800 millones de dólares por impago de impuestos e intereses atrasados, una cifra récord en la historia de la US Internal Revenue Service (la agencia del Gobierno estadounidense encargada de la recaudación fiscal);<sup>65</sup> un año después, en 2004, 1ª división de delitos financieros de la policía italiana acusó a cerca de 4.000 médicos y a 73 empleados de Glaxo de corrupción, debido a un plan para pagar 228 millones de dólares a médicos con el fin de que recetaran sus productos, la mayoría de ellos relacionados con algo tan serio como el tratamiento del cáncer;<sup>66</sup> y en 2006, de nuevo resolvió un litigio sobre impuestos (relativo a los precios de transferencia entre empresas) por el que aceptó pagar 3.100 millones de dólares.<sup>65</sup>

A menudo este tipo de delitos tienen como objetivo excluir del mercado a los fabricantes de genéricos cuando el fármaco queda libre de patente, un delito que GlaxoSmithKline también ha cometido.<sup>67</sup> En 2004 aceptó pagar 175 millones de dólares como acuerdo judicial por una demanda que sostenía que la empresa había bloqueado las versiones genéricas de Relafen (nabumetona, un AINE), lo que infringía la legislación antimonopolio, además de otros 406 millones en concepto de otras demandas acerca del mismo fármaco. De nuevo, en 2006 Glaxo desembolsó 14 millones de dólares para poner punto y final a la acusación de que los programas estatales pagaban precios excesivos por el Paxil debido a que la empresa estaba inmersa en un juicio por fraude de patentes, infracción de las leyes antimonopolio y presentación de demandas insustanciales para preservar su monopolio y evitar que se comercializaran las versiones genéricas de sus fármacos.<sup>65</sup>

En Estados Unidos es posible mantener los genéricos fuera del mercado durante años, incluso de manera legal. Pongamos que una farmacéutica presenta una demanda contra otra competidora, fabricante de genéricos, alegando que ha incumplido cualquier otra patente. Por ridícula que resulte la demanda, la FDA aplaza la aprobación del genérico durante 30 meses. Uno de los puntos del programa de un curso formativo para directivos y abogados de empresas farmacéuticas llevaba por título: «Cómo aprovechar el bloqueo de 30 meses para los genéricos».<sup>68</sup> Siguiendo este patrón, Glaxo consiguió extender la exclusividad de fabricación de Paxil, su antidepresivo estrella, ¡durante nada más y nada menos que cinco años!<sup>69</sup>

Estas triquiñuelas legales son también un gran problema en Europa: un informe de 2008 de la Comisión Europea estimaba que las tácticas

legales de las farmacéuticas con objeto de evitar la comercialización de genéricos suponía para la Unión Europea un coste de 3.000 millones de euros en sólo ocho años.<sup>70</sup> Otro ejemplo de la mala salud de las leyes sobre patentes lo encontramos en un caso en que una farmacéutica presentó 1.300 patentes para un único fármaco.

Quiero mencionar también otros casos recientes de empresas farmacéuticas y de productos sanitarios que no están entre las diez más importantes. En 2007 la empresa Bristol-Myers Squibb llegó a un acuerdo y pagó más de 515 millones de dólares para resolver un caso de marketing ilegal y de fijación de precios fraudulenta por el que se pagaba a los médicos con la intención de que usaran sus fármacos, incluso para usos no aprobados.<sup>71</sup> La misma empresa desembolsó, en 2003, la cantidad de 670 millones para llegar a un acuerdo judicial por las acusaciones de infracción de las leyes antimonopolio, debido a que forzaban a los enfermos de cáncer, entre otros, a pagar un precio muy elevado (obtuvieron en total miles de millones de dólares) por medicamentos de primera necesidad.<sup>71,73</sup> La Comisión Federal de Comercio estadounidense acusó a la empresa de haber bloqueado de manera ilegal, durante más de una década, la aprobación de genéricos de sus competidores, engañando a la oficina de patentes al presentar denuncias falsas y ofreciendo sobornos de hasta 72 millones de dólares a sus competidores para que no comercializaran sus fármacos genéricos.<sup>73</sup>

En 2006 salió a la luz la demanda contra Medtronic, presentada por un informador de la empresa; en ella se acusaba a Medtronic de realizar pagos por un valor total de 50 millones de dólares a reconocidos cirujanos ortopédicos durante cuatro años.<sup>74</sup> Según el Departamento de Justicia estadounidense, cada médico recibía entre 1.000 y 2.000 dólares por cada paciente a quien se le implantaba alguno de los productos de la empresa.<sup>75</sup> Uno de los cirujanos (que ingresó casi 700.000 dólares en concepto de supuestos honorarios de asesoría en sólo nueve meses) declaró que estos pagos eran una compensación por el tiempo que pasaba alejado de su familia y de su trabajo.<sup>74</sup> La demanda también aseguraba que Medtronic celebraba conferencias médicas con la intención de «convencer a los médicos asistentes de que utilizaran sus productos, costase lo que costase».

Medtronic controlaba el uso de sus productos que hacían los médicos asistentes a sus conferencias y escogía a los que a su entender merecían una «atención especial». Un expresidente de la American Academy of Orthopedic Surgeons (la Academia Estadounidense de Cirujanos Ortopédicos) declaró que las cantidades de dinero destinadas a ese fin

eran astronómicas (el coste de los componentes necesarios para realizar una operación de artrodesis lumbar ronda los 13.000 dólares) y que los fabricantes de estos productos conocían el volumen de operaciones de cada cirujano. Este plan de soborno incluía también actividades recreativas, como la de llevar a los médicos a PlatinumPlus, un club de striptease de Memphis; eso sí, contabilizando los gastos como una noche en la ópera.

En 2007, cinco fabricantes de prótesis de cadera y de rodilla (Zimmer, DePuy Orthopaedics, Biomet, Smith & Nephew y Stryker Orthopedics) llegaron a un acuerdo judicial con el Gobierno federal de Estados Unidos después de admitir que habían pagado decenas de miles de dólares cada año a cirujanos en concepto de «honorarios de asesoría» para que usaran sus productos.<sup>76</sup>

Serono Laboratories se declaró culpable, en 2006, de dos cargos de conspiración y aceptó pagar 704 millones de dólares para compensar los delitos penales de los que se imputaba a la farmacéutica, acusada de llevar a cabo un complicado plan de sobornos para aumentar las ventas de su fármaco antirretroviral, el Serostim (somatropina de ADN recombinante).<sup>77</sup>

En 2004, la empresa Schering-Plough aceptó un acuerdo de 346 millones de dólares por un caso de soborno. Bayer pagó 257 millones y GlaxoSmithKline, otros 87 millones en acuerdos judiciales por acusaciones parecidas.<sup>78</sup> También se vieron involucradas otras empresas, como AstraZeneca, Dey, Pfizer y TAP Pharmaceuticals.<sup>79</sup>

Tanto la farmacéutica Purdue Pharma como su presidente, abogado y xdirectivo del equipo médico, tuvieron que pagar multas por un valor total de 63 5 millones de dólares por afirmar que el OxyContin (oxicodona, un fármaco similar a la morfina) provocaba menos adicción y dependencia, además de presentar un menor riesgo de padecer síndrome de abstinencia que otros opiáceos. Purdue Pharma reconoció haber mentido a médicos y a pacientes acerca de los riesgos del OxyContin para aumentar sus ventas.<sup>80</sup> Este fármaco, que causó muchas muertes, se popularizó entre los toxicómanos y fue rebautizado como «*hillbilly heroin*» (algo así como la heroína de los palurdos).<sup>81</sup> En Australia la mayoría de las muertes provocadas por este fármaco no fueron de toxicómanos, sino de sobredosis involuntarias.<sup>81</sup> El máximo responsable del US Center on Addiction and Substance Abuse (el Centro Estadounidense de Toxicomanía) dijo:<sup>83</sup>

Creo que esa gente es tan peligrosa como los traficantes de drogas [...]. Me parece escandaloso que promocionaran este fármaco a sabiendas de lo adictivo que era, y que sus efectos perjudicaran la salud de millones de personas inocentes.

Tres altos cargos de la empresa fueron condenados a no poder tratar con empresas gubernamentales durante doce años.<sup>8z</sup> Purdue formaba a sus vendedores para que explicaran a los médicos que el riesgo de adicción era de menos del 1 %, lo cual es falso, ya que es similar al de los demás opiáceos.<sup>8i</sup>

Purdue donó tres millones de dólares al Massachusetts General Hospital de Boston para que cambiara el nombre de su unidad de dolor a «MGH Purdue Pharma Pain Center».<sup>18</sup> Como parte del trato, además, los especialistas en dolor del hospital tenían que ceñirse a un plan diseñado por Purdue, concebido en cierto modo con la intención de convencer a los médicos y farmacéuticos más reticentes para que recetaran analgésicos como el OxyContin. ¡Corrupción absoluta!

En Dinamarca también hubo una gran campaña para promocionar el OxyContin, hasta el punto de que se convirtió en el tema de conversación más frecuente entre médicos que pocas veces recetan morfina o similares. Los visitadores médicos pululaban por las salas de espera como moscas, en busca de cualquier bata blanca en movimiento. El OxyContin es muy caro, y no ofrece ninguna ventaja respecto a otras alternativas mucho más baratas. A pesar de esto, fue necesario que el comité farmacéutico de mi hospital lo prohibiera para evitar así que los médicos pudieran encargarlo.

Los delitos son tan habituales, variados y afectan a tanta gente que la conclusión inevitable es que si se siguen cometiendo es, simplemente, porque aún sale a cuenta cometerlos. Las empresas ven las multas como un gasto de marketing y continúan con sus actividades ilegales como si no hubiera pasado nada.

Es importante destacar que muchos de los delitos no hubieran podido llevarse a cabo si los médicos se hubieran negado a tomar parte en ellos. Los médicos son cómplices desde el momento que aceptan sobornos y participan en otros tipos de corrupción, con frecuencia relacionados con el marketing ilegal. Resulta curioso que puedan salir indemnes a pesar de enriquecerse por colaborar con las empresas farmacéuticas. Cuando se promociona un medicamento para alguna indicación no aprobada se desconocen la eficacia y los daños que puede provocar su uso, como por ejemplo si se receta a niños. Esta práctica, por lo tanto,

ha sido descrita como el empleo a gran escala de ciudadanos como conejillos de Indias<sup>84</sup> sin que ni siquiera hayan dado su consentimiento.

Incluso cuando el médico receta un medicamento para uno de sus usos aprobados, los delitos siguen teniendo consecuencias para los pacientes. Los médicos sólo tienen acceso a cierta información manipulada,<sup>16-22,41</sup> por lo que su opinión sobre ciertos medicamentos es, indudablemente, que resultan más eficaces y seguros de lo que realmente son. Eso hace que tanto el marketing ilegal como el legal provoquen un aumento del exceso de medicación en la sociedad y un gran daño que puede ser fácilmente evitado.

Muchos de los delitos de corrupción se producen a gran escala, y un gran número de médicos reciben dinero a cambio de recetar medicamentos diez o incluso veinte veces más caros que otros ya existentes y que resultan igual o más eficaces que el nuevo. La US Office of the Inspector General of the Department of Health and Human Services (Oficina del Inspector General del Departamento de Sanidad y Servicios Sociales Estadounidense) alertó de que todas las acciones relacionadas con el pago o la entrega de regalos a médicos que tienen como objetivo influir en los fármacos que recetan vulneran potencialmente las leyes federales antisoborno.<sup>69</sup> Lamentablemente, el único organismo que parece actuar al respecto es la American Medical Student Association (la Asociación Estadounidense de Estudiantes de Medicina), cuyos miembros votaron a favor de la prohibición de cualquier tipo de regalos y favores destinados a los estudiantes de Medicina.<sup>69</sup>

#### CRIMEN ORGANIZADO

En 2004 y 2005, el Comité de Salud de la Casa de los Comunes del Reino Unido investigó a fondo la industria farmacéutica<sup>17</sup> y descubrió que tiene una influencia desmesurada y totalmente fuera de control;<sup>85</sup> los miembros de dicho comité se encontraron, pues, con un sector que soborna e influye en las decisiones de los médicos, de las organizaciones de beneficencia, de las asociaciones de enfermos, e incluso de periodistas y políticos, cuyas regulaciones son en ocasiones permisivas o ambiguas.<sup>86</sup> Además, cabe destacar que el Departamento de Sanidad británico no sólo es responsable del sistema sanitario público, sino que además se encarga de representar los intereses de la industria farmacéutica. El informe realizado por el comité evidenció que la reducción de la influencia de la industria farmacéutica iba a ser beneficiosa para todo el mundo, incluida la propia industria, ya que podría centrarse en el desarrollo de nuevos fármacos en lugar de corromper a los médicos,

a las asociaciones de enfermos y a un largo etcétera.<sup>87</sup> El informe concluye además que es preciso que sean los científicos quienes lleven las riendas de la industria, no los equipos de marketing; el comité también mostró su preocupación por la creciente medicalización de los pacientes o, lo que es lo mismo, la situación actual en la que parece que todo el mundo necesita tomar algún medicamento.

No obstante, cuando el informe del Comité de Sanidad vio la luz, el Gobierno británico no movió un solo dedo, probablemente porque la industria farmacéutica británica ocupa la tercera posición en la clasificación de las actividades empresariales más rentables, detrás del turismo y las finanzas.<sup>87</sup> ¿Sabían cuál fue la respuesta de los responsables gubernamentales después de que se les presentase tal cantidad de pruebas irrefutables sobre la influencia de ese sector tan nocivo para la sanidad pública como son las farmacéuticas? ¡Dijeron que no había ninguna prueba de tal influencia!<sup>88</sup>

El Departamento de Sanidad británico se puso, pues, del lado de las farmacéuticas, haciendo hincapié en el superávit comercial de más de 3.000 millones de libras, y alegó que la información que los visitantes de las empresas farmacéuticas daban a los médicos era de calidad; de hecho, llegó incluso a defender el creciente número de recetas de antidepresivos (algo que ya es de por sí indefendible, como explicaré en el capítulo 17). Estos supuestos excesos promocionales fueron refutados con el argumento de que ya existían —y funcionaban— los mecanismos adecuados. Es lo que Ben Goldacre llama «solución falsa» o «parche provisional» (*fake fix* en inglés).<sup>89</sup> Se dan constantemente a la sociedad falsas confirmaciones de que los problemas ya se han resuelto.

Cuando se preguntó directamente si el departamento era consciente de que existía un conflicto fundamental entre el afán de las farmacéuticas de conseguir beneficios económicos y la responsabilidad de los Gobiernos de velar por la sanidad pública, la respuesta fue que la «relación de las partes interesadas» entre Gobierno e industria «conlleva muchos beneficios y muchos avances médicos [...] que tienen un impacto enorme en los resultados de la sanidad».

Lo que nos faltaba por oír: con una actitud de negación total por parte de un Gobierno, es lógico que aparezcan los delitos que aparecen, y que se propaguen como la peste.

El punto clave de la ley de control del crimen organizado de Estados Unidos es la *Racketeer Influenced and Corrupt Organizations Act* (conocida como Ley RICO).<sup>90</sup> En inglés, la palabra *racketeering* viene a significar reincidencia en la comisión de delitos. La lista de infracciones

que engloba este término incluye la extorsión, el fraude, los delitos federales farmacéuticos, el soborno, la malversación de capitales, la obstrucción a la justicia, la obstrucción a las investigaciones policiales, la alteración de las declaraciones de los testigos y la corrupción política. Las grandes farmacéuticas cometen tantos delitos de este tipo, y tan a menudo, que es evidente que su modelo empresarial cumple todos los requisitos para ser considerado como crimen organizado.

Un exvicepresidente de marketing internacional de Pfizer se convirtió en denunciante después de que la empresa desoyera sus quejas acerca de las campañas de marketing ilegal que organizaba. Él mismo tiene una opinión parecida a lo que he expuesto:<sup>91</sup>

Resulta escalofriante el hecho de que existan tantas similitudes entre la industria farmacéutica y la mafia. La mafia genera ingentes cantidades de dinero, igual que las farmacéuticas; los efectos colaterales del crimen organizado son los asesinatos y las muertes, los mismos que los de la industria farmacéutica; aún más, la mafia soborna a los políticos, entre otros, y eso también lo hace la industria farmacéutica [...]. La diferencia entre ambas es que los representantes de las farmacéuticas creen (hasta en el 99% de los casos) que cumplen con las leyes, y se ven diferentes de quien atraca un banco [...]. Sin embargo, en cuanto forman un grupo y están al cargo de grandes empresas, algo cambia [...] y los ciudadanos honrados se transforman al incorporarse a una gran corporación. Sucede lo mismo que en las atrocidades que se cometen en una guerra: las personas hacen cosas que ni siquiera imaginaban que fueran capaces de hacer. Cuando formas parte de un grupo acabas haciendo cosas que no harías en otras circunstancias, porque el conjunto del grupo valida tus acciones como algo correcto.

Los delitos que conllevan la muerte de miles de personas deberían ser vistos como un crimen contra la humanidad. El hecho de que las muertes las provoquen armas o comprimidos no debería hacernos abordar el problema de forma distinta, pero la verdad es que, hasta hace bien poco, existía cierta complacencia incluso con los delitos más letales. Es hora de que esto cambie, al menos en Estados Unidos: en 2010, el Departamento de Justicia acusó a un exvicepresidente de GlaxoSmithKline.<sup>34</sup>

Una de las respuestas más habituales de las farmacéuticas cuando estos escándalos aparecen en los medios de comunicación es la de alegar que las cosas han cambiado radicalmente desde el momento en que se cometió el delito. Pero eso es falso: de hecho, el número de delitos sigue aumentando. Según el grupo de investigación sanitaria, la organización estadounidense de defensa de los derechos de los consumidores (el Public

Citizen's Health Research Group), tres cuartas partes de los 165 acuerdos alcanzados entre 1991 y 2010 (que suman una cuantía total de 20.000 millones de dólares) se formalizaron entre 1996 y 2010.<sup>91</sup> Una revisión posterior del estudio mostró que en sólo 21 meses, a partir de julio de 2012, se alcanzaron nuevos acuerdos por un valor de otros 10.000 millones de dólares.<sup>93</sup>

A diferencia de lo que ocurre con la industria farmacéutica, los médicos no perjudican a los pacientes de manera deliberada, y además, cuando se da el caso —sea de forma accidental o bien por falta de conocimientos o por negligencia—, las consecuencias afectan a un único paciente. Dado que los actos de los grandes directivos farmacéuticos tienen el potencial de provocar daños a miles de millones de personas, sus principios éticos deberían ser mucho más elevados que los de los médicos, y la información que les proporcionan debería ser lo más veraz posible, algo que se consigue únicamente por medio de un estudio meticulado y honesto de los datos disponibles. Nada de esto ocurre, y por eso cada vez que un periodista me pregunta mi opinión acerca de los principios éticos de la industria farmacéutica, a menudo hago la broma de que no puedo opinar sobre algo que no existe. El único principio de la industria es el dinero, por lo que cuanto más dinero generas, mejor empleado te consideran. En las farmacéuticas trabaja mucha gente honrada y respetable, pero es a los que escalan hasta las posiciones más poderosas a los que el criminólogo John Braithwaite define como «cabrones sin escrúpulos» después de haberlos entrevistado.<sup>12</sup> En Estados Unidos, las grandes farmacéuticas lideran la clasificación de las empresas más delictivas. De hecho, cometen el triple de delitos graves o moderadamente graves que el resto de empresas, incluso comparándolo sólo con empresas de la misma envergadura.<sup>12,61</sup> Las grandes farmacéuticas también se han ganado el galardón de ser las que más sobornos y casos de corrupción internacional cometen, así como de negligencias delictivas en la producción de fármacos peligrosos.<sup>12</sup> En un período de cinco años (de 1966 a 1971) la FDA retiró 1.935 productos farmacéuticos, en el caso de 806 de ellos se debió a su contaminación o adulteración, 752 por su excesiva o insuficiente potencia, y otros 377 a su etiqueta je incorrecto.<sup>61</sup>

Los casos de soborno son muy habituales y mueven grandes cantidades de dinero. Prácticamente todas las personas que puedan tener un impacto en la industria farmacéutica han sido objeto de soborno: médicos, directores de hospitales, ministros, inspectores de sanidad, aduaneros, asesores fiscales, registradores farmacéuticos, inspectores de fá

bricas, funcionarios encargados de la fijación de precios y partidos políticos. En América Latina el puesto de ministro de Sanidad es muy codiciado, ya que desde este cargo es muy fácil hacerse rico gracias a la industria farmacéutica.<sup>12</sup>

Al inicio de este capítulo formulé la pregunta de si estábamos hablando de una manzana podrida de vez en cuando, o si por el contrario todas las del cesto lo estaban. Por lo que vemos, se trata de crimen organizado, y todas las manzanas del cesto están podridas.

## MUY POCOS PACIENTES MEJORAN POR TOMAR LOS FÁRMACOS QUE SE LES RECETAN

Estoy convencido de que esta frase chocará a muchas personas que se toman religiosamente sus pastillas día tras día; por eso quiero extenderme en explicar con cierto detalle los motivos por los que es así, y para ejemplificarlo usaré el caso de la depresión.

El 60% de los enfermos de depresión que acuden a su centro de atención primaria y a quienes se les receta un antidepresivo durante seis semanas experimentan una mejora.<sup>1</sup> Esto es indudablemente positivo. Sin embargo, si les recetamos un placebo con el mismo aspecto que la pastilla con el principio activo, el 50% de ellos mejorarán. La mayoría de los médicos consideran que esto forma parte del efecto placebo, pero es un error interpretar los resultados de esta forma. Si estas personas no recibieran ningún tratamiento y visitaran a su médico pasadas seis semanas, muchos de ellas también habrían mejorado; este efecto corresponde a la «remisión espontánea de la enfermedad», o lo que es lo mismo, su curso natural.

Es crucial ser conscientes de este hecho. En el centro en el que trabajo investigamos los fármacos antidepresivos, y no han sido pocas las veces que he tenido que explicar a los medios de comunicación que los pacientes no mejoran por el tratamiento. Mi afirmación ha sido rebatida por algunos psiquiatras de renombre, que argumentan que, aunque el efecto es modesto, los pacientes sí experimentan una mejora gracias al llamado efecto placebo, cuyo resultado ha sido exagerado hasta el 70%.

Por lo tanto, existen tres razones por las que puede aparecer una mejora tras haber tomado un fármaco: el efecto del fármaco, el efecto placebo y el curso natural de la propia enfermedad. Si queremos estudiar el efecto de tratar a los enfermos con placebo, debemos analizar los ensayos en los que se ha dividido aleatoriamente a los participantes entre los que han tomado placebo y los que no han recibido ningún tratamiento. En 2001, uno de mis colegas de trabajo, Asbjorn Hróbjartsson, identificó 130 ensayos de este tipo; la mayoría de ellos contaban con un

tercer grupo de pacientes que habían sido tratados con un principio activo, a menudo de aspecto similar al placebo. Contrariamente a la creencia generalizada de que los placebos tienen grandes efectos, descubrimos (para nuestra sorpresa) que el placebo puede tener un pequeño efecto en el dolor, aunque no desechamos la posibilidad de que eso fuera consecuencia del sesgo estadístico y no del placebo en sí mismo.<sup>2</sup>

Este sesgo estadístico está causado porque es imposible que los participantes no se den cuenta de que no están siendo tratados en absoluto. Por lo tanto, pueden sentirse engañados o decepcionados, lo que puede hacerles percibir una mejoría menor a la real, en este caso en su dolor o en su depresión. En los pacientes tratados con placebo, el resultado será justo el inverso: pueden inclinarse a exagerar su mejoría, en especial en los ensayos con tres grupos distintos; esto ocurre porque, aunque no saben con qué se les trata, confían en ser tratados con el principio activo.

Después de haber actualizado los resultados, en nuestra revisión Cochrane contamos ahora con 234 ensayos sobre 60 condiciones clínicas distintas.<sup>3</sup> Los resultados que obtuvimos en la anterior revisión se han confirmado, puesto que los tratamientos con placebo parecen no tener, en general, efectos clínicos relevantes, y es difícil distinguir el efecto real del placebo si se tiene en cuenta el sesgo estadístico.

Puede que muchos lectores se pregunten por qué hablo tanto de los efectos del placebo y no de los de los fármacos. Pues bien, esto se debe a que, en los ensayos controlados con placebo, los efectos de los fármacos se determinan en función de los efectos del placebo. E incluso cuando no se consigue que el ensayo sea totalmente ciego, lo deseable sería que nos mostrara un efecto exagerado del fármaco cuando se trata de resultados subjetivos, como en el caso del estado anímico o del dolor.

Así que la pregunta es: ¿con qué frecuencia un ensayo ciego deja de serlo? Y la respuesta es que bastante a menudo. Esto ocurre por dos razones: para empezar, puede que los llamados ensayos doble ciego no hayan sido debidamente preparados; por ejemplo, los investigadores responsables de seis ensayos doble ciego para antidepresivos y tranquilizantes declararon que, en todos los casos, el placebo tenía una textura, un color y un grosor distintos al fármaco.<sup>4</sup> Además, aun en los casos en que no se puede distinguir el placebo del fármaco por sus propiedades físicas, a menudo resulta complicado mantener el enmascaramiento durante el desarrollo del ensayo debido a que los fármacos tienen ciertos efectos secundarios (en el caso de los antidepresivos, provocan sequedad bucal).

A causa de estos problemas inherentes a la hora de estudiar un

fármaco, la diferencia real entre un antidepresivo y un placebo en estos casos (60% menos el 50%) será probablemente inferior al 10%. Sin embargo, asumamos primero (para poder explicar correctamente esta idea) que estos porcentajes son ciertos, y que ideamos un ensayo con dichos porcentajes de mejora (véase anexo 2). Supongamos que hemos seleccionado aleatoriamente a 400 personas en dos grupos, y que 121 de las 200 del primer grupo (el 60,5%) han experimentado una mejora al tomar el fármaco, mientras que en el otro la han experimentado 100 de 200 (el 50%). ¿Nos permitiría esto determinar que el fármaco es mejor que el placebo, o quizá la diferencia descubierta sea mera casualidad? Podemos afrontar esta duda preguntándonos si es frecuente observar una diferencia de 21 o más participantes que han experimentado una mejora, o qué ocurriría si repitiéramos el ensayo diversas veces, o incluso si es que el fármaco no tiene ningún efecto en absoluto.

En estos casos, la estadística nos puede ayudar. Los análisis estadísticos calculan el valor  $p$ , es decir, el grado de probabilidad de que aparezca una diferencia de 21 o más participantes si el fármaco no funciona. En este caso, el valor  $p$  es 0,04. En la literatura médica se emplean mucho los valores  $p$ ; tradicionalmente, si  $p$  es menor de 0,05 significa que la diferencia es estadísticamente relevante, por lo que decimos entonces que la diferencia encontrada es real. Si  $p$  es igual a 0,04, significa que la probabilidad de encontrar una diferencia de 21 o más participantes es del 4% en caso de que el fármaco no funcionara y repitiéramos muchas veces el ensayo.

Si resultase que hay dos participantes más que no han mejorado al tomar el fármaco (es decir, que hubiera 119 que sí hubieran experimentado una mejora, en vez de los 121 que indicábamos antes), la diferencia numérica no sería mucha (19 pacientes en vez de 21), pero en cambio la diferencia estadística dejaría de ser relevante (puesto que  $P = 0,07$ ).

En resumen, esto nos indica que a menudo la «prueba» de que un tratamiento funciona depende de un pequeño número de participantes, incluso en los ensayos doble ciego que cuentan con 400 pacientes, lo que ya se considera un ensayo de gran magnitud en el caso del estudio de la depresión. Por lo tanto, vemos que normalmente basta un mínimo sesgo estadístico para hacer que un resultado sin valor se convierta en un resultado significativo. Los investigadores y las empresas a veces reinterpretan o reanalizan los datos después de haber obtenido un valor de  $p$  superior a 0,05 hasta que obtienen un valor menor; esto se consigue, por ejemplo, determinando que el número de participantes que experimentaron mejoras con el fármaco es un poco más elevado, o que el del grupo placebo es algo inferior, o directamente excluyendo a algunos

pacientes del análisis.<sup>5</sup> Evidentemente, esto es una falta de honestidad respecto a la disciplina científica, pero como veremos en los capítulos 5 y 9, el incumplimiento de las pautas científicas es el pan de cada día.

Un ensayo ciego deficiente, además de constituir una mala praxis científica, determina que los resultados nos hacen creer que un fármaco es eficaz cuando realmente no es así. Los ensayos ciegos no sólo son importantes cuando los pacientes se evalúan a sí mismos, sino también cuando los médicos los evalúan. La evaluación de la depresión se realiza mediante elaboradas escalas con muchos puntos de subjetividad, y es obvio que si el médico conoce qué participantes han tomado el fármaco o el placebo, esta información hará que el médico se posicione a la hora de evaluar su estado.

Hróbjartsson y su equipo demostraron esto de manera convincente en el año 2012 al usar ensayos para enfermedades de diferentes áreas que habían sido ciegos o no ciegos para los investigadores. Una revisión de los 21 ensayos (la mayoría de los cuales se basaron en los resultados subjetivos) demostró que los efectos se exageraban, de media, un 36% (cálculo realizado mediante el concepto de razón de posibilidades) cuando los médicos evaluadores formaban parte de un ensayo abierto respecto a los de un ensayo doble ciego.<sup>6</sup> Se trata pues de un sesgo preocupantemente alto si se tiene en cuenta que el efecto declarado de la mayoría de los tratamientos a los que nos sometemos es muy inferior al 36%.

Por consiguiente, un ensayo doble ciego, si presenta el mínimo fallo en ese enmascaramiento, puede resultar en una exageración importante de los resultados. Si aplicamos esto al ejemplo de los antidepresivos ya mencionado y asumimos que no se cumple la condición de ciego para ninguno de los brazos participantes, para calcular la razón de posibilidades debemos reorganizar los números de manera que una razón de posibilidades baja implique un efecto positivo, como es habitual (véase anexo 3). La razón de posibilidades del efecto relevante es  $(79 \times 100)$  dividido por  $(121 \times 100) = 0,65$ . Como esperamos que haya una exageración de los efectos del 36%, podemos calcular cuál es el efecto real del fármaco; un sesgo del 36% significa que el índice entre la razón de posibilidades sesgada y la verdadera es de 0,64. Por lo tanto, el resultado real es el que se obtiene al dividir 0,65 entre 0,64, es decir, una razón de posibilidades de 1,02. Como la razón de posibilidades es cercana al 1, esto significa que el antidepresivo no funciona.

Aunque he simplificado bastante mi ejemplo (puesto que raramente ocurre que un ensayo doble ciego deje de serlo para todos los participantes del ensayo), el ejercicio ciertamente da que pensar. Incluso en el caso de que se rompiera el enmascaramiento sólo para algunos

participañies, esto podría ser suficiente para que un resultado irrelevante se convierta en relevante. De hecho, Hróbjartsson y su equipo detectaron durante su estudio que la exageración del 36% de los efectos del tratamiento asociados con los asesores médicos no sometidos al ciego estaba inducida por la mala clasificación de los resultados del ensayo en una mediana de sólo un 3 % de los participantes evaluados en cada ensayo (lo que corresponde a un total de 12 de los 400 participantes en el caso que nos ocupa).

Así pues, un mínimo fallo en el enmascaramiento del ensayo basta para que un fármaco ineficaz parezca ser bastante eficaz.

La importancia de este descubrimiento no puede exagerarse; gran parte de los fármacos tienen efectos secundarios evidentes, por lo que no cabe duda de que en la mayoría de los ensayos controlados con placebo muchos pacientes se darán cuenta de ello y se romperá el enmascaramiento. Cuando se receta un medicamento para evitar que un enfermo muera, poco importa si se rompe el ciego, puesto que podemos determinar fácilmente si está vivo o muerto; ahora bien, pocas veces nos encontramos en esa situación, y en la mayor parte de las ocasiones recetamos fármacos para disminuir los síntomas de un enfermo, o para reducir el riesgo de complicaciones debidas a su enfermedad, y a menudo los resultados son subjetivos. Éste es el caso no sólo de la depresión, sino también de la esquizofrenia, la ansiedad, la demencia, el dolor, la calidad de vida, la capacidad funcional, las náuseas, el insomnio, la tos o la disnea. A veces, incluso determinar si alguien ha padecido un infarto de miocardio puede resultar subjetivo, como veremos en el capítulo siguiente.

Los ensayos clínicos aleatorizados son el método más fiable de que disponemos para evaluar los tratamientos médicos, pero parece que hemos asumido con demasiada facilidad que los resultados de esos experimentos deben ser creíbles sólo si se trata de un ensayo ciego y el resultado principal aparece acompañado de un valor *p* relevante.

Lo realmente preocupante de este asunto es que todos los medicamentos provocan algún daño y que muchos no son eficaces, por lo que al recetarlos estamos perjudicando a un gran número de personas debido a que los ensayos aleatorizados no nos permiten determinar qué medicamentos simplemente no funcionan.

A partir de ahí no es difícil comprender por qué las farmacéuticas que han probado la eficacia de sus fármacos para determinadas enfermedades decidan a continuación estudiar si un mismo fármaco puede utilizarse para otras enfermedades completamente distintas y que los resultados demuestren que también funcionan. Precisamente es este

desenmascaramiento la principal razón de que es mucho más fácil inventar nuevas enfermedades que nuevos fármacos.<sup>7,8</sup> Es sencillo demostrar algún efecto en una escala más o menos elaborada, decidir que ello tiene una determinada relevancia clínica y luego dejar que la maquinaria del marketing haga el resto.

Un miembro del club de golf al que pertenezco me contó en una ocasión que no estaba seguro de que las pastillas que tomaba para la demencia tuvieran efecto alguno y se estaba planteando dejar de tomarlas, por lo que me pidió consejo. Raras veces me atrevo a dar consejos a la gente debido a que no soy su médico, ni un especialista en esta área en concreto, ni conozco a fondo su historial médico. Pero dicha persona fue más allá, y me explicó que le preocupaban tanto los efectos secundarios como el elevado precio del medicamento que tomaba. Dado que los fármacos para la demencia no tienen un efecto demasiado relevante y que los ensayos realizados (financiados por las farmacéuticas) tienen resultados altamente subjetivos, además de los muchos sesgos propios de este tipo de ensayos, decidí hacer una excepción: le respondí que yo en su lugar dejaría de tomarlo. Pero dado que su demencia era bastante avanzada, seguramente no siguió mi consejo; de hecho, probablemente se le olvidó.

Esta falta de seguridad en un ensayo ciego debería alertar a los médicos. Tendrían que pensárselo dos veces antes de recetar fármacos, anotar exactamente los resultados esperados al prescribirlos y especificar la dosis, y no olvidar decirle al paciente que deje el tratamiento si los resultados no son los esperados.

Una buena manera de saber si los medicamentos realmente curan a los pacientes (incluso si decidimos confiar en los ensayos al pie de la letra) es convertir los índices de mejora en NNT (*number needed to treat*, es decir, el número de pacientes que es necesario tratar). Este valor es el inverso a la reducción de riesgo absoluto. Por lo tanto, si creemos que el 60 % de los pacientes tratados con antidepresivos experimentarán una mejora, y que el 50% de ellos lo harán con el placebo, el NNT es de  $1 / (60\% - 50\%) = 10$ .

Esto quiere decir que por cada diez pacientes tratados con antidepresivos, sólo uno de ellos experimentará algún resultado positivo. Si aceptamos la idea de que el posible efecto placebo es tan minúsculo como para ignorarlo,<sup>3</sup> podemos afirmar, por lo tanto, que los resultados no se ven afectados por los otros nueve que sí tomaron el fármaco, aparte de los efectos secundarios que provoca y su elevado precio. Incluso si no aceptamos el supuesto de que el placebo es por lo general bastante

ineficaz, sigue siendo cierto que muy pocos pacientes experimentarán un efecto positivo al tomar el antidepresivo. Pero la realidad es mucho peor, y no sólo por la falta de un eficaz enmascaramiento, sino también porque esta diferencia del 10% entre el placebo y el fármaco es la que se obtiene de los ensayos clínicos realizados por las farmacéuticas, que no debemos olvidar que están específicamente diseñados para seleccionar los pacientes más propensos a experimentar un resultado (véase el capítulo 17).<sup>9</sup> A la hora de la verdad, el NNT es mucho mayor que diez.

Además, si nos centramos en la profilaxis (es decir, en personas sanas en vez de en enfermos), el NNT es aún mucho más elevado. Las estatinas son muy populares por sus efectos reductores del colesterol. Un ensayo de 1994 mostró que, teniendo en cuenta los enfermos con alto riesgo de padecer una cardiopatía isquémica que tomaron simvastatina durante cinco años, hubo que tratar 330 pacientes para evitar que uno de ellos muriese.<sup>10</sup> Se trata de un porcentaje sorprendente, pero las simvastatinas tenían un precio muy elevado en la década de los noventa, puesto que eran aún fármacos con patente. Es por eso que decidí analizar la tabla 1 del estudio, que describe a los pacientes que formaron parte del ensayo. Aunque el 80% de ellos habían padecido ya un infarto de miocardio antes de empezar el ensayo, únicamente un tercio de los participantes tomaban aspirina, a pesar de que es un fármaco que puede salvar muchas vidas. Y aún más: sólo uno de cada cuatro era fumador, aunque todos los participantes habían padecido angina de pecho o infarto de miocardio. Se habrían salvado muchas vidas —y de forma mucho menos costosa— si los médicos hubieran tenido en cuenta que sus pacientes debían tomar aspirina y que tenían que haber insistido más para que dejaran de fumar; incluso una breve charla sobre el tema es eficaz en buena parte de los fumadores.<sup>11</sup>

Hoy en día, la promoción de las estatinas tanto por parte de las farmacéuticas como de algunos médicos se dirige a las personas sanas, a pesar de que los beneficios que conllevan son muy pocos cuando se recetan para la prevención primaria de enfermedades cardiovasculares. Los autores de una revisión Cochrane en que se combinaron los datos de ocho ensayos comprobaron que las estatinas reducen la mortalidad general en un 16%.<sup>12</sup> Aunque parezca un gran resultado, debemos tener en cuenta los métodos que utilizan las empresas farmacéuticas para promocionar los resultados de sus ensayos. Sin embargo, los beneficios de la profilaxis no se mencionan en este estudio, y desconocemos por completo la tasa de mortalidad de los enfermos que no tomaron estatinas. Los autores indicaron que el 2,8% de los participantes en el ensa

yo fallecieron (téngase en cuenta que yo no les llamo participantes sanos); al informe, no obstante, le faltaba el NNT. Una disminución del 16% del porcentaje de 2,8% nos da el 2,35% y un NNT de  $1 / (2,8 - 2,35\%) = 222$ .

Para comprender el significado de este resultado debemos leer el informe completo al detalle. Resulta que la edad media de los participantes era de 57 años, y que su estado de salud ni siquiera era bueno antes de empezar los ensayos; algunos de los ensayos sólo contaban con pacientes con diabetes, hipertensión arterial o hiperlipidemia, y otros seleccionaron participantes que ya habían padecido enfermedades cardiovasculares. Además, el porcentaje de fumadores variaba entre el 10 y el 44% en los ensayos en que aparecían estos datos. También debemos preguntarnos cuánto tardaron en aparecer los efectos benéficos en los participantes, lo que en algunos casos no se produjo hasta varios años más tarde. Finalmente, algo que siempre trato de encontrar en estos casos es si los ensayos fueron patrocinados por las farmacéuticas o si se financiaron con fondos públicos, y es que muchos de los ensayos patrocinados por las farmacéuticas nunca se publican si los resultados no son los esperados. De hecho, sólo uno de los ensayos que presentaba datos acerca de la mortalidad general había sido financiado con fondos públicos. Me parece que, tal como confirman los autores del informe en el apartado «Exposición», la disminución del 16% en la mortalidad general resulta muy exagerada. Pongamos por ejemplo uno de los ensayos financiados con fondos públicos y con un gran número de participantes, el ensayo ALLHAT-LLT, que no se incluyó en el informe Cochrane porque más del 10% de los pacientes habían padecido enfermedades cardiovasculares en el pasado. Pues bien, en este ensayo no se evidenció una disminución del porcentaje de riesgo mortal, que era de 0,99 (con un intervalo de confianza del 95% de 0,89 a 1,11, lo que significa que estamos un 95% seguros de que el efecto real se sitúa entre una disminución del 11% y un aumento del 11% en la mortalidad total).

Los autores del informe recomendaron precaución al utilizar estatinas para la prevención primaria, argumentando que algunos ensayos se interrumpieron antes de tiempo cuando los beneficios eran abundantes, y que en muchos casos se evidencia una publicación selectiva de los datos. También declararon que en buena parte de los ensayos no constan episodios adversos, aunque sea difícil de creer que no se produjera ninguno. Lamentablemente, en el resumen del informe (la única parte que la mayoría de la gente lee) da la impresión contraria: allí se puede comprobar que hubo una disminución del porcentaje de mortalidad general, y que no existen pruebas claras de que las estatinas causaran daños importantes o que afectaran a la calidad de vida de

quienes las tomaban, además de añadir que no se detectó un exceso de mialgias.

Esta información no es fiable. Resulta que las estatinas sí provocan mialgias y debilidad, y para explicarlo vuelvo a mi ejemplo del curso de golf. Uno de mis compañeros de golf es físico, y un día me comentó que debía tomar estatinas durante el resto de su vida porque había padecido un infarto. Se quejaba de que las estatinas le provocaban muchas molestias, y que el dolor muscular le impedía incluso andar de un hoyo al otro; me dijo, además, que todos sus conocidos que tomaban estatinas presentaban dolor muscular, debilidad, o ambas cosas. Después de haber leído artículos médicos acerca del asunto, quedé perplejo al ver que la participación de pacientes con dolor muscular fuera tan baja. Fue entonces cuando le expliqué que era investigador médico, y él me preguntó cómo era posible que existiera tanta discrepancia entre los dolores que experimentaban los pacientes y lo que referían los artículos. Le conté que las farmacéuticas manipulan los ensayos, sobre todo en lo referente a efectos secundarios, y la verdad es que no se sorprendió en absoluto.

De hecho, la experiencia de mi amigo golfista era más fiable que las derivadas de los ensayos. En 2012 encontré un artículo acerca del impacto de las estatinas en la energía y en la fatiga física.<sup>13</sup> En él se decía que, a pesar de que muchos estudios observacionales citaban la fatiga como consecuencia de las estatinas, no existían ensayos aleatorizados centrados en este problema. El artículo hacía referencia a los resultados de un ensayo que descubrió que el 20% de los hombres y el 40% de las mujeres que tomaron estatinas experimentaron un aumento de la fatiga física y una falta de energía. Nunca he oído a los médicos más entusiastas que defienden la idea de que la mayoría de la gente debería tomar estatinas durante toda su vida, tengan el colesterol alto o no, decir nada acerca de ello. De hecho, las razones que alegan para recetar estatinas a diestro y siniestro son básicamente que funcionan y que no presentan efectos secundarios.

En el caso de muchos fármacos es relativamente sencillo superar el problema fundamental de romper el enmascaramiento de un ensayo debido a los efectos secundarios si se emplean los llamados placebos «activos». El término puede ser engañoso, pero la idea no es que el placebo contenga una sustancia activa para combatir la enfermedad, sino que se trata de una sustancia que produce efectos secundarios similares a los del fármaco activo. En el caso de los antidepresivos, se han realizado ensayos en que el placebo contenía atropina, que causa una sequedad

bucal similar a la producida por los principios activos del fármaco. Tal como se esperaba, estos ensayos mostraron una diferencia considerablemente menor entre el fármaco y el placebo que los ensayos que no utilizaron placebo «activo».<sup>14</sup>

El sesgo provocado por un ensayo ciego mal planteado se puede agravar por el hecho de que tanto los médicos como los pacientes no siempre actúan de la forma prevista. Los psiquiatras a menudo reciben una cantidad de dinero por cada paciente que logran inscribir en un ensayo, y puede que no les preocupe comprobar todos los puntos que aparecen en la escala de depresión de Hamilton, porque eso requiere tiempo, y es probable que utilicen en cambio su propia impresión general del paciente para determinar en qué grado cumplen los puntos de la escala, en ocasiones sin preguntar directamente a los pacientes, y en otros casos simplemente de memoria.<sup>9</sup>

Hay personas que participan en ensayos destinados al estudio de la depresión sin ni siquiera estar deprimidos, simplemente por recibir un dinero, como le dijo un individuo completamente sano a un médico mientras viajaban en tren:<sup>15</sup>

No, no estoy deprimido [...], pero veo anuncios de ensayos en que se llegan a pagar 100 dólares al día a cada voluntario. Si el ensayo dura veinte días, esto supone ganar 2.000 dólares [...] y me gusta disponer de dinero para salir con los amigos.

Los ensayos con atropina se realizaron hace ya mucho tiempo, y actualmente los placebos «activos» ya no se utilizan, por una razón muy evidente: la gran mayoría de los ensayos controlados con placebo los realizan las empresas farmacéuticas, que no tienen ningún interés en demostrar que sus fármacos no funcionan. En mi opinión, deberíamos exigir que utilizaran placebos activos y negarnos a que se aprueben fármacos basándose en ensayos con placebos convencionales, al menos en los casos en que los efectos esperados sean reducidos y los resultados, subjetivos.

Pero las farmacéuticas van mucho más lejos: a menudo se niegan a suministrar placebos inactivos a investigadores independientes que quieren llevar a cabo sus propios estudios.<sup>16</sup> Cuando Novo Nordisk lo hizo, al investigador no le quedó más remedio que realizar las pruebas sin placebo, algo que fue muy criticado cuando el ensayo fue publicado, pues suponía un gran punto débil del estudio. En otra ocasión, Novo pidió a los autores de un estudio que fueran olvidándose de estudiar si la liraglutida (Victoza, un fármaco para la diabetes) provocaba pérdida de peso, hasta el punto de solicitar cambios en un apartado del estudio referente a sus

posibles efectos beneficiosos para la psoriasis. Puede que tuviera que ver el hecho de que Novo estuviera tratando de que se aprobara el Victoza para el tratamiento del sobrepeso; si los investigadores independientes hubieran descubierto resultados contrarios, o más efectos adversos, a los presentados por Novo, la empresa sólo hubiera tenido las de perder.

Es probable que, al pedir cantidades ingentes de dinero para suministrar placebos, las empresas farmacéuticas traten de borrar su imagen de poco cooperadoras, a pesar de que el coste de fabricarlos sea prácticamente cero, porque saben que a los investigadores académicos les resultará imposible recibir financiación pública para tales excesos. Hubo un caso en que la mayor farmacéutica del mundo elevó el precio de los placebos hasta los 40.000 dólares, una cantidad más que suficiente para descartar el hecho de sacar adelante un ensayo que, de no ser por eso, hubiera sido totalmente legítimo.

Por favor, planteémonos la situación: los médicos y sus pacientes colaboran con las farmacéuticas participando en sus ensayos, pero éstas son incapaces de devolverles la ayuda para que aquéllos lleven a cabo sus propios ensayos. Esta asimetría es inmoral, tan inmoral como los grandes imperios que explotaban a sus colonias. Las empresas deberían estar obligadas a suministrar placebos a los investigadores independientes por un precio reducido, es decir, a precio de coste, como condición por tener un fármaco en el mercado.

Las empresas farmacéuticas tienen otras formas de abortar estudios importantes que puedan poner en peligro sus beneficios. El ciprofloxacino es un antibiótico propenso a desarrollar resistencia. En 2000, un bacteriólogo pidió a Bayer que, para continuar con su investigación acerca de la resistencia a los antibióticos, le suministrara ciprofloxacino puro; Bayer le dijo que tenía que firmar un documento en el que se estipulaba que no podía publicar ningún artículo sin el consentimiento previo de la empresa. Aunque el bacteriólogo hizo llegar sus quejas a la Comisión Europea, desde allí sólo le dijeron que lo único que podían hacer en este caso era recordar a las farmacéuticas «el interés público potencial de este tipo de investigaciones».<sup>17</sup> De nuevo tendríamos que negarnos a que ésta fuera la situación, y conseguir que las farmacéuticas estén obligadas a suministrar fármacos puros a precio de coste para los investigadores independientes. A lo largo de los años he podido leer muchas historias como ésta, en que las farmacéuticas se negaban en redondo a proporcionar o vender muestras de fármacos puros.

## ENSAYOS CLÍNICOS: VULNERACIÓN DEL CONTRATO SOCIAL CON LOS PACIENTES

Si los ensayos clínicos se convierten en una actividad comercial en la que los propios intereses se sobreponen a los intereses públicos, y el deseo se impone a la ciencia, entonces se vulnera el contrato social que permite la investigación en humanos a cambio del progreso médico.

**JONATHAN QUICK**, Director del Departamento de Medicamentos Esenciales y Política Farmacéutica de la Organización Mundial de la Salud<sup>1</sup>

Cuando Jonathan Quick lanzó esta advertencia en 2002, el contrato social entre investigadores y pacientes ya llevaba mucho tiempo roto. El epidemiólogo Jan Vandenbroucke explicó en una ocasión por qué los ensayos clínicos financiados por la industria farmacéutica no son investigación, sino marketing:<sup>2</sup>

Normalmente, en la investigación clínica o epidemiológica, otro grupo de investigadores repiten el estudio en otras condiciones y con medios distintos, en busca de sesgos, errores y soluciones a estos errores, debatiendo constantemente si se puede evitar o no el sesgo. En esencia, el debate y la crítica abierta en el ámbito de la ciencia son el único camino para llegar al progreso. Con los productos farmacéuticos esto ya no es posible, ya que la industria controla la totalidad de los estudios de sus productos; esto conduce a disponer únicamente de estudios unilaterales sin que haya estudios realizados por terceros que lo pongan en duda. Además, esta unilateralidad no puede llegar al público, puesto que no aparecen publicados en revistas especializadas. Si se cierran las puertas al debate público, la ciencia sencillamente deja de existir como tal... Los datos que reciben las autoridades reguladoras de los fármacos deberían ser de dominio público,

sobre todo teniendo en cuenta que son diferentes de los que aparecen en los artículos publicados. Aunque sería aún mejor si hubiera financiación independiente para la investigación clínica.

El filósofo de la ciencia Karl Popper hubiera compartido esta opinión.<sup>3</sup> En su libro *La sociedad abierta y sus enemigos* describe una sociedad cerrada y totalitaria como un Estado estrictamente gobernado en el cual la libertad de expresión y de debate de los asuntos más importantes ha sido implacablemente erradicada.

La mayoría de las veces que he tratado de publicar verdades incómodas acerca de la industria farmacéutica he tenido que enfrentarme al equipo jurídico de la revista, e incluso después de haber documentado que todo lo que afirmo es cierto y que otros especialistas ya lo han dicho antes, he tenido que ver cómo se suprimían fragmentos importantes de mis artículos, o incluso cómo se negaban a publicarlo por miedo a una demanda. Ésta es una de las razones que me impulsaron a escribir este libro, porque he descubierto que disfruto de más libertad con un libro que con mis artículos.

Popper vería la industria farmacéutica como un enemigo de la sociedad abierta.<sup>3</sup> La ciencia estricta está siempre en peligro de ser falseada, y debería existir una legislación que la protegiera de quienes desean impedir el conocimiento científico, como se empeña en hacer la industria farmacéutica intimidando a todo aquel que divulgue el daño que provocan sus fármacos (véase el capítulo 19). Si se protegen las hipótesis con modificaciones ad hoc —realizando cambios imprevistos en el cálculo de los resultados o en el plan de análisis una vez el patrocinador ya ha visto los resultados— o diseñando ensayos inmunes a ser rebatidos, lo único que se consigue es colocar estas hipótesis en la misma categoría de la pseudociencia.<sup>3</sup>

En la asistencia sanitaria, la sociedad democrática y abierta se ha convertido en una oligarquía de las grandes empresas, cuyos intereses están al servicio del motor económico de la industria y que contribuyen a modificar las políticas públicas, incluyendo las de las cada vez más débiles agencias reguladoras. Los Gobiernos no han logrado reglamentar correctamente una industria que cada vez es más poderosa, desprotegiendo así la objetividad científica y la curiosidad académica de los poderes empresariales.

Durante la primera mitad del siglo xx la investigación previa a la comercialización de un medicamento era escasa, ya que no existía en la sociedad el clamor de que se demostraran sus efectos terapéuticos o profilácticos. Lo más importante entonces era que los medicamentos no fueran excesivamente nocivos, aunque ni siquiera se investigaba de

bidamente acerca de sus efectos adversos. La consecuencia de esto fue que se produjeron diversos desastres médicos y que muchos medicamentos peligrosos fueron retirados del mercado después de haber provocado situaciones graves o de acabar con la vida de muchas personas.

El punto de inflexión de esta situación lo provocó la tragedia de la talidomida: este fármaco, fabricado por la empresa alemana Grünenthal, se suministraba para tratar múltiples problemas, como las náuseas provocadas por el embarazo, sin haber sido estudiado antes en animales.<sup>4</sup> Al poco tiempo de su administración aparecieron los primeros casos de recién nacidos con focomelia, una enfermedad extremadamente rara que hacía que los bebés nacieran sin brazos ni piernas. En cuanto Grünenthal empezó a recibir los informes de estos casos, no hizo nada, a pesar de que el goteo de casos era continuo. Se trata de un ejemplo perfecto de anteponer los beneficios económicos a la integridad de los pacientes. Poco le importaba a la empresa el grado de malformación de los recién nacidos, ni cuántos casos se habían producido, siempre que éstos no salieran a la luz pública.

En Estados Unidos, una sagaz científica de la FDA tenía dudas acerca de la seguridad de la talidomida, por lo que se negó a recomendar su aprobación. El fármaco nunca llegó a ser comercializado en Estados Unidos gracias a su tozudez, pero no se pudo evitar que algunos ciudadanos padecieran los nocivos efectos de la talidomida; y es que, a pesar de no ser aprobada, Grünenthal había distribuido muestras gratuitas del fármaco por todo el país. La talidomida dejó de comercializarse en todo el mundo en el año 1962, y los estragos provocados llevaron al clamor generalizado de que, antes de que un fármaco fuera aprobado, debían realizarse ensayos con animales y demostrar su eficacia por medio de estudios clínicos. La implantación de estos requisitos tuvo un impacto crucial en lo que a seguridad y eficacia de los nuevos fármacos se refiere. Gracias a ello, los pacientes podían estar más seguros de que lo que sus médicos les recetaban era beneficioso para ellos. Aun así, había mucho trabajo por hacer con los fármacos que no habían sido debidamente estudiados y que se seguían recetando. Tuvieron que pasar décadas hasta que buena parte de ellos desaparecieran finalmente del mercado, pero algunos aún siguen comercializándose en la actualidad aunque todavía desconocemos cuál es realmente su eficacia y el daño que pueden causarnos.

A pesar de haberse armado con más poderes, la FDA no hizo nada que preocupara o pusiera en guardia a la industria farmacéutica; se limitó a crear una nueva clasificación para los fármacos y a pedir a los fabricantes que añadieran en su material de promoción el siguiente mensaje en letra pequeña: «La FDA ha determinado que este producto

“puede ser eficaz”». Hubiera sido más honesto afirmar sin ambigüedades que los productos antiguos eran probablemente ineficaces en lugar de tratar de engañar a la sociedad. El epidemiólogo farmacéutico Jerry Avorn hizo su propia interpretación del verdadero significado de la frase, y dice así:<sup>5</sup>

No existe ni la más mínima prueba de que este fármaco tenga efecto alguno para cualquier objetivo conocido por la raza humana o animal, pero el fabricante ha solicitado más años para investigarlo, y no disponemos de la suficiente influencia política para retirarlo del mercado hasta que este proceso increíblemente largo e innecesario llegue a su fin.

El principal objetivo para solicitar que se realizaran ensayos clínicos aleatorizados era garantizar que todos los fármacos ineficaces dejaran de comercializarse. Sin embargo, seguía existiendo un problema con los requisitos regulatorios. Un problema que hoy en día, pasados cincuenta años, aún no hemos resuelto: para demostrar la eficacia de un fármaco, todo lo que debe conseguirse es que se haya descubierto un efecto estadísticamente relevante en al menos dos ensayos controlados con placebo. Como mostré en el capítulo anterior, es sorprendentemente fácil lograr tal objetivo, incluso para los fármacos que no tienen efectos beneficiosos.

Las farmacéuticas dan la impresión de que cumplen con las leyes y supuestamente se atienen a lo establecido en las directrices de buena praxis médica y otros requisitos relacionados con los ensayos aleatorizados, es decir, el cumplimiento de los procesos adecuados de aleatorización y enmascaramiento y la correcta supervisión del ensayo para garantizar que la información proporcionada por la farmacéutica sea cierta.

Sin embargo, hay mil maneras mediante las cuales las farmacéuticas pueden manipular sus ensayos clínicos para asegurarse de que los resultados ayuden a los visitantes a promocionar el producto, exista o no un enfoque honesto por parte de la comunidad científica. Los casos de manipulación son tan habituales y de tal gravedad que uno de los especialistas con los que trabajo me comentó que deberíamos tomarnos los informes publicados sobre ensayos realizados por las farmacéuticas como simple material publicitario. Le respondí añadiendo que los ensayos realizados por las farmacéuticas cumplen con las exigencias comunitarias referentes a la publicidad.<sup>6</sup>

Quedan prohibidos los anuncios publicitarios relativos a productos

farmacéuticos siempre que en ellos no se fomente el consumo responsable de dichos productos mediante información objetiva y que no exagere ninguna de sus propiedades.

A nadie puede sorprender a estas alturas que la industria farmacéutica manipule los resultados de sus estudios. Las diferencias entre los análisis de datos honestos y deshonestos pueden tener un coste de miles de millones de euros en el mercado internacional (véase el estudio CLASS en el capítulo 14), por lo que resulta muy ingenuo imaginar que las farmacéuticas investigarán sus productos de manera desinteresada a fin de descubrir si son mejores o no que un placebo o que fármacos alternativos más baratos. Si ése fuera realmente su objetivo, pondrían sus fármacos en peligro al compararlos con placebos «activos» y permitirían que investigadores independientes realizaran ensayos sin problemas.

Así pues, puede que los «mejores» fármacos sean simplemente los que cuenten con los datos más sesgados. El sesgo del que hablamos a menudo ya aparece a la hora de diseñar el ensayo, pero si los médicos independientes denunciaran los errores de diseño serían despedidos, y además podrían ganarse una mala reputación a ojos de otras farmacéuticas por no querer «cooperar» con ellas.<sup>7</sup>

Uno de los salvoconductos más eficaces de que disponemos para hacer frente a los resultados sesgados es la creación de un comité ético de investigación clínica que desconozca qué fármacos está evaluando, para que decida en cada situación si se ha producido o no un episodio adverso. Sin embargo, si la información que la empresa que financió el ensayo entrega a dicho comité fuera sesgada o parcial, el comité podría estampar su sello de aprobación en ensayos engañosos. Y parece que fue exactamente eso lo que sucedió con tres grandes ensayos cardiovasculares que se publicaron en *New England Journal of Medicine*,<sup>8,10</sup> la revista preferida de la industria farmacéutica. Los investigadores independientes compararon el número de infartos de miocardio observados por el comité ético de investigación clínica que aparecían en la revista con los observados por la FDA para los mismos ensayos.<sup>11</sup> Resultó que, en los tres casos, los artículos publicados eran decididamente engañosos y favorecían el fármaco de la empresa que financiaba el ensayo en detrimento de los fármacos de control.

Los nombres de los fármacos, de los ensayos y de las farmacéuticas son: prasugrel (ensayo TRITON, de Daiichi Sankyo y Eli Lilly),<sup>8</sup> rosiglitazona (ensayo RECORD, de GlaxoSmithKline)<sup>9</sup> y ticagrelor (ensayo PLATO, de AstraZeneca).<sup>10</sup> Al compararlos con los informes de la

FDA para los centros de estudio individual, el comité informó de una diferencia de más del doble de infartos de miocardio entre los fármacos mencionados y sus fármacos de comparación en los ensayos TRITON y PLATO (de 72 a 145 y de 44 a 89, respectivamente), mientras que en el ensayo RECORD los infartos de miocardio disminuyeron de 24 a 8, lo que también beneficiaba a GlaxoSmithKline.<sup>11</sup>

Estas diferencias son realmente considerables. La probabilidad de que el ensayo PLATO hubiera dado una diferencia mayor por azar es extremadamente baja, de una entre cinco billones de ensayos,<sup>11</sup> o lo que es lo mismo, de una vez cada 20.000 millones de años, que para hacerse una idea es más del tiempo de existencia del universo. En el ensayo TRITON, en su etapa final, se modificó la definición de infarto de miocardio para ceñirse a una muy liberal, de manera que para el fármaco de control esto supuso un aumento del porcentaje de riesgo de padecer un infarto de miocardio hasta del 10%, porcentaje sin precedentes, lo que resulta muy pero que muy sospechoso. Finalmente, un científico de la FDA mostró que la adjudicación de los episodios en el ensayo RECORD también fue gravemente defectuosa (véase el capítulo 16).

La situación era mejor no hace mucho tiempo. Los investigadores clínicos y académicos independientes desempeñaban un rol crucial en el diseño de los ensayos clínicos, así como en el proceso de selección de participantes y en la interpretación de los datos.<sup>11</sup> Hace veinticinco años, después de haber realizado un ensayo financiado por los Consejos de Investigación Médica de los Países Nórdicos (Nordic Medical Research Councils)<sup>13</sup> negociamos con una empresa farmacéutica la posibilidad de realizar otro ensayo con uno de sus productos que sería financiado por la misma empresa. Durante una de las reuniones con representantes de la farmacéutica y con investigadores académicos de todo el mundo, propuse modificar el protocolo del ensayo en beneficio de los participantes, que corregía el impacto —ciertamente negativo— de los fármacos en su calidad de vida. La respuesta de un profesor australiano me dejó perplejo: dijo que mi propuesta perjudicaba los intereses de la empresa. Me desconcertó tanto descubrir que un investigador encargado de inscribir a los participantes en el ensayo tuviera esa actitud que aún me acuerdo de su nombre: David Cooper. Durante una pausa para el café hablé del tema con otros compañeros igual de sorprendidos que yo por el hecho de que el señor Cooper parecía anteponer los beneficios económicos a los de los pacientes, y no pudimos evitar preguntarnos cuánto dinero debía de haber recibido por su tarea de «asesor» de la empresa.

Al final decidimos realizar otro ensayo a gran escala para el estudio del sida en los países nórdicos, que fue financiado por Bristol-Myers Squibb, quienes respetaron el hecho de que nuestra libertad académica

no estaba en venta. Y nos encargamos de todo: escribimos el protocolo, hicimos el seguimiento del ensayo y redactamos el artículo que después salió publicado, tras lo cual fui a visitar la sede de la empresa en Connecticut para exponerles personalmente los resultados.<sup>14</sup> En ningún momento la empresa se entrometió en nuestro trabajo. Se trata de un caso infrecuente de lo que considero debe ser la manera idónea de colaborar con una empresa farmacéutica.

En la actualidad, los investigadores académicos tienen una influencia mínima o nula en el diseño de los ensayos, no pueden acceder a los datos brutos y disponen de un margen de participación muy limitado en la interpretación de los datos.<sup>12</sup> Una cita atribuida a Josef Stalin dice que «los que votan no deciden nada, mientras que los que cuentan los votos lo deciden todo». La industria farmacéutica ha secuestrado ensayos clínicos con fines promocionales, convirtiéndolos en el hazmerreír de la investigación médica, haciendo un mal uso de una herramienta muy poderosa y traicionando la confianza y el altruismo de sus participantes voluntarios.<sup>12</sup>

Hemos profundizado en la falta de libertad académica y de investigación científica honesta: entre 1994 y 1995 los comités de ética de la investigación de Copenhague aprobaron un total de 44 ensayos financiados por farmacéuticas que fueron posteriormente llevados a cabo y cuyos resultados aparecieron publicados; en 22 de los 44 protocolos se declaraba explícitamente que la propiedad de los datos era de la farmacéutica, o que era necesario que ella aprobara previamente el manuscrito, o que se dieran ambas condiciones.<sup>15</sup> Sin embargo, ni uno solo de los informes de los 44 ensayos mencionaba el hecho de que los investigadores que participaron en ellos estaban maniatados hasta el punto de tener que aceptar que, en caso de que los resultados o sus interpretaciones no contaran con el beneplácito de la farmacéutica, podrían no ser publicados nunca.

Al entregar nuestros resultados a *JAMA* nos encontramos con la excusa de siempre: que se trataba de ensayos antiguos y que las cosas habían mejorado mucho. Acordamos con el editor seleccionar una nueva muestra de protocolos, esta vez de 2004, para analizar ensayos que aún se estaban realizando. El modo de actuar de las farmacéuticas no ha mejorado. De hecho, ha empeorado. De los 44 protocolos analizados, en 27 de ellos se explicitaba que la propiedad de los datos y el control de su publicación pertenecían a la empresa, cifras parecidas a las de 1994-1995; sin embargo, daba la impresión de que ahora trataban de ocultar sus acciones. Trece de los nuevos protocolos mencionaban la existencia de acuerdos de publicación independientes con los

investigadores, en comparación con los protocolos de 1994-1995, en que no aparecía en ningún caso dicha información. Ninguno de estos acuerdos estaba disponible en los documentos de los que disponían los comités de ética de investigación clínica.

Por motivos de confidencialidad, sólo tuvimos acceso a las páginas de los nuevos protocolos que hacían referencia a los derechos de publicación. Para los protocolos antiguos tuvimos acceso a todos los documentos que quisiéramos, y resultó evidente que las empresas que financiaban los ensayos ejercían un férreo control sobre ellos. En 16 protocolos se mencionaba que la empresa que los financiaba tenía acceso a los datos acumulados, por ejemplo mediante análisis provisionales o formando parte de los comités de vigilancia de datos y seguridad. Sólo en un artículo de uno de los ensayos se revelaba este acceso. Otros 16 protocolos más exponían que la empresa que los financiaba tenía derecho a interrumpir el ensayo en cualquier momento y por cualquier motivo; sin embargo, esta información no aparecía en ninguno de los artículos publicados acerca de los ensayos. Por lo tanto, la empresa ejercía el control en 32 (el 73%) ensayos. Si la empresa puede ir echando un vistazo a los datos a medida que avanza el ensayo, existe el riesgo de que interrumpa el estudio en el momento en que los datos le sean favorables. Los ensayos que finalizaron de manera prematura suponían una exageración de los efectos del 39% comparados con los ensayos del mismo tipo que fueron completados según lo previsto.<sup>16</sup>

Ninguno de los protocolos ni de las publicaciones relativas a los ensayos mencionaban que los investigadores pudieran acceder a todos los datos generados por el ensayo, ni que tuvieran responsabilidad en la decisión final de presentarlo para su publicación sin haber obtenido el permiso de la empresa que lo financiaba, algo que resulta ciertamente preocupante. De los protocolos analizados, en la mitad de ellos la empresa tenía la potestad de evitar su publicación, y de poner obstáculos prácticos y legales en la otra mitad. Las encuestas realizadas en las facultades de Medicina de Estados Unidos<sup>17,18</sup> dieron como resultado que a menudo éstas participan en proyectos de investigación financiados por empresas farmacéuticas que no cumplen con los requisitos referentes al diseño, el acceso a los datos y los derechos de publicación de los ensayos.<sup>19</sup>

Hay una encuesta de 2005 que resulta especialmente preocupante: en ella se demostró que el 80% de las facultades de Medicina aceptaban los acuerdos para realizar ensayos de colaboración entre varias facultades que otorgaban los derechos sobre los datos a las empresas que los financiaban, y que el 50% de ellas permitían que la empresa redactara el informe de resultados que sería publicado, y que los investigadores sólo tenían la

potestad de revisar el manuscrito y sugerir revisiones.<sup>18</sup> La propiedad de los derechos de autor era un tema peliagudo, y el 25% de las facultades encuestadas declaraban que estas negociaciones resultaban muy complicadas.

Incluso *después* de firmado el contrato, el 82% de las facultades tuvieron dificultades durante los siguientes cinco años, y en uno de los casos el patrocinador se negó a abonar el pago final ¡porque los resultados no les gustaban!

Los investigadores no podían acceder a los acuerdos ya que a menudo las empresas habían solicitado que las facultades consideraran este aspecto como confidencial. Probablemente el abanico de problemas se haya subestimado porque cuesta admitir en una entrevista por teléfono grabada que tu facultad accede a ciertas prácticas altamente dudosas desde un punto de vista ético. Sin embargo, cabe subrayar que el 69% de los rectores afirmaron que la competencia existente para hacerse con los pocos fondos destinados a investigación hace que se sientan presionados a la hora de negociar las condiciones del contrato.

Este estudio prueba que la investigación farmacéutica universitaria en Estados Unidos ha sido totalmente corrompida por la industria farmacéutica. Las empresas montan una subasta con diversos centros académicos y escogen los menos peligrosos a la hora de formular preguntas incómodas. La Asociación de Facultades de Medicina Estadounidense (Association of American Medical Colleges) se reunió con altos cargos de la industria farmacéutica para analizar la posibilidad de crear unas condiciones contractuales estandarizadas, pero las conversaciones no llegaron a buen puerto dado que las farmacéuticas se cerraron en banda.<sup>19</sup>

He aquí un ejemplo de las consecuencias de este nivel de corrupción. En 2003, la FDA estudiaba los datos no publicados de los ensayos de que disponía sobre el uso de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) en niños y adolescentes para determinar si era un factor que hacía aumentar el riesgo de suicidio. A los catedráticos de las facultades de Medicina que habían publicado resultados positivos de esos fármacos les preocupaba esta situación, y en enero de 2004 redactaron un informe en que defendían la eficacia de los fármacos estudiados y cuestionaban las pruebas de que su uso provocara un aumento de los comportamientos suicidas. Sin embargo, en respuesta a ese informe la FDA afirmó que sí existía dicho riesgo (véase el capítulo 18). Los investigadores universitarios se habían puesto en contacto con las empresas para pedirles el acceso a los datos que ellos mismos habían generado, pero algunas se negaron a dárselos, un acto que no podía ser discutido porque sus facultades, al acordar la realización de los ensayos,

habían firmado acuerdos que estipulaban que las empresas podían calificarlos de confidenciales.

Según los principios establecidos por la Pharmaceutical Research and Manufacturers of America, la organización estadounidense de investigadores y empresas farmacéuticas, las compañías financiadoras poseen las bases de datos del estudio y

pueden decidir quién tiene acceso a ellas [...]. Las empresas financiadoras harán un resumen de los resultados del estudio que estará a disposición de los investigadores. Además, los investigadores que formaron parte de un ensayo clínico entre distintas facultades pueden revisar las tablas estadísticas, los gráficos y los informes más relevantes del ensayo en las instalaciones de la empresa o, en su defecto, en otro lugar acordado mutuamente.<sup>10</sup>

¿Soy acaso el único a quien le horroriza pensar que las únicas personas en todo el mundo que han tenido acceso a las bases de datos completas de los ensayos sean los empleados de una farmacéutica? ¡Por favor, no!

Si, a pesar de todas las precauciones, ocurriera un desastre y los resultados mostraran que es mejor un fármaco de otra empresa, la vía de escape más efectiva sería la de hacer desaparecer el estudio. Un miembro de la industria farmacéutica me contó en una ocasión que en casos de un dilema como éste, la empresa comunicaba a los investigadores que lamentablemente había incumplido por error la aleatoriedad, y que por lo tanto no era posible determinar qué pacientes habían sido tratados con cada uno de los dos fármacos, por lo que resultaba imposible compararlos. Eso acabó con el debate acerca de los derechos de publicación antes incluso de que empezara.

El deterioro de la situación es grave. En 1980, la industria farmacéutica financiaba el 32% de la investigación biomédica en Estados Unidos, porcentaje que aumentó hasta el 62% en el año 2000.<sup>21</sup> En la actualidad, la industria financia la mayoría de los ensayos tanto en Estados Unidos como en Europa.<sup>18,22</sup> Sin embargo, la proporción de proyectos de las farmacéuticas que llegan a los centros de investigación médica se ha desplomado, pasando del 63% en 1994 al 26% en 2004.<sup>20</sup> Ahora, por lo tanto, son las llamadas organizaciones de investigación por contrato las que se encargan de realizar los ensayos, y algunas de ellas incluso llevan a cabo las tareas de marketing y publicidad: otra señal más de que los ensayos de la industria no son más que estrategias publicitarias.

Para poder competir con estas organizaciones, los centros de investigación médica han tenido que crear oficinas de ensayos clínicos y

cortejar a las farmacéuticas ofreciendo los servicios de sus profesores asociados y facilitando el acceso a los pacientes.<sup>13</sup> Por lo tanto, en lugar de luchar contra la corrupción de la integridad académica, acaban tomando parte en una maratón hacia la desintegración ética, lo que provoca que cada vez resulte más improbable que cualquier parte no implicada en el estudio tenga acceso a los datos.

Los médicos se han resignado a aceptar que su papel como colaboradores de la investigación médica se ha extinguido, y que su único rol es el de abastecer a las farmacéuticas de participantes para sus estudios; a cambio obtienen el derecho a publicar sus artículos, además de ciertos beneficios, principalmente ayudas económicas destinadas a llevar a cabo una investigación paralela o como complemento salarial. Los especialistas pueden llegar a cobrar 42.000 dólares por cada participante inscrito en un ensayo, algo que el Departamento de Salud de Estados Unidos describió en un artículo con un elocuente título: «Recruiting Human Subjects: Pressures in industry-sponsored clinical research»<sup>14</sup> [Alistamiento de sujetos humanos: las presiones de la investigación clínica financiada por la industria farmacéutica]. Cuando se barajan cantidades tan grandes de dinero resulta complicado creer que los médicos no fuerzan a sus pacientes para que participen en un ensayo.

Al inicio de mi carrera en la industria farmacéutica, hacia 1975, los empleados de estas empresas sentían respeto por los médicos y éstos tenían unos límites definidos de impunidad. Existía, pues, un grado razonable de libertad académica para los investigadores que colaboraban con la industria. Trabajar en el departamento de ensayos clínicos seguía teniendo más prestigio que formar parte del departamento de marketing.

Pero durante la década de los ochenta todo cambió. La importancia y la agresividad de los expertos en marketing fue en aumento, tanto internamente como con respecto a los médicos, y los ensayos clínicos empezaron a integrarse en las estrategias de marketing; los responsables de los departamentos de investigación fueron sustituidos por gerentes y visitantes médicos con muy poco o nulo criterio científico o médico (en ocasiones provenían del campo de la venta de coches y frigoríficos, o eran militares de bajo rango). Estos nuevos responsables se encargaban no sólo de la investigación clínica, sino también de la investigación básica, lo que tuvo consecuencias desastrosas para la innovación. Un empleado de la industria me contó que existían fármacos extremadamente útiles —como el aciclovir para el herpes, la zidovudina para el sida o la cimetidina para la úlcera gástrica— que resultaba muy complicado que llegaran a comercializarse debido a que los gerentes no creían que fueran necesarios.<sup>15</sup> Esta tendencia frenética a fusio

nar empresas creó una cultura empresarial rígida y burocratizada, llena de objetivos, organigramas y árboles de decisión —muy diferente al mecanismo de trabajo de los científicos—, y esa obsesión por ser líderes del mercado impulsó los fármacos de imitación en lugar de la innovación.

En su autobiografía, el patriarca de la medicina sueca, el cardiólogo Lars Werkó, relata una historia similar: Werkó tuvo una exitosa carrera en Astra y llegó a ser el responsable de su división farmacéutica, pero cuando nombraron a un experto en ventas como director general y éste empezó a potenciar la comercialización de antitusígenos y otros productos poco útiles en lugar de seguir trabajando para salvar la vida de muchos enfermos del corazón, la empresa empezó a declinar.<sup>26</sup> Expulsaron a Werkó de la junta directiva tras comentar, en diversas ocasiones, que las propuestas acerca del enfoque en investigación del director general —quien no sabía absolutamente nada de la investigación médica— se basaban en hipótesis erróneas. Werkó cuenta también lo complicado que resulta, y el tiempo que requiere, debatir metodológicamente sobre hechos científicamente probados; sin embargo, en ese momento lo que importaba era vender a toda costa y contar con los apoyos suficientes para ello. En el mundo académico uno puede debatir, expresar sus preferencias y tratar de argumentar su opinión, aunque eso implique ser crítico con el punto de vista de su interlocutor —lo que ocurre a menudo—; sin embargo, nada de eso estaba permitido en la junta directiva de Astra, donde las decisiones ya se habían tomado antes incluso de que empezara la reunión. No se veía con buenos ojos que alguien pusiera alguna objeción, por mucho que los hechos y las decisiones estuvieran claramente equivocados. Lo primordial era guardar las apariencias.

Conozco a Werkó personalmente, y de hecho aceptó formar parte del comité asesor del Centro Cochrane de los países nórdicos cuando lo fundé en 1993, por lo que la lectura de su experiencia resulta desalentadora. En el pasado, muchas de las empresas farmacéuticas fueron fundadas por científicos idealistas y visionarios que realmente querían ayudar a los enfermos. Es el caso de George Merck, quien en un discurso pronunciado en 1950 dijo que su compañía se esforzaba por no olvidar nunca que los medicamentos son para los enfermos y no para lucrarse económicamente.

La ciencia se fue convirtiendo en marketing y los profesores acabaron siendo gestores, mientras que algunos científicos de la industria estaban asqueados al contemplar el proceso en el que se veían envueltos<sup>27</sup> y no poder hacer nada para remediarlo. Los buenos modales desaparecieron, y la avaricia se convirtió en la brújula con la que orientarse.

El margen de beneficio por unidad vendida de fármaco siempre ha sido mucho más elevado que el de otras industrias. En la década de los sesenta era del 11%, frente al 6% de media de las 500 empresas de la lista Fortune

500, entre las que aparecían también las grandes farmacéuticas.<sup>28</sup> Pero veinte años más tarde, en los ochenta, cuando los expertos en marketing tomaron las riendas del sector, los beneficios de las farmacéuticas se dispararon, y llegaron a ser del 19% en 2011 (véase anexo 4). En 2002, los beneficios combinados de las diez farmacéuticas incluidas en la lista Fortune 500 eran mayores que el de las 490 restantes.<sup>29</sup>

El marketing farmacéutico es un campo tan próspero que el personal de ventas de las farmacéuticas estadounidenses se dobló en cinco años (entre 1996 y 2001). Un artículo publicado entonces, y con el elocuente título de «The drug pushers» [Los *camellos* de los fármacos], revelaba que por cada dólar invertido en las visitas médicas publicitarias se obtenía un beneficio de nada más y nada menos que de diez dólares.<sup>30</sup>

Los ensayos aleatorizados fueron creados para protegernos de los muchos tratamientos inútiles que hay en el mercado, pero sorprendentemente han otorgado el poder de la producción de conocimiento a las grandes farmacéuticas, que hoy utilizan los ensayos para conseguir que los tratamientos con poco o nulo valor sean aprobados, aunque puedan resultar altamente nocivos.

Marcia Angeli, que fue editora del *New England Journal of Medicine*, declaró en 2010:

Resulta sencillamente imposible creerse buena parte de las investigaciones médicas que aparecen publicadas, así como confiar en el criterio de reconocidos especialistas o directrices médicas acreditadas. He llegado a esta conclusión muy a mi pesar, después de más de veinte años dedicada a mi profesión.<sup>31</sup>

Curt Furberg, un veterano especialista en ensayos clínicos, lamentaba también la falta de libertad académica cuando se colabora con la industria farmacéutica:

Las farmacéuticas pueden actuar de manera muy agresiva, pero quienes investigan sus acciones no pueden contraatacar con la misma dureza. El peligro aparece al mandar un documento para que la propia farmacéutica responda con sus comentarios. ¿Se pueden tolerar los cambios que la farmacéutica quiere realizar en el ensayo? ¿Quién nos asegura que si aceptamos algunos cambios, y después otros pocos más, no acabaremos rindiéndonos por completo a sus exigencias? No es una situación fácil de manejar para aquellos que necesitan el dinero para llevar a cabo más estudios.<sup>32</sup>

La mejor descripción que he podido encontrar de un sistema que ha incumplido su contrato con la sociedad y sus enfermos —que participan

de forma voluntaria en los ensayos por el bien del progreso científico y no para que aumenten los beneficios económicos de una farmacéutica— la hizo el subeditor de *JAMA*, Drummond Rennie.<sup>33</sup>

¿QUÉ ES UN ENSAYO CLÍNICO? El proceso de aprobación de un fármaco empieza con los resultados de los ensayos clínicos. Puede ser útil comparar el tipo de ensayos que resultan más familiares a los investigadores con lo que sucede en los tribunales. Creo que es fundamental que los procesos legales tengan credibilidad y no pierdan su fuerza y el respeto de los ciudadanos, y por eso las diferentes partes de la investigación (jueces, jurados, fiscales, testigos y policía) actúan de forma independiente.

Pero esto puede que no suceda con los ensayos clínicos. En ese proceso, la empresa que financia el ensayo o que se encarga de la producción del fármaco tiene como prioridad absoluta que todos los involucrados en él tengan tantos conflictos de intereses como sea posible. Así, antes de que empiece el proceso de aprobación, la empresa financia un ensayo clínico y determina qué fármaco se estudia, así como la dosis y la vía de administración del fármaco (o placebo) con el que se compara. Puesto que el ensayo se diseña para obtener un determinado resultado, sorprende que se pueda restringir el fármaco de comparación asignando una dosis incorrecta o con el método equivocado. La empresa que lo financia, al fin y al cabo, paga a los que se encargan de recopilar los datos, a los médicos y a las enfermeras; ¿realmente debe sorprendernos que exista una infinidad de maneras para influir en los resultados? La empresa recibe absolutamente todos los resultados y analiza las pruebas para eliminar las menos favorables, e incluso puede ocultar el estudio —también a los especialistas— para que no salga nunca a la luz. El fabricante entrega parte de los resultados a la FDA (el juez) y les paga para que mantengan la boca cerrada. Los comités de aprobación (el jurado), que a menudo cobran bonificaciones en concepto de asesoría de las empresas, son los encargados de decidir si la FDA aprueba o no el fármaco, y con frecuencia reciben la presión de las organizaciones de pacientes que llenan los tribunales (una técnica conocida como «*astroturfing*»). Si en estas circunstancias el ensayo demuestra que el fármaco funciona, la empresa que lo financia paga a subcontratistas para que redacten el informe de la investigación y le den el enfoque deseado; también contratan los servicios de académicos «de renombre» con el fin de que

añadan sus nombres como autores, lo que hace aumentar la credibilidad del estudio, y a menudo publican artículos en revistas afines o subvencionadas por la propia farmacéutica. Si de lo contrario el fármaco resulta perjudicial, se entierra el ensayo y se recuerda a todos sus participantes que firmaron un acuerdo de confidencialidad. A menos que el ensayo se diseñe de este modo, la farmacéutica se negará a financiar el ensayo; aunque en ocasiones, incluso si se diseña según sus indicaciones, puede que lo cancele sin más, dejando en la estacada a los pacientes y a los especialistas.

En resumen, tenemos un sistema en que se induce al acusado, a los fiscales, a la policía, al juez, al jurado e incluso a la prensa a llegar a una conclusión favorable sobre el fármaco.

Los médicos son perfectamente conscientes de lo que esto supone en cuanto a la confianza que despiertan los ensayos de las farmacéuticas. Cuando los especialistas leían los resúmenes de los hipotéticos ensayos, disminuían sus exigencias del rigor del ensayo si lo financiaba una farmacéutica, y sólo la mitad de ellos estaban dispuestos a recetar los fármacos aprobados por medio de estos ensayos, en comparación con los fármacos evaluados mediante ensayos financiados por los National Institutes of Health (NIH) estadounidenses.<sup>34</sup>

El estudio apareció en *New England Journal of Medicine*, y su editor, Jeffrey Drazen, publicó un editorial en el que le quitaba importancia, llegando a cuestionar incluso si la falta de confianza estaba justificada, argumentando que esta idea «ha sido reforzada por la cobertura informativa de unos pocos ejemplos de mal uso de farmacéuticas relacionados con una interpretación errónea del diseño o de los resultados de los ensayos clínicos».<sup>35</sup> Además, apuntó que los investigadores de los estudios financiados por los NIH también recibían importantes incentivos, como promoción académica y reconocimiento profesional, para lograr que se modificaran sus estudios. La línea de razonamiento de Drazen es muy parecida a la que usan las farmacéuticas y aquellos que justifican su comportamiento, y por lo tanto es insostenible. No se debe culpar a la prensa, y no estamos frente a unos pocos ejemplos, sino ante una literatura científica sistemáticamente manipulada por la industria. Los motivos académicos no tienen la misma importancia en el juego de la tergiversación informativa que los motivos económicos.

Los argumentos de Drazen demuestran el conflicto de intereses generalizado que atañe a muchas revistas médicas, algo de lo que hablaré con más detalle en el siguiente capítulo. He aquí un ejemplo. Una revisión sistemática concluyó que los análisis de subgrupos en los ensayos eran más habituales en las revistas más importantes, y que para aquellos ensayos con resultados estadísticamente más importantes para los

resultados primarios, los ensayos financiados por las farmacéuticas presentaban el doble de informes de análisis de subgrupos que el resto, y el doble de posibilidades de no haber especificado con anterioridad las hipótesis de los subgrupos.<sup>36</sup> Algo que resulta *realmente* nefasto. No es una buena idea realizar análisis de subgrupos cuando el análisis principal no ha hallado un resultado estadísticamente relevante. Este tipo de ejercicios para rastrear los datos hasta encontrar pruebas que demuestren algún hecho en concreto han sido bautizados como «masajeo de datos» o «expediciones de pesca». Si pescas durante el suficiente tiempo puede que enganches algo, aunque sea una vieja bota.

Drazen tiene razón en un aspecto: los investigadores académicos *pueden* ser (aunque a menudo no es así) menos comunicativos que las empresas farmacéuticas. A pesar de la Ley de Libertad de Información estadounidense y de las declaraciones de los NIH de que resulta crucial compartir los datos para mejorar la salud de las personas, parece que nadie ha conseguido tener acceso a los datos de los ensayos financiados por los propios NIH.<sup>37</sup> Cuando un ensayo demostró que el cerebro de los niños y adolescentes con trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) era de menor tamaño y los investigadores más críticos creyeron que esto se debía a los efectos de algún fármaco, se les denegó el acceso a los datos.

Un buen ejemplo de estas «expediciones de pesca» tuvo lugar en 1990, durante un ensayo de los NIH sobre los enfermos con lesiones en la médula espinal que tomaban altas dosis de esferoides.<sup>38</sup> Los datos publicados en el resumen del *New England Journal of Medicine* correspondían a un subgrupo de los participantes de la rama aleatorizada, y describían un efecto en los resultados neurológicos en los pacientes tratados durante las primeras ocho horas siguientes a la lesión. Esto resulta muy sospechoso, pues el criterio de inclusión era que los pacientes debían haber sido tratados en un plazo de doce horas. Entonces ¿de qué sirve aplicar una división arbitraria adicional al criterio de las doce horas? Resultó que si se analizaba la totalidad de los pacientes, los resultados no mostraban ningún efecto relevante. Los investigadores que fueron más críticos con ese aspecto tuvieron prohibido el acceso a los datos, y un coinvestigador contó a un periodista que había dejado de colaborar con el autor principal porque éste «trataba constantemente de dar con algo que yo había sido incapaz de encontrar».<sup>37</sup>

Catorce años más tarde, la revista *The Lancet* publicó un gigantesco ensayo en el que se suministraron esferoides a 10.000 personas con lesiones cerebrales graves (el llamado ensayo CRASH), que demostró que los esferoides son muy perjudiciales. Por cada 31 participantes tratados con esferoides en vez de placebo, aparecía una muerte adicional.<sup>39</sup> Miles

de participantes con lesiones en la médula espinal o en el cerebro murieron porque se les trató con esteroides. La culpa la tuvo la expedición de pesca que efectuó el *New England Journal of Medicine*.<sup>40</sup> La falta de honradez científica puede acabar con la vida de muchas personas, y a menudo eso es lo que ocurre.

El contrato social con los participantes voluntarios de los ensayos se ha roto. Está comprobado que las agencias publicitarias y de relaciones públicas son las que actualmente llevan a cabo los ensayos clínicos en Europa y en Norteamérica,<sup>41</sup> y quizás éste es el indicio más evidente de que las farmacéuticas no distinguen entre el marketing y la investigación. Muchos de los documentos de consentimiento informado que firman los participantes de los ensayos deberían contener alguna frase similar a la siguiente:

Acepto participar en el presente ensayo, y entiendo que no tiene valor científico alguno pero que puede ser de ayuda para que la empresa promocióne su fármaco. Entiendo también que si los resultados no son del agrado de la empresa, ésta puede manipularlos y tergiversarlos a su antojo para que se adecúen a sus objetivos, y si tampoco esto da resultado, que los resultados del ensayo puedan volatilizarse para que nadie que no pertenezca a la propia empresa los vea nunca. Por último, entiendo y acepto que, en caso de que este fármaco provoque demasiados daños graves, éstos no saldrán nunca a la luz, o que se les cambiará el nombre para que despierten preocupación en los pacientes y no disminuyan las ventas de la empresa.

## CONFLICTOS DE INTERESES EN LAS REVISTAS MÉDICAS

En la llamada era de la responsabilidad, los editores siguen siendo los reyes de la irresponsabilidad.

El negocio de las revistas médicas es corrupto porque sus propietarios ganan dinero restringiendo el acceso a investigaciones importantes, la mayoría financiadas con fondos públicos.

**RICHARD SMITH, exdirector del *BMJ*<sup>2</sup>-**

El conflicto de intereses se suele definir como «las condiciones en las cuales el criterio profesional referente a un interés primario (como el bienestar del paciente o la validez de una investigación) tiende a estar indebidamente influido por un interés secundario (como el beneficio económico)».<sup>3</sup>

El International Committee of Medical Journal Editors [Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas] ha declarado que «los investigadores no deberían aceptar acuerdos que interfieran en su acceso a los datos, ni en su capacidad de analizarlos de manera independiente, de preparar los manuscritos y de publicarlos», y que «los editores pueden decidir no publicar un artículo si la empresa que lo ha financiado se ha hecho con el control de los derechos de publicación de los autores».<sup>4</sup> No obstante, y a pesar de esta declaración de buenas intenciones, las revistas han claudicado ante la descarada falta de libertad académica de los ensayos financiados por la industria farmacéutica.

Las revistas médicas más prestigiosas presentan serios conflictos de intereses al enfrentarse a los ensayos financiados por la industria, ya que si adoptan una actitud demasiado crítica se exponen a importantes

pérdidas económicas en concepto de reimpressiones o separatas. El exdirector del *BMJ* publicó un artículo con el elocuente título de «Medical journals are an extension of the marketing arm of pharmaceutical companies»<sup>5</sup> [Las revistas médicas son una extensión de la rama de marketing de las empresas farmacéuticas] en el que explica que a veces las empresas le llamaban cuando recibía algún artículo para decirle que si se publicaba, comprarían separatas.<sup>2</sup>

Los editores tienen que enfrentarse a un espantoso y grave conflicto de intereses: publicar un ensayo que les reportará un beneficio de 100.000 dólares o hacer frente al balance anual de la revista despidiendo a alguno de sus editores.<sup>5</sup> Smith ha propuesto una atractiva solución al problema de los conflictos de intereses de las revistas médicas: éstas deberían dejar de publicar ensayos. En su lugar tendrían que hacer accesibles los protocolos, los resultados y el conjunto de datos en webs controladas.<sup>6</sup> Así las revistas dejarían de estar en el punto de mira de las empresas, y en vez de publicar los ensayos podrían centrarse en describirlos desde un punto de vista crítico.

La publicidad también provoca conflictos de intereses. Cuando en 2003 el *BMJ* dedicó un número entero a los conflictos de intereses, con una portada en la que aparecían médicos disfrazados de cerdos que compartían un banquete con los visitantes médicos disfrazados de lagartos, la industria farmacéutica les amenazó con retirar 75.000 libras en publicidad.<sup>2</sup> Otro caso es el *Annals of Infernal Medicine*, que perdió entre un millón y un millón y medio de dólares en ingresos publicitarios tras incluir en la revista un estudio crítico con la publicidad de las farmacéuticas.<sup>7,8</sup>

Este asunto tiene fácil solución: eliminar los anuncios de fármacos. Es la única acción razonable si consideramos que resultan perjudiciales para los pacientes (véase el capítulo 9). ¿Y qué más? Pues dejar que las revistas que no pueden sobrevivir sin anuncios desaparezcan. No merecen sobrevivir, y su desaparición nos beneficiaría a todos, pues reduciría sustancialmente la contaminación en la literatura de investigación debido a artículos de muy poco o nulo valor. Resultaría más sencillo encontrar el artículo adecuado a la hora de buscar respuesta a preguntas relevantes.

La revista preferida de la industria farmacéutica es el *New England Journal of Medicine*.<sup>9</sup> En el pasado, esta revista contaba con una política bastante razonable en cuanto a los artículos y editoriales que publicaba:

Dado que el fundamento de los artículos y de los editoriales es la selección y la interpretación de la literatura, esta revista pretende que sus autores no tengan intereses económicos relacionados con la farmacéutica que fabrica un determinado producto (ni con sus competidoras).<sup>10</sup>

Pero ¡vaya!, resulta que en 2002 sus editores se quejaron de lo difícil que era encontrar autores sin conflictos de este tipo, así que cambiaron la norma de manera que sólo se limitara a aquellos con un interés económico importante, cuya cuantía se situó en 10.000 dólares.<sup>10</sup> Sin embargo, no había ningún tipo de límite económico en los beneficios obtenidos de otras empresas farmacéuticas cuyos productos no estuvieran siendo objeto de debate. Jerome Kassirer, que fue director de la revista, escribió en una ocasión que se sentía decepcionado con esta decisión, y añadió que él siempre había sido capaz de encontrar autores de calidad sin conflictos de intereses." Y ahí dio justo en el clavo. Fue entonces cuando perdí para siempre todo mi respeto por esa revista.

La revista *The Lancet* es la segunda en la lista de preferidas por la industria farmacéutica.<sup>9</sup> Su editor, Richard Horton, es igual de franco que Richard Smith, y ha dicho que «las revistas médicas se han convertido en meras operaciones de blanqueo de información para la industria farmacéutica».<sup>12</sup> También ha descrito el modo en que estas empresas en ocasiones solicitan a una revista la compra de un gran número de separatas, y cómo llegan a amenazar con retirar la publicación de un artículo si la revisión científica externa es demasiado crítica.<sup>13</sup> Para las principales revistas, los beneficios obtenidos con las separatas son muy grandes; un estudio realizado en 2012 determinó que los ingresos medio y máximo de las separatas fueron, en el caso de *The Lancet*, de 287.353 Y 1.551.794 libras, respectivamente.<sup>14</sup>

En 2001 publicamos un artículo en el *New England Journal of Medicine* que trataba del efecto de los placebos, y mi compañero de investigación quiso comprar varios ejemplares; «esto no ocurre todos los días», dijo.<sup>15</sup> En la portada de la revista, la parte donde aparecía el título de nuestro artículo había sido impresa de manera normal, mientras que al resto se le había atenuado el tono y era de un gris claro. No hay nada que facilite más las cosas a un representante farmacéutico que entregarle copias de esta revista para que las reparta entre los médicos. Lo único que hace falta es desviar la atención del médico hacia la última frase del resumen, en el apartado de conclusiones.

Me he dado cuenta muchas veces de que dichas conclusiones —y a menudo incluso los resultados— de los resúmenes de ensayos que aparecen en el *New England Journal of Medicine* inducen a engaño. Cuando les cuento esto a los médicos que asisten a mis conferencias, casi siempre me enfrento a reacciones hostiles. ¿Cómo puedo atreverme a criticar el santo grial de las revistas médicas, la revista en la que todos los investigadores desean ver publicados sus artículos al menos una vez en la vida?

De todas las revistas médicas generales, ésta en concreto es la que

tiene un mayor factor de impacto, es decir, un mayor porcentaje de citas anuales respecto a los artículos publicados en los dos años anteriores. Muchos médicos opinan que es la más prestigiosa, una opinión que no comparto en absoluto. He aquí un par de ejemplos del porqué (aparecerán otros más adelante, y he mencionado algunos en el capítulo anterior). En una ocasión llevamos a cabo una revisión Cochrane acerca del antifúngico de Pfizer, el voriconazol (Vfend),<sup>16</sup> y encontramos dos estudios relevantes, ambos del *New England Journal of Medicine*. Los resúmenes de ambos resultaban engañosos.

En uno, el voriconazol presentaba un resultado inferior al del fármaco de comparación, la anfotericina B liposomal, de acuerdo con lo estipulado en el plan de análisis previo; algo que señaló la FDA en una carta, a pesar de lo cual el artículo concluía que el voriconazol era una alternativa adecuada.<sup>17</sup> Murieron más pacientes en el grupo del voriconazol, y el balance de la reducción de las infecciones fúngicas en favor del voriconazol se evaporó cuando incluimos las infecciones que se habían eliminado arbitrariamente del análisis. El resumen describía resultados que habían sido manipulados para que se entendiera, de manera engañosa, que el voriconazol no sólo presentaba un beneficio mayor para las infecciones fúngicas, sino también para la disminución de la nefrotoxicidad. Este último resultado se había obtenido mediante la presentación de los pacientes que habían experimentado un aumento de 1,5 veces en el nivel de creatinina sérica. La convención establece que deben presentarse los casos en que el aumento sea de al menos el doble, y entonces los resultados no mostraban ninguna diferencia (29 enfermos frente 332).

El otro ensayo usó el deoxicolato de anfotericina B como fármaco de comparación, pero el hecho de no pedir premedicación para reducir la toxicidad inherente a la perfusión o la sustitución con electrodos y fluidos para reducir la nefrotoxicidad perjudicó al fármaco, a pesar de que la duración estipulada del tratamiento en un principio era de 84 días.<sup>18</sup> Se suministró voriconazol a los participantes durante una media de 77 días, respecto a la media de 10 días para el fármaco de comparación, lo que descarta cualquier tipo de comparación relevante. La última frase del estudio decía: «En los enfermos con aspergilosis invasiva el tratamiento inicial con voriconazol facilitó que experimentaran mejor respuesta, así como una mejor supervivencia y un menor número de efectos secundarios graves en comparación con el enfoque habitual del tratamiento inicial con anfotericina B». De un ensayo viciado desde el principio no se pueden sacar conclusiones.

Al publicar este tipo de informes de ensayos defectuosos, el *New England Journal of Medicine* no sólo gana mucho dinero con las separatas, sino que sus editores consiguen que aumente el factor de impacto de la revista, en especial debido a que las farmacéuticas a menudo generan un gran número de publicaciones secundarias en que aparecen citados estos informes.

De hecho, durante los tres años siguientes a su publicación, dos ensayos sobre el voriconazol aparecieron citados 192 y 344 veces, respectivamente, un número elevadísimo, mucho más del factor de impacto habitual de la revista, que ronda los 50. Después, seleccionamos una muestra aleatorizada de 25 referencias para cada uno de estos ensayos y descubrimos que sus conclusiones habían sido generalmente reproducidas sin criterio.<sup>19</sup> Resultó especialmente decepcionante —aunque no inesperado, ya que la mayoría de los artículos habían sido escritos por personal contratado por Pfizer— que las críticas que hizo la FDA del análisis del primer ensayo sólo aparecieran citadas en una ocasión, y el hecho de que ninguno de los 25 artículos mencionaran los fallos evidentes en el diseño del segundo ensayo.

Ya hemos descrito cómo el error de diseño y análisis de una serie de ensayos financiados por Pfizer destinados a estudiar otro antifúngico (fluconazol) en enfermos de cáncer con neutropenia perjudicó el fármaco de control.<sup>20</sup> A pesar de que el agente antifúngico habitual, la anfotericina B intravenosa, es muy eficaz, la mayoría de los participantes en los ensayos de Pfizer fueron aleatorizados con anfotericina B oral, que además de ser de difícil absorción, no es el tratamiento establecido. Tres de los ensayos fueron de grandes dimensiones, y todos ellos tenían un tercer grupo de participantes a quienes se les suministraba nistatina, pero los resultados de la anfotericina B se combinaron con los de la nistatina. Un sinsentido, puesto que se sabe que la nistatina no es eficaz en estas circunstancias, algo que fue confirmado por metaanálisis separados de los ensayos con nistatina.<sup>20</sup> A pesar de nuestra insistencia, ni los autores del ensayo ni la propia Pfizer nos enviaron los datos separados de cada uno de los tres grupos de participantes de los ensayos. Además, Pfizer ni siquiera respondió a nuestras preguntas acerca de los motivos por los que usaron dos comparadores de esa forma, y eso que uno de los científicos de Pfizer a quien consultamos era también el autor de uno de los ensayos.

Otro ejemplo de lo truculentos que resultan los resúmenes publicados en el *New England Journal of Medicine* nos lo proporciona un ensayo que supuestamente tenía como objetivo determinar si los corticoesteroides tenían un efecto beneficioso en los enfermos con bronquitis crónica.<sup>21,22</sup> El ensayo era de enormes dimensiones, tanto como el mercado del producto. GlaxoSmithKline dividió aleatoriamente a los participantes del

ensayo entre los que tomaron esteroides (fluticasona) y placebo, y después volvió a dividirlos aleatoriamente entre los que tomaron salmeterol (su fármaco para el asma) y placebo. Por lo tanto, había cuatro grupos: uno de placebo, uno de salmeterol, otro de fluticasona y otro con ambos fármacos combinados; el diseño era factorial, y un análisis correcto de los resultados demostró que la fluticasona no tenía efecto alguno, con un cociente de 1,00 (intervalo de confianza del 95%, 0,89ai,i3;p = 0,99). Sin embargo, en el resumen podía leerse: «El hazard ratio por muerte en el grupo de fármacos combinados, comparado con el grupo placebo, fue de 0,825 (intervalo de confianza del 95%, 0,681 a 1,002; p = 0,052, ajustado por los análisis provisionales)».

Los editores permitieron que Glaxo presentara un análisis completamente inadecuado en el resumen, de manera que sólo incluyese la mitad de los pacientes, arruinando por lo tanto la ventaja que proporciona el diseño factorial del ensayo. Este resultado engañoso del resumen hace que los médicos tengan la impresión de que es mejor usar ambos fármacos, a pesar de que uno de ellos no ofreciera buenos resultados. En mi opinión, esto supone una mala praxis científica.

Para las revistas médicas parece ser más importante el dinero fácil que la integridad científica. Y en otras revistas, estos problemas son aún más graves. Sus directores tienen a menudo conflictos de intereses económicos relacionados con las farmacéuticas que les hacen llegar los artículos: hay quien tiene acciones de la empresa, o quien trabaja como asesor para ellos; incluso algunas de las revistas dependen directamente del dinero que reciben de ellas por medio de entidades y asociaciones de especialistas que publican material en sus revistas.

Muchas revistas especializadas publican artículos sobre simposios patrocinados por empresas farmacéuticas, y éstos son, sin duda, los peores. Las empresas normalmente pagan para que publiquen sus artículos, que raras veces han sido analizados externamente, que tienen títulos engañosos, en que aparecen los nombres comerciales de los fármacos en vez de los genéricos, a la vez que reciben muchos más elogios que el resto de los artículos.<sup>\*3724</sup>

A pesar de haber sido objeto de tres análisis científicos externos, un editorial que cuestionaba el valor de la epoetina en los enfermos con insuficiencia renal terminal fue rechazado por el editor de *Transplantation and Dialysis*, una prestigiosa revista sobre nefrología. Éste confesó a su autor que la decisión final la había tomado el departamento de marketing: «La publicación de su editorial, en realidad, no hubiera sido vista con buenos ojos por determinadas personas [...] y parece que

el autor iba mucho más allá de lo que estaba dispuesto a asumir el departamento de marketing».<sup>25</sup>

Una investigación del Congreso de Estados Unidos sobre los dispositivos de implante vertebral reveló en 2009 que Thomas Zdeblick, un cirujano ortopédico, cobró más de veinte millones de dólares en derechos de patente y más de dos millones de dólares en honorarios de asesoría de Medtronic mientras fue director del *Journal of Spinal Disorders & Techniques*,<sup>26</sup> Medtronic vendía implantes vertebrales, y la revista de Zdeblick publicaba, número tras número, artículos acerca de esos implantes, y como era de esperar, todos favorables; aun así, nunca reveló los vínculos financieros entre los autores y Medtronic.

Se trata de una relación turbia, en especial si recordamos que los artículos sobre los dispositivos de fusión vertebral de Medtronic ignoraban claramente los graves peligros ya advertidos por los cirujanos. *No se tiene constancia de ni un solo efecto adverso en lo referente a la seguridad y la eficacia en los 780 pacientes tratados con este dispositivo en ninguna de las trece publicaciones financiadas por la industria.*<sup>26</sup> Los documentos de la FDA revelaron incoherencias internas en los informes de Medtronic, que parecían indicar que sí se produjeron efectos adversos en el 10-50% de los pacientes, entre los cuales algunos eran potencialmente mortales.<sup>27</sup>

Hemos analizado la importancia del factor de impacto en la publicación de ensayos financiados por la industria farmacéutica.<sup>9</sup> Tal como preveíamos, el efecto es muy reducido en el caso del *BMJ*, pero el porcentaje disminuyó un 24% en el caso del *New England Journal of Medicine* al tener en cuenta únicamente investigaciones originales y los informes de artículos citables. También nos preguntamos hasta qué punto (en términos relativos, claro está, evitamos preguntar por las cantidades absolutas) las ventas de espacio publicitario y de separatas contribuían a la economía de la revista. De las cuatro principales revistas médicas estadounidenses que incluimos en el estudio (*Annals of Internal Medicine*, *Archives of Internal Medicine*, *JAMA* y *New England Journal of Medicine*), ninguna nos proporcionó datos, como si hubieran decidido no revelar información financiera; pero recordemos que no pedimos esa información, ¡sólo preguntamos por los términos relativos! De donde sí obtuvimos datos fue de las revistas principales de Europa, el *BMJ* y *The Lancet*; para el *BMJ*, sólo el 3% de los ingresos provenía de las separatas, un porcentaje que ascendía hasta el 41% para *The Lancet*.

De acuerdo con esos datos, en 2005 un trabajador de una farmacéutica contó en el *BMJ* que eso era un hueso duro de roer; publicar

un artículo de una investigación favorable a las farmacéuticas en el *BMJ* era mucho más complicado que en otras revistas.<sup>18</sup> Sin embargo, cuando esto ocurría, el artículo podía llegar a tener un valor de hasta 200 millones de libras para la farmacéutica, y parte de ese dinero podría llegar a constituir un fondo para financiar a los médicos mejor pagados, esos que abundan en los congresos y conferencias de todo el mundo ofreciendo una valoración positiva de los productos de esa farmacéutica.

Con estos y muchos otros ejemplos es fácil demostrar que, comprando a editores y médicos, las farmacéuticas han transformado la ciencia médica, antaño un bien público destinado a mejorar la salud de la sociedad, en una mera mercancía cuya función principal es la de maximizar los beneficios económicos.<sup>19</sup> Aunque hay notables excepciones a esta norma, por desgracia, hoy en día las revistas médicas contribuyen notablemente a la corrupción de la ciencia médica.

## EL PODER CORRUPTOR DEL DINERO FÁCIL

Hace unos veinte años se produjo un hecho que me alertó de cómo la industria farmacéutica compra sus amistades. En esa época se celebraba un encuentro entre la industria e investigadores clínicos de diversos países, en el que hablamos de varios ensayos que eran interesantes para ambas partes. De camino a una de las numerosas cenas pagadas por la empresa, el encargado de los ensayos clínicos me entregó un sobre, que no abrí hasta más tarde.

Dentro del sobre había una nota de agradecimiento por asistir y participar en la reunión y un billete de 1.000 dólares; en mi vida había tenido un billete tan grande en las manos. Fue entonces cuando me di cuenta de que es así como se inicia la corrupción: poco a poco. Se reciben cantidades fácilmente justificables para uno mismo: «Bueno, es lógico que reciba una generosa compensación por haber dedicado un día de mi ajetreada agenda a ofrecer mis consejos como experto a una farmacéutica». Por aquel entonces, 1.000 dólares representaban una suma considerable de dinero.

Si no devuelves el dinero, es como si dijeras que estás dispuesto a aceptar la idea de que puedes ser todavía más valioso para esa empresa en la siguiente ocasión en que se pongan en contacto contigo. Agradecido por los elogios de la empresa, que insistentemente te repite lo indispensable que resultas para ellos, aceptas que el hecho de que incrementen la cantidad de dinero que recibes sigue siendo completamente razonable, hasta perder la conciencia de que las sumas recibidas resultan obscenas.

El pago en efectivo no deja rastro. En diciembre de 2000 impartí un curso en la ciudad de Berna, en Suiza, y durante un almuerzo entablé conversación con una mujer que había trabajado para una farmacéutica suiza. Me contó que su jefe le pidió que viajara a los países nórdicos con un fajo de sobres que debía entregar a los médicos que habían participado en unos ensayos sobre la hipertensión arterial. Como el encargo le pareció algo chocante, le preguntó qué había en los sobres.

Dólares. Al preguntarle por qué no les hacían llegar el dinero por transferencia bancaria, su jefe zanjó la conversación diciendo que si seguía haciendo tantas preguntas acabaría en la calle. La mujer decidió no prestarse a llevar esos sobres y abandonó el trabajo en la empresa. Pasados doce años, nos trasladamos a otras oficinas, y durante el proceso de mudanza encontré una nota escrita a mano en la que aparecía su nombre. La busqué en Google y conseguí su número de teléfono, así que decidí llamarla para que confirmara esa historia; y así lo hizo. Dejó su trabajo en la industria farmacéutica y actualmente trabaja en el sistema de salud público.

Otros empleados de las empresas farmacéuticas me han explicado historias parecidas, y han declarado que estos hechos son el pan de cada día.<sup>1</sup> Cuento con la amistad de una persona que trabaja para una de esas farmacéuticas, quien me ha confirmado que es muy habitual el pago de dinero en metálico a los médicos. Hay un famoso oncólogo conocido con el mote de «míster H... Moqueta» [he omitido su nombre] debido a que prefería que se le pagara en alfombras persas. Este médico consiguió, con los argumentos más rebuscados, impedir que su hospital adquiriera un medicamento genérico para el cáncer, que era mucho más barato que el fármaco original, a pesar de que ambos contenían el mismo principio activo.

Quizás alguien se pregunte qué mueve a ese médico a actuar de esta manera, pero la respuesta es muy sencilla: siendo «leal» a la empresa que introdujo el medicamento en el mercado, cuyo precio seguía siendo muy elevado a pesar de que su patente había caducado y ya existían genéricos a la venta, se aseguraba de que la farmacéutica seguiría pagándole esos generosos incentivos. Es como el experimento de los perros de Pavlov: seguirás recibiendo tu recompensa siempre y cuando hagas lo que se espera de ti.

Hay una costumbre cultural arraigada entre los médicos que permite la aceptación de dinero fácil,<sup>2-14</sup> y las farmacéuticas ofrecen transferir esas cantidades de dinero de modo que no puedan rastrearse.<sup>15</sup> En 2006, la organización Transparency International dedicó su informe de corrupción global al sector sanitario: los resultados no dejan lugar a dudas acerca de la amplia corrupción existente en la sanidad. A menudo es la industria farmacéutica quien da el primer paso, pero en ocasiones son los propios médicos, ministros y otros funcionarios estatales quienes extorsionan a la industria.<sup>7</sup>

Investigadores británicos descubrieron que el sistema mediante el cual el Gobierno de Polonia decide qué fármacos deben atenerse a la cobertura del Estado es profundamente defectuoso.<sup>16</sup> Determinados fármacos para patologías cardíacas estaban subvencionados por el Estado

a pesar de que las pruebas científicas realizadas eran de dudosa calidad. Posteriormente, los medios de comunicación desvelaron que esa decisión fue tomada después de que la empresa que los fabricaba tuviera listo un nuevo apartamento para un alto cargo del Ministerio de Sanidad polaco.

Y es que las grandes farmacéuticas cuentan con amistades en los más altos círculos. Cuando un empleado de la Oficina del inspector general de Pennsylvania destapó los pagos en B que aparecían en las cuentas de Pfizer y Janssen, fue rápidamente ascendido a investigador principal.<sup>17</sup> Sin embargo, cuando corrió la voz de que esos pagos iban destinados a los funcionarios estatales encargados de redactar las directrices que recomendaban nuevos fármacos mucho más caros en lugar de otros ya existentes y más baratos, la cosa cambió: lo acompañaron hasta la puerta de la oficina y le ordenaron que no se acercara más por allí, después de que uno de los encargados le dijera que «las farmacéuticas entregan cheques a los políticos, sea cual sea su ideología».

Puede que el primer acercamiento de la industria farmacéutica sea discreto, pero en cuanto un médico pasa a ser útil para una empresa, el tamaño de los favores aumenta de manera exagerada. Uno de los métodos más comunes para generar esas amistades es el pago de cantidades excesivas por servicios mínimos o incluso, en ocasiones, simplemente inexistentes.<sup>6</sup>

Una pizza o una linterna de bolsillo son las primeras tentativas, pequeñas inyecciones de confianza en uno mismo que hacen que los médicos crean que el dinero no va a poder corromperles nunca.<sup>18</sup> Pero veamos hasta qué grado de obscenidad pueden llegar los pagos de la industria a los médicos, y hasta qué punto es grave dicha corrupción.

Hay médicos tan influyentes dentro de la comunidad científica que las empresas farmacéuticas pueden llegar a aceptar tácitamente que éstos se embolsen dinero destinado a otros propósitos. En una ocasión se dio el caso de neurólogos finlandeses que se quedaron con dinero destinado a cubrir los costes de investigación, como por ejemplo pruebas analíticas o el propio sueldo de sus ayudantes, dejando a los pacientes, a las universidades y a la sociedad al pago de dichas deudas.<sup>19</sup> En uno de esos casos la estafa fue cifrada en varios millones de euros, que estaban a buen recaudo en nada más y nada menos que 180 cuentas bancadas, muchas de ellas en Suiza. Resulta irónico, además, que los dos investigadores acusados de estos delitos fueran los encargados de supervisar la valoración ética de los proyectos a escala nacional; uno de ellos, junto con su hijo, fue declarado culpable de 23 delitos y condenado a una pena de cárcel, mientras que el otro a punto estuvo de correr la misma suerte.

No obstante, en ocasiones, las farmacéuticas ya dejan bien claras sus intenciones a los médicos desde el principio. Sandoz ofreció a un investigador un cargo como asesor con un sueldo de 30.000 dólares al año para convencerle de que aceptara publicar una conclusión positiva de su ensayo sobre la isradipina, un antagonista del calcio para tratar la hipertensión arterial fabricado por la farmacéutica, a pesar de que presentaba un porcentaje de complicaciones mucho mayor que el del fármaco de comparación.<sup>320</sup> Tampoco deja mucho lugar a dudas el cheque no solicitado por valor de 10.000 dólares enviado por Schering-Plough en concepto de «asesoría» junto con el compromiso de que el médico recete medicamentos de la empresa.<sup>21</sup> Las tácticas de la farmacéutica incluían el pago de grandes cantidades de dinero a los médicos con el fin de que recetaran su fármaco para la hepatitis C, así como la invitación a participar en ensayos clínicos financiados por ellos y que eran poco más que un intento de marketing poco disimulado de solicitar su colaboración. Schering-Plough inundó el mercado de ensayos de poca monta y pagó a los especialistas involucrados entre 1.000 y 1.500 dólares por cada paciente al que recetasen interferón, cuyo coste corría a cargo de los pacientes o de las aseguradoras.<sup>10</sup>

Estos hechos sirven para describir las grandes cantidades de dinero que reciben los médicos cuando entran a formar parte del entramado médico-empresarial. Pero ¿qué hay acerca del nivel de corrupción existente en la integridad investigadora?

Antes de tocar este tema, me gustaría plantear una pregunta: ¿cuál cree que es el porcentaje de médicos que reciben dinero de la industria farmacéutica? Incluyendo a los médicos retirados, a los que trabajan en consultorios de atención primaria, en la sanidad pública, a los que no recetan fármacos y a los que no toman decisiones importantes (como por ejemplo los miles de médicos residentes, obligados a seguir las indicaciones de sus superiores).

En Dinamarca, la ley obliga a los médicos a obtener el permiso de la agencia nacional del medicamento para trabajar para una farmacéutica, excepto si el encargo es trivial, como por ejemplo dar una charla en un acto financiado por la industria. Dichos permisos están disponibles en una web de dominio público, pero hasta hace poco tiempo su cumplimentación era poco habitual. En junio de 2010, la Agencia Danesa del Medicamento mandó una advertencia a 650 médicos que trabajaban sin permiso para las farmacéuticas.<sup>22</sup> En ese momento la lista contaba con 1.694 médicos, pero incluyendo a los 650 sin permiso, el porcentaje de facultativos que trabajaban para la industria farmacéuti

ca era del 12%. Algunos médicos ocupaban incluso más de un puesto de trabajo en la misma farmacéutica, y otros prestaban servicios a varias de ellas; el máximo alcanzado por un único médico fue de trece.<sup>12</sup>

Al analizar el registro en noviembre de 2010, aparecían 4.036 puestos de trabajo, lo que equivale a uno por cada cinco médicos en Dinamarca. Este porcentaje es sorprendente, y más cuando Dinamarca figura entre los países menos corruptos del mundo; un político relevante apuntó que debe resultar complicado para los médicos desempeñar sus tareas habituales cuando trabajaban para tantos jefes diferentes.<sup>11</sup>

El anexo 5 muestra las diez farmacéuticas que colaboraban con un mayor número de médicos. No es una simple coincidencia que siete de ellas también figuren entre las diez con mayores ventas (véase el capítulo 3).

La Asociación Danesa de Médicos negó que existiera problema alguno y aceptó abogar por una mayor transparencia, incluso en lo referente a la naturaleza de los trabajos realizados por los médicos y sus honorarios, pero sus miembros añadieron con arrogancia que eso no era asunto de nadie, ni siquiera de los pacientes.<sup>13</sup> En el siguiente capítulo veremos si esta argumentación es o no sostenible.

## ¿QUÉ HACEN LOS MILES DE MÉDICOS QUE ESTÁN EN NÓMINA DE LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA?

Nos hacemos médicos para ayudar a nuestros pacientes, y en ocasiones hay médicos que realizan para una empresa tareas encomiables que pueden llegar a ser beneficiosas para la sociedad, como por ejemplo los investigadores en ensayos clínicos relevantes. Pero ésa no es la tónica habitual de los médicos contratados por la industria farmacéutica. Es sencillamente imposible que tantos médicos realicen trabajos significativos para las farmacéuticas y que resulten útiles para los pacientes.

Lo cierto es que la mayoría de ellos ayudan a las empresas a promocionar sus productos. Esto resulta evidente si consideramos los 4.036 puestos de trabajo ocupados por médicos en Dinamarca en el año 2010 (véase anexo 6).<sup>1</sup> Entre ellos había 1.626 investigadores, el trabajo más habitual. Sin embargo, el verdadero progreso en el tratamiento farmacéutico no es tan corriente. En 2009, I<sup>a</sup> revista *Prescrire* analizó un total de 109 nuevos fármacos e indicaciones: tres de ellos fueron considerados un avance terapéutico menor, había 76 que no añadían nada nuevo, y otros 19 implicaban un posible riesgo para la salud pública.<sup>2</sup> Otros estudios han calculado que entre el 11 y el 16% de los nuevos fármacos suponen una mejora terapéutica,<sup>3</sup> pero esto es así porque la definición de beneficios empleada era bastante holgada; si se analizaban con mayor detalle tanto los beneficios como los ensayos de los que se derivaban, el porcentaje se reducía ostensiblemente.

Si una empresa diseña un fármaco realmente superior a los demás, no necesita tantos médicos para demostrar sus efectos con uno o dos ensayos internacionales. Dado que Dinamarca es un país pequeño, no se necesitarían más de cinco médicos con permiso para participar en un ensayo de una empresa farmacéutica. Pero puesto que hay proyectos importantes para determinados fármacos relevantes, seamos generosos y pongamos que se necesitan 50 médicos. No obstante, comparado con los 1.626 médicos que cuentan con el permiso para ser investigadores

clínicos, la cifra es 30 veces superior. ¿A qué se dedican entonces los demás médicos?

De hecho conocemos buena parte de la respuesta. A causa de nuestro inocente sistema de patentes y del poder ilimitado del marketing, resulta muy provechoso desarrollar los denominados «fármacos de imitación», que tienen una estructura molecular muy parecida a la de otros fármacos que ya están en el mercado. Existen más de cien fármacos distintos para el tratamiento de las enfermedades comunes, que cuentan con un inmenso mercado potencial. Éste es el caso de los antihistamínicos. Puesto que todos estos fármacos son variaciones de sustancias conocidas, es fácil pensar que no se trata precisamente de nuevos descubrimientos, de la misma manera que el diseño de un nuevo parachoques para el mismo Volvo no lo convierte en un coche diferente.

Es muy difícil que los fármacos de imitación supongan algún tipo de progreso médico, pero sí resulta habitual que parezcan serlo. Y para este fin, la industria farmacéutica se sirve principalmente de dos trucos. Uno consiste en realizar muchos ensayos controlados con placebo —totalmente superfluos y, por lo tanto, inmorales— una vez que el efecto del nuevo fármaco se haya probado; aunque parezca algo bastante absurdo, no lo es, como lo demuestran los triptanes para la migraña. El primer fármaco de este tipo fue el sumatriptán, de GlaxoSmithKline. Existen por lo menos 24 ensayos publicados sobre el sumatriptán oral, en que sólo se compara con placebo.<sup>4</sup> El gran efecto que se obtiene al compararlo con placebo es utilizado para convencer a los médicos de que receten estos fármacos «nuevos» en lugar de los ya existentes. Resulta extraño que esto dé resultado, pero es así; al parecer, es fácil vender cualquier cosa a los médicos.

Esta estratagema funcionó durante varios años después de que el sumatriptán fuera comercializado. En 2009, un investigador denunció que Glaxo no había publicado diversos ensayos sobre el sumatriptán porque los resultados habían sido negativos<sup>5</sup> y, finalmente, en 2011, después de que la sociedad hubiera malgastado durante veinte años grandes cantidades de dinero en este fármaco, el Comité Nacional de Sanidad danés quiso volver atrás en el tiempo anunciando que la aspirina era igual de eficaz que los triptanes, y que se prefería su uso porque era mucho más barata.<sup>6</sup> Sin embargo, no creo que esto dé resultado; no hay nada que pueda con el marketing farmacéutico, especialmente cuando llega con veinte años de retraso.

Como ya he explicado, la otra forma que tiene la industria farmacéutica para hacernos creer que sus nuevos fármacos son mejores que los ya existentes es manipulando el diseño, el análisis y los informes de los ensayos comparativos directos entre dos fármacos activos.

Ya sea comparando su fármaco con otro existente o con un placebo, son muy pocos los ensayos de las farmacéuticas que presentan una información valiosa para los pacientes. De hecho, generalmente tienen un impacto negativo en ellos, ya que su único objetivo es el de servir de complemento a las estrategias de marketing de los fármacos con un precio elevado y sin mucho que aportar; en ocasiones incluso han provocado graves daños en los pacientes que los han tomado.

Los documentos internos de las farmacéuticas que han salido a la luz gracias a las demandas presentadas muestran las razones por las cuales estas empresas llevan a cabo este tipo de ensayos clínicos. Ya podemos ir olvidándonos de todo eso de ayudar a los pacientes. Nada que ver. Pfizer lo dejó bien claro, llegando a hablar de marketing ilegal, aunque ellos lo bautizaran como divulgación de datos extraoficiales:<sup>7</sup>

- Los ensayos financiados por Pfizer son propiedad de Pfizer y, en ningún caso, de una persona en concreto.
- La finalidad de los datos es la de dar apoyo directo o indirecto a la promoción de nuestros productos:
  - Mediante el uso de mejoras en las fichas técnicas y de las solicitudes de registro de nuevos fármacos.
  - Mediante las publicaciones destinadas al personal del sector.
  - Mediante las publicaciones destinadas a apoyar la divulgación de datos extraoficiales.

Así pues, hay que incluir el uso comercial y las necesidades médicas en las tareas de divulgación de los datos.

Al parecer, al menos el 97% de los 1.626 médicos daneses que colaboran con las farmacéuticas en calidad de «investigadores» no realizan un trabajo de investigación que sea digno de mención, sino que simplemente les ayudan con la promoción del producto. Los peores estudios son los ensayos promocionales, uno de los aspectos más negativos de la colaboración entre médicos y empresas farmacéuticas.

#### ENSAYOS PROMOCIONALES

Los ensayos promocionales suelen carecer de valor científico, y a menudo ni siquiera cuentan con un grupo control. Se entrega a los médicos cierta cantidad del nuevo fármaco, y se les pide que lo prueben con sus pacientes y que anoten su evolución. Los datos que se recogen en este tipo de ensayos sirven de bien poco y rara vez aparecen publicados, ya que su principal finalidad es la de conseguir que el máximo nú

mero de médicos receten el nuevo fármaco. Los médicos cobran por cada paciente tratado, y por mucho que las farmacéuticas se empeñen en llamarlo investigación, esta práctica tiene todas las características de un soborno.

Una encuesta realizada en Alemania demostró que dos de cada tres ensayos promocionales ni siquiera tenían un plan de estudio o un objetivo definido, y que únicamente el 19% de ellos hacían alguna referencia a su posterior publicación.<sup>8</sup> Cabe mencionar, además, que los fármacos que se promocionan en estos ensayos son una media de diez veces más caros que sus equivalentes genéricos. Cuando un periodista alemán sacó a la luz estas corruptelas, el director ejecutivo de Novartis envió un comunicado a todos sus empleados en el que decía que la empresa cumplía siempre con el código de honor que Novartis se había comprometido a seguir. Claro que la mierda en papel tiene la ventaja de que no apesta, o al menos no de forma directa.

Son pocos los médicos que inscribirían a sus pacientes en un ensayo a sabiendas que significa exponerles a un riesgo simplemente para contribuir a las campañas de marketing de una empresa, como también son pocos los pacientes que aceptarían participar si lo supieran.<sup>9\*10</sup> Los ensayos promocionales, por tanto, simplemente se dan porque las empresas esconden por completo sus verdaderas intenciones. Hace falta un consenso social que manifieste claramente que es inmoral engañar a los comités éticos y a los participantes de un ensayo acerca de su verdadero propósito.

Una característica distintiva de los ensayos promocionales es precisamente que involucran a muchísimos médicos, cada uno de ellos con unos pocos pacientes. Cada país tiene una legislación diferente al respecto, pero este tipo de ensayos pocas veces necesitan la aprobación de un comité ético de investigación o de la agencia reguladora de fármacos nacional para ser puestos en práctica, debido a que no son considerados proyectos de investigación sino como un simple control de uso de fármacos ya aprobados. Resulta irónico, puesto que a su vez muchos médicos creen que con esto contribuyen a la investigación. A diferencia de los ensayos clínicos normales, los promocionales están dirigidos normalmente por un equipo de marketing y de ventas, que tratan de influir en lo que recetan los médicos a la vez que recogen datos de los consultorios.

En 2006, un grupo de investigadores daneses documentó que su participación en un ensayo promocional hizo que aumentara el uso del fármaco de la empresa que financió el ensayo a pesar de que su efecto fuera poco claro, ya que sólo 11 de los 26 médicos de cabecera que participaron en él consiguieron inscribir pacientes.<sup>11,12</sup> La base teórica del

ensayo era muy limitada, puesto que pretendía comparar dos veces un único fármaco contra el asma pero con dos vías de administración distintas sin enmascaramiento. AstraZeneca pagó 800 dólares a los médicos por cada paciente inscrito. A pesar de que el ensayo terminó en 2002, se desconoce cuántos médicos participaron, o el número de pacientes inscritos en él, ya que no fue publicado. Encontré un informe interno de la empresa, sin fecha, en que se mencionaba que el ensayo reunió 796 participantes, y que los datos habían sido archivados.

Una tesis doctoral reveló el objetivo que AstraZeneca se proponía con este estudio: «[AstraZeneca] procura la realización de pruebas clínicas con el fin tanto de informar a los médicos de los productos que están a punto de salir al mercado como para establecer unos requisitos previos a las campañas comerciales de marketing venideras», y se añade que «en mi opinión, es una manera mucho más fácil de conseguir la participación de médicos de cabecera extranjeros sin tener que visitarlos personalmente para convencerlos».<sup>13</sup>

También hay un editorial en que se apunta que los regalos o favores otorgados a los médicos generan en quienes los reciben la sensación de estar en deuda con la empresa. Esta obligación es directamente recíproca, sea la persona que lo recibe consciente de ello o no, y afecta a su toma de decisiones. Comidas, lisonjas y amistad son poderosas herramientas de persuasión, en especial cuando las tres aparecen combinadas.<sup>11</sup>

Déjenme añadir un apunte final para demostrar que este tipo de investigación resulta totalmente irrelevante. Incluso cuando los investigadores llevan a cabo los llamados ensayos clínicos independientes para un fármaco, las farmacéuticas tratan de inmiscuirse en ellos, como se deduce de la documentación interna (que no está destinada a salir a la luz pero que fue revelada durante los procesos judiciales en Estados Unidos).<sup>7</sup> En un correo interno de AstraZeneca se lee:

Lilly puso en marcha un efectivo y gigantesco programa de ensayos iniciados por investigadores [...]. Ofrecen un apoyo económico importante, pero a cambio de tener el control de los datos. Pueden modificar los datos de muchas maneras gracias a la eficacia de su equipo de publicación. A menudo los datos negativos se esconden.

El programa de ensayos iniciados por investigadores de BMS [BristolMyers-Squibb] está creciendo rápidamente en los mercados en que se comercializan sus productos [...] y muchas de las propuestas son modificadas por BMS. El foco estratégico recae en las indicaciones no aprobadas.

Janssen cuenta con un plan de ensayos iniciados por investigadores muy

organizado [...] y ninguno de sus datos puede ser publicado sin el permiso de Janssen, quien también tiene el control de las comunicaciones. Existen grandes expectativas hacia los investigadores que publican resultados favorables, quienes además reciben importantes bonificaciones por su colaboración. Parecen menos preocupados que Lilly acerca de la posibilidad de que los datos negativos salgan a la luz pública.

Resulta bastante extraño que las farmacéuticas puedan estar a cargo de los ensayos iniciados por investigadores y que incluso tengan programas destinados a tal fin. Y si es cierto que Janssen bonifica a los investigadores que publican resultados favorables, parece que estamos ante un caso de corrupción.

#### CONTRATE AL LÍDER DE OPINIÓN MÁS INFLUYENTE PARA «ASESORAMIENTO»

La industria farmacéutica contrató nada menos que a 1.160 médicos daneses para asesorar a una o más empresas, un cargo conocido con el nombre de miembro o consejero del Comité Asesor (véase anexo 6). Esta gran cantidad de personal contratado parece indicar que los empleados de las empresas farmacéuticas son soberanamente ineptos, ya que supuestamente necesitan pedir consejo cada dos por tres. La otra opción es que sean muy listos y que estén comprando médicos. *Pharmaceutical Marketing* tiene la respuesta:<sup>14</sup>

El proceso de asesoría es una de las herramientas más poderosas para mantenerse cerca de aquellos a quien te interesa influir. No sólo ayuda a moldear la formación médica en general, sino también a la hora de estudiar la mejor manera de utilizar a cada persona, motivándola a querer trabajar contigo, al tiempo que le envías mensajes subliminales acerca de los productos que comercializas.

La guía del personal de marketing se atrevía incluso a catalogar como aprendices a los líderes de opinión, a pesar de que la mayoría de ellos eran profesores universitarios.

La mejor manera de clasificar estos servicios de asesoría es etiquetarlos de soborno, y a los asesores habría que llamarlos pseudoasesores. En el caso de fraude penal contra TAP Pharmaceuticals, que acabó con un acuerdo judicial, se explicaba que los «asesores» nunca realizaron ningún informe, ni facturaron a la empresa por las horas de ser

vicios prestados; es más, los empleados del equipo de ventas encargados de elegir a los médicos invitados para sus proyectos de asesoría ni siquiera hablaban con ellos acerca de los servicios que debían prestar.<sup>15</sup>

Las tareas de asesoramiento casi siempre acaban llevando a la autocensura: John Abramson, un médico de familia estadounidense, describe el caso de un ensayo manipulado en el *New England Journal of Medicine* en que se recomendaba el uso de una estatina en concreto, pero el coste que suponía evitar un accidente cerebrovascular era de 1,2 millones de dólares.<sup>16</sup> Cuando Abramson pidió a un médico especialista que redactaran conjuntamente un informe crítico del ensayo, éste rechazó la oferta argumentando que «había prestado servicios de asesoría para empresas farmacéuticas».

Durante mi etapa en Astra-Syntex sólo teníamos un medicamento realmente importante, el naproxeno, usado para tratar la artritis, y contábamos con los servicios de un médico especialista en reumatología. Sus honorarios anuales correspondían a seis meses de mi sueldo. Durante mucho tiempo cobró este fabuloso sueldo por poco más que impartir cursos de dos horas sobre reumatología, que consistían básicamente en leernos los panfletos que había redactado el departamento de marketing. Es decir, que por unas cinco horas de trabajo ganaba lo mismo que yo en 900 horas. Mi experiencia personal, pues, concuerda con lo que han denunciado otras personas. Este asesor se mostraba muy favorable a los medicamentos de la empresa, y quizá por eso el equipo de marketing pensó que salían ganando ellos, puesto que recibían mucho más de lo que le pagaban. Pero yo me pregunto: ¿cómo podían estar seguros de eso? Tengo mis dudas al respecto.

Nuestro asesor reumatólogo era un tipo verdaderamente majo, y en ocasiones nos decía que no aprovechábamos lo suficiente su presencia allí, teniendo en cuenta su sueldo. Soy incapaz de recordar si fue él quien se puso en contacto con Astra-Syntex para ofrecer sus servicios de asesoría, o si fue al revés. Lo que sí recuerdo es que, en ocasiones, algunos líderes de opinión empleaban su poder sobre el mercado para chantajearnos, algo que nos hacía sentir muy mal. A la hora de criticar la industria farmacéutica debemos tener también presente que en ambos frentes hay villanos.

Resulta atractivo para la industria comprar a especialistas médicos, sobre todo a destacados líderes de opinión, puesto que ejercen una influencia considerable en cuanto a qué fármacos recetan el resto de profesionales de la sanidad. Cotejamos la lista de médicos daneses con permiso para trabajar para la industria con la lista de autorización de la Asociación Médica Danesa y descubrimos cuáles eran las especialidades

más frecuentes de los médicos contratados. El anexo 7 muestra las especialidades en que había al menos uno de cada cinco médicos que trabajaban para la industria. Tal como esperábamos, las especialidades con los fármacos más caros, y por lo tanto con mayor potencial comercial, aparecían en los primeros puestos (es el caso de la endocrinología, la oncología, la hematología o la cardiología). La razón por la cual la primera de la lista es la dermatología se me escapa, aunque podría ser debido a que el uso de esteroides es muy habitual, y el precio de los más nuevos y patentados es muy elevado, a pesar de que no sean mejores que los que llevan recetándose durante décadas.

Una encuesta realizada en Australia descubrió que uno de cada cuatro especialistas había formado parte de algún comité asesor de una empresa farmacéutica durante el último año.<sup>17</sup> La mayoría de ellos declararon haber recibido menos de 4.000 dólares al año por sus servicios, pero existen otros estudios que confirman que los principales líderes de opinión pueden llegar a percibir hasta 50.000 dólares anuales por formar parte del comité,<sup>18</sup> e incluso haber cobrado 400.000 dólares por sólo ocho días de trabajo.<sup>19</sup>

John Bell, profesor de Medicina en la Universidad de Oxford, recibió 322.450 dólares por pertenecer a la junta directiva de Roche.<sup>20</sup> El editor del *BMJ* escribió a Bell en 2012 para recordarle que Roche no había cumplido su promesa de poner a disposición de los investigadores de Cochrane los estudios no publicados sobre el Tamiflu (véase el capítulo 3), y que Bell, como directivo de la empresa, era responsable del comportamiento de Roche; además, le dijo que al negarse a publicar esos datos de enorme interés público, Bell había conseguido que descartaran a Roche del círculo de empresas farmacéuticas responsables.<sup>21</sup> Lo único que respondió Bell fue que remitiría la carta a Roche.

Cuatro de las principales empresas de prótesis para cadera y rodillas entregaron más de 800 millones de dólares en concepto de «contratos de asesoramiento» con médicos entre 2002 y 2006.<sup>22</sup> También en Europa los millones cambian de manos con facilidad. Hay médicos especialistas que pueden llegar a ganar hasta 90.000 dólares por una conferencia, o 60.000 dólares por honorarios de asesoría.<sup>23</sup>

Documentos internos de empresas farmacéuticas prueban que el asesoramiento que precisan de esos miles de médicos y miembros de juntas de asesores poco tiene que ver con la investigación, sino con el marketing.<sup>24</sup> En una reunión con dichos médicos, un director de negocios regional les dijo: «Estamos muy interesados en establecer una estrecha relación comercial con vosotros».<sup>25</sup> Esta práctica es ilegal en Dinamarca, y debería serlo en el resto del mundo. Según la legislación danesa,<sup>26</sup> una solicitud de permiso para trabajar con una farmacéutica será

generalmente denegada si el trabajo contribuye a las estrategias de marketing, es decir, a redactar material promocional, a la formación de equipos de venta, o a aconsejar acerca de cómo vender los productos, incluso a redactar panfletos financiados por una empresa y que contengan anuncios de sus fármacos destinados a los médicos.

Estoy convencido de que estas leyes se incumplen y de que la mayoría de los médicos ayudan a las farmacéuticas con sus estrategias de marketing. He visto ejemplos escritos de ello, y he oído contar a médicos lo divertido que era participar en juegos de rol asumiendo el papel de doctores reticentes, mientras los visitantes trataban de venderles sus productos. Resulta increíble que puedan sentirse orgullosos de haber participado en algo así.

Y, ahora, hablaremos de los médicos como *camellos* de los fármacos.

CONTRATE AL LÍDER DE OPINIÓN MÁS INFLUYENTE  
PARA «FORMACIÓN»

Resulta muy desalentador ver que psiquiatras expertos y muy respetados apoyan un fármaco hoy y otro mañana.

Me viene a la cabeza la frase que me dijo un conocido psiquiatra británico al preguntarle qué tal estaba.

—¿En qué día estamos? —me preguntó, para añadir a continuación—: Estoy tratando de acordarme de cuál es el fármaco que me toca apoyar hoy.

**ROBÍN MURRAY**, profesor del Instituto de Psiquiatría  
del Kings College de Londres<sup>18)27</sup>

La tercera principal ocupación de los médicos que trabajan para la industria farmacéutica es la de conferenciante (véase anexo 6). Cerca de un millar de médicos tienen permiso para dar charlas en encuentros y jornadas de formación financiados por las farmacéuticas.

Esta cifra, igual que la de los médicos dedicados a la investigación y a la asesoría para la industria, no nos dice nada hasta que descubrimos para qué han sido realmente contratados. Que haya 1.000 médicos dedicados a esto en un país tan pequeño como Dinamarca implica que, de cada veinte médicos, uno se dedica a dar conferencias. Dado que no se requiere ningún permiso para impartir conferencias si se trata de una ocupación ocasional, la mayoría de los médicos dan varias charlas al año. Así, existe una gran oferta de «formación» para los médicos, y en

Estados Unidos, por ejemplo, el 60% de los cursos de formación médica continuada están pagados por las mismas farmacéuticas.<sup>28</sup>

Evidentemente, lo que lleva a los médicos a realizar este trabajo son los generosos honorarios que se les ofrecen. Una encuesta realizada en 2002 mostró que los psiquiatras estadounidenses cobraban cerca de 3.000 dólares por una charla en un simposio, y que algunos de ellos podían llegar a cobrar hasta 10.000 dólares.<sup>27</sup> Ese mismo año se realizaron 30 simposios gratuitos en un encuentro de la American Heart Association, todos financiados por empresas farmacéuticas o de productos sanitarios; incluso hubo un famoso cardiólogo que alardeaba de haber cobrado más de 100.000 dólares por dar una charla en un simposio.<sup>15</sup> Jerome Kassirer, que fue director del *New England Journal of Medicine*, supo por sus colegas de profesión que los médicos que viajan por todo el país dando charlas a medida para las empresas farmacéuticas (y adaptando sus discursos en función del fármaco del que hablan) son conocidos como *camellos* del marketing,<sup>15</sup> mientras que los visitantes médicos habían bautizado a los que trabajaban para varias farmacéuticas con el nombre de *camellos* de los fármacos.<sup>29</sup> A menudo las farmacéuticas premian a ciertos médicos con estos trabajos como muestra de agradecimiento por haber participado en sus ensayos. Además, el hecho de recompensarles una vez el ensayo ha terminado permite a los médicos afirmar que durante su participación en ellos no tenían conflicto de intereses alguno.<sup>15</sup>

La industria farmacéutica afirma continuamente que no tiene capacidad para influir en el contenido de los cursos y conferencias, ya que eso corre a cuenta de los organizadores; sin embargo, estas afirmaciones resultan difíciles de creer. El contenido de los cursos y conferencias es parcial, y los asistentes acaban apoyando los fármacos de la empresa.<sup>30,31</sup> Documentos filtrados demuestran que incluso cuando el concepto de «formación» se ha promocionado agresivamente alegando que «su contenido no depende de la influencia de la industria», los organizadores de estos cursos piden a las farmacéuticas que les recomienden los ponentes<sup>32</sup> y, a cambio, éstas piden a los organizadores que se aseguren de que los ponentes hablen bien de sus productos. En una ocasión, cuando la organización ya había confirmado la asistencia de dos médicos para hablar en un seminario sobre salud femenina, la empresa Organon, dedicada a la venta de hormonas y que ahora pertenece a Schering-Plough, les dijo: «Queremos agradecer de todo corazón la ayuda [...] por haberos asegurado de que tanto el tema de la charla como los conferenciantes sean favorables a la empresa».

Parece que también hay niveles de generosidad: se ofrece a los patrocinadores VIP la posibilidad de «colaborar» con la empresa a la hora de decidir los temas y los ponentes del programa.

Por chocante que resulte, los órganos de representación de la industria farmacéutica, tanto en Australia como en el Reino Unido, que en cualquier otra ocasión rehúsan comentar todo lo que no sea plenamente bueno para ellos, admitieron que ésa es la forma de hacer negocios en estos eventos. Puede que sea demasiado evidente el hecho de que si un médico no cumple las expectativas de una farmacéutica, de ninguna manera se le vuelva a pedir en el futuro que participe en una conferencia.

El director médico de la Association of the British Pharmaceutical Industry (la Asociación Británica de Empresas Farmacéuticas) ha reconocido que, reciba el nombre que reciba (marketing, formación o investigación), no es más que marketing, y las empresas tienen muy en cuenta los beneficios de la inversión que realizan contratando a los líderes de opinión.

Las empresas son capaces de todo para no perder el dinero invertido, y tratan de ocultarlo como sea. Gracias a la revelación de documentos internos de las farmacéuticas, sabemos que las *ayudas académicas sin restricciones* pueden ser destinadas a empresas de formación médica que celebran eventos en los que la industria controla tanto los ponentes como los temas que éstos tratan, y en los que se habla abiertamente del uso de fármacos para indicaciones no aprobadas, y esta práctica cuenta con el respaldo del Consejo de Acreditación Educativa de la Formación Médica Continuada de Estados Unidos, a pesar de que esté prohibido que lo financien directamente las empresas farmacéuticas.<sup>25</sup> En esta coyuntura, la empresa de educación médica se temió lo peor al ver el resumen de una de las conferencias que se iban a presentar en un simposio perteneciente al encuentro anual de la American Diabetes Association, la Asociación Estadounidense de la Diabetes. La empresa solicitó una copia de la presentación de los ponentes para analizarla y preparó una batería de preguntas para formular inmediatamente después de la charla y contrarrestar así los comentarios negativos acerca de sus fármacos. El plan dio resultado, ya que hizo que el ponente señalara los efectos beneficiosos del Neurontin.<sup>25</sup>

La *Practical Guide to Medical Education* afirma que los potenciales «líderes del mercado» del sector médico son determinantes a la hora de influir en las opiniones de los médicos, y que «la clave reside en estudiar sus puntos de vista y su alcance potencial, para que tomen parte en actividades destinadas a crear lazos y ofrecerles un programa de las plataformas comunicativas más adecuadas».<sup>33</sup> En una ocasión una empresa de formación médica declaró que «la formación médica es una herramienta crucial a la hora de comunicar un mensaje a un público muy

concreto y hacer que éste actúe de la manera más ventajosa para tus productos».<sup>15</sup>

Lo mismo ocurre con los folletos promocionales. En 2009 <sup>se</sup> partió un curso titulado «Development & Management of Key Opinion Leaders» [Desarrollo y gestión de los principales líderes de opinión] destinado a identificar los líderes de opinión, establecer contacto con ellos y sacarles el máximo provecho.<sup>34</sup> Ya lo ven, los médicos son como pequeñas y adorables mascotas que deben ser educadas por la industria farmacéutica. La primera página del folleto informativo hablaba de cómo «relacionar negocios e información», y añadía que si te registrabas enseguida recibirías un descuento de 200 dólares. Hasta la página seis no aparecía el precio total: 1.299 dólares por un curso de dos días, y otros 573,85 dólares para los que no pudieran vivir sin guardar todas las charlas en un CD. Pero en mi opinión, todo tiene sentido. La industria farmacéutica es como un parásito para la sociedad, y a su vez atrae a otros parásitos, que a su vez atraen a más parásitos. Lo mismo que ocurre en la naturaleza.

Se insiste mucho a los visitantes para que entablen relación con los principales líderes de opinión con el fin de hacer de ellos auténticos «líderes comerciales», y que encuentren jóvenes profesionales a quienes educar, con el único objeto de que su relevancia aumente y acaben siendo nuevos líderes de opinión.<sup>24</sup> Todo esto recuerda un poco a las Juventudes hitlerianas, de manera que puedan destrozar el sentido común de aquellos que aún no son de su partido.

De hecho, los médicos son más eficaces a la hora de vender fármacos que los propios visitantes médicos. El *Wall Street Journal* pudo acceder a una presentación de Merck en la que se decía que por cada dólar invertido en un médico para dar una charla, Merck obtenía 3,66 dólares a cambio, una cifra bastante superior a la de 1,96 dólares, que es la que se obtendría si la charla la dieran los propios representantes de la empresa.<sup>35</sup> Los honorarios pueden ser realmente elevados en el caso de los médicos que son también buenos comerciales.<sup>15,27,36</sup> El cardiólogo británico Peter Wilmshurst ha actuado varias veces como denunciante y ha descubierto multitud de ejemplos de fraude en proyectos de investigación en los que médicos y editores estaban compinchados. En 2000 escribió:<sup>36</sup>

Una empresa farmacéutica contrata a varios cardiólogos británicos eminentes para que den charlas por todo el país, con el fin de promocionar sus fármacos. Los cardiólogos, a quienes los empleados de la farmacéutica denominan «el espectáculo ambulante», cobran cada uno entre 3.000 y 5.000 libras esterlinas [...] más gastos de viaje por una charla de una hora en el Reino Unido [...]. Varios de ellos imparten conferencias para la empresa cada quince días. Así pues, reciben más dinero al año de las farmacéuticas

que por su trabajo en el hospital o en la universidad [...]. Algunos incluso me han confesado que han llegado a ocultar los efectos adversos de determinados fármacos para no perder sus generosos contratos de investigación con los fabricantes farmacéuticos. Los honorarios de algunos de estos líderes de opinión de la investigación farmacéutica son tan altos que cuentan con un representante que negocia sus contratos.

Un médico explicó cuán generosa se mostró Wyeth cuando consiguió vender su venlafaxina (un inhibidor selectivo de la recaptación de la serotonina, comercializado como Effexor) a sus colegas.<sup>37</sup>

Al salir de la sala de conferencias, todos nosotros llevábamos un sobre bajo el brazo. Dentro de él, un cheque de 750 dólares. Era el momento de disfrutar de la ciudad [...]. El hecho de cobrar 750 dólares por hablar con unos cuantos médicos durante la pausa de la comida resultaba tan absurdamente sencillo que noté un cosquilleo por todo el cuerpo. Parecía una adicción; resultaba muy difícil dejar de hacerlo.

Sin embargo, cuando en una charla este mismo médico dijo que existían otros fármacos igual de eficaces que el Effexor, recibió la visita del jefe regional de Wyeth, quien le preguntó qué demonios tenía en la cabeza. En ese instante el médico-representante se dio cuenta de que su carrera como conferenciante pagado por la industria —más lucrativa que su práctica privada— había llegado a su fin.

Las farmacéuticas recibían semanalmente el listado de fármacos recetados por los médicos de cada ciudad, de manera que tenían información de primera mano acerca de la rentabilidad del binomio médico-visitador. Las farmacias no suelen comunicar el nombre de los médicos a las empresas de procesamiento de datos, pero sí pueden revelar sus cifras a la Drug Enforcement Agency (la DEA, la Agencia para el Control de Fármacos), y la Asociación Médica Estadounidense gana una auténtica fortuna permitiendo que los archivos de especialistas estadounidenses con licencia se cotejen con los números de la agencia recopilados por las empresas de recogida de datos. En 2005, la venta de datos, incluyendo una cantidad indeterminada de información Masterfile de licencias, reportó más de 44 millones de dólares a la Asociación Médica Estadounidense.<sup>38</sup>

El dinero manejado por la industria farmacéutica corrompe la integridad que los pacientes esperan de sus médicos, así como de las organizaciones y asociaciones correspondientes, cosa que ya se demostró en

1964, cuando el director general de Sanidad de Estados Unidos publicó un informe que condenaba el tabaquismo. La Asociación Médica Estadounidense fue la única autoridad sanitaria que denegó su aprobación al informe. A lo largo de catorce años, la industria tabaquera le había entregado un total de dieciocho millones de dólares.<sup>39</sup>

La corrupción académica toca fondo cuando los médicos colaboran con las farmacéuticas promocionando fármacos para indicaciones no aprobadas, algo que puede perjudicar a sus pacientes,<sup>25</sup> y como tal, debería ser considerado un delito penal. De hecho, la promoción de fármacos para usos no aprobados es, por norma general, lesiva de por sí: no sabemos si provoca algún beneficio, pero sí está claro que la toma de cualquier fármaco puede dañar a algunos pacientes.

Un claro ejemplo de esto, que perjudicó a centenares de miles de personas, es el de la llamada terapia de sustitución hormonal. Su nombre parecía llevar implícita la idea de que las mujeres debían tomar hormonas, no sólo durante la menopausia, sino durante toda su vida. Se popularizó la idea de que eran buenas para prácticamente cualquier dolencia, incluso para prevenir las enfermedades cardiovasculares; sin embargo, cuando se llevó a cabo un ensayo aleatorizado, resultó todo lo contrario: las hormonas *causaban* enfermedades cardiovasculares.<sup>40</sup> Wyeth estaba secretamente detrás de muchas de esas iniciativas,<sup>41</sup> al financiar, por ejemplo, el libro *Feminine Forever*, escrito por un especialista estadounidense, así como a diversos grupos de pacientes aparentemente independientes.

Cuando se supo que las hormonas eran nocivas, Novo Nordisk contrató los servicios de una empresa de relaciones públicas alemana que mandó informes a muchísimos médicos en los que se minimizaban los daños.<sup>42</sup> Schering, Jenapharm y Organon también lanzaron campañas de marketing masivas en las que se restaba importancia a estos descubrimientos y en las que se proclamaba que, por algún motivo, esto no afectaba a la población alemana. Un profesor universitario hizo llegar a todos los ginecólogos alemanes una supuesta «valoración crítica» del ensayo, gracias al cual el aumento de un 29% del riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares se convirtió por arte de magia en «ningún riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares».<sup>8</sup> Las grandes farmacéuticas pagaron al profesor por esto, a pesar de que él ni siquiera llegó a redactar el documento, que fue escrito directamente por la farmacéutica Schering. Las mentiras que contenía ese documento dieron resultado: mientras las ventas de hormonas se desplomaban en Estados Unidos, en Alemania se mantuvieron prácticamente igual.

Hace un tiempo me dediqué a dar charlas de formación a especialistas acerca de estos problemas. En una de ellas, un médico me dijo que en su

hospital su especialidad era muy reducida, y que únicamente había tres profesores universitarios especializados en ese campo. Dos potentes empresas farmacéuticas competían para introducir sus fármacos, y comentó que le resultaba deprimente tener que asistir a las charlas de dos de los tres profesores, puesto que era evidente de cuál de las dos empresas cobraba cada uno. Resulta que estos dos profesores fueron acusados de mala praxis científica, y yo fui uno de los encargados de evaluar ambos casos. A pesar de ser muy interesantes, la legislación danesa me impide revelar más datos acerca del caso.

No suelo asistir a congresos internacionales que traten de una única enfermedad, pero sí asistí a los congresos internacionales anuales sobre el sida durante mi mandato como director de la Oficina Nórdica de Coordinación de los Ensayos sobre el Sida. Durante esos congresos no pude evitar preguntarme cómo era posible que mis compañeros no utilizaran sus propias presentaciones, puesto que era evidente que todas eran obra de una empresa farmacéutica; ¿por qué no pudieron ni siquiera modificarlas para que parecieran redactadas por ellos mismos? Este hecho fue particularmente notorio cuando en una ocasión se refirieron a un ensayo financiado por las farmacéuticas: en ese caso, si hubieran hablado desde una perspectiva más académica, su discurso hubiera resultado mucho más creíble y respetable. Las diapositivas que incluyen el logo de una empresa farmacéutica, o que destilan su influencia de cualquier otra forma, resultan francamente incómodas para los oyentes. Da la sensación de estar viendo un simple anuncio.

Lo que no sabía por aquel entonces es que los médicos que colaboran con empresas farmacéuticas tienen las manos atadas. Estoy convencido de que estos médicos, por lo general, ignoran —o hacen todo lo posible para ignorar— que las farmacéuticas los utilizan. Cada vez que he hablado de esto con compañeros que dan charlas para la industria farmacéutica, todos comentan que creen que los fármacos que recomiendan a los otros médicos son los mejores del mercado, y que no se recetan lo suficiente, por lo que lo hacen para ayudar al gremio. Yo no soy quién para determinar si se trata de una justificación válida para sus acciones o no, pero echo de menos la explicación de por qué creen que esos fármacos son buenos; lamentablemente, los médicos no suelen llegar tan lejos a la hora de reflexionar, algo que seguramente les ayuda.

Ningún médico aceptará que su criterio está a merced del mejor postor. Sin embargo, la excepción que confirma esta regla es la de Peter Tugwell, reumatólogo canadiense que mandó una carta a las mayores farmacéuticas solicitando fondos para organizar conferencias de formación médica continuada de parte de una asociación llamada OMERACT, en la que se lee lo siguiente:<sup>43</sup>

Creemos que su colaboración sería provechosa para una empresa como la suya, con un interés global en los fármacos de este tipo. El impacto que tendría su patrocinio sería considerable, puesto que los invitados a estas charlas son líderes en sus respectivos campos y tienen una gran influencia en las agencias reguladoras. En estos momentos buscamos patrocinadores principales que contribuyan con una cantidad de entre 5.000 y 10.000 dólares estadounidenses. Estos patrocinadores tendrían, a cambio, la oportunidad de nombrar a los participantes que representen los intereses de la industria, así como de participar activamente en la conferencia.

La formación médica continuada es la prueba de fuego de la profesionalidad en la medicina.<sup>43</sup> ¿Puede haber algo más importante que especialistas formando a otros especialistas con el fin de mejorar la calidad del servicio sanitario? Y, sin embargo, los médicos esperan obtener algo de valor sin pagar el precio completo, y ahí es donde aparecen los depredadores comerciales para sacar tajada de esas esperanzas y llenarse los bolsillos.<sup>43</sup>

La contribución económica de la industria farmacéutica supone la tercera parte del presupuesto total de la Asociación Estadounidense de Psiquiatría. Cuando se le preguntó a uno de los portavoces de la asociación, la respuesta fue clara: si no fuera por ese aspecto de la financiación, en vez de reunirse en el centro de convenciones de Filadelfia, sus miembros tendrían que hacerlo en un centro de la YMCA,<sup>43</sup> a lo que el periodista replicó con mucho acierto: «Y qué hay de malo con reunirse en un local de la YMCA, si se puede saber?».3 Dejando de lado este aspecto, lo cierto es que los psiquiatras cobran unos sueldos suficientemente altos como para pagarse sus congresos.

Algo que ha pasado bastante inadvertido es el hecho de que, al comprar los servicios de buena parte de los expertos de un ámbito en concreto, la industria farmacéutica está corrompiendo el sistema de revisión científica externa. Los editores de las revistas médicas buscan la opinión de los expertos para determinar la calidad de los estudios antes de su publicación, y puede que aquellos que trabajen para la industria farmacéutica les digan que su calidad es buena cuando no es así. Hay muchos expertos que tienen acciones en empresas farmacéuticas y que saben perfectamente qué significa para la empresa que uno de sus ensayos sea publicado en alguna de las revistas médicas más prestigiosas.

Los lazos existentes entre los médicos y la industria farmacéutica hacen que muchos de ellos no informen a los reguladores sobre la

---

3 La Young Men's Christian Association (YMCA), conocida también como Asociación Cristiana de Jóvenes, es un movimiento social juvenil ecuménico. (N. del T.)

sospecha de que una muerte ha sido provocada por un fármaco, por ejemplo en los casos en que se consulta tal posibilidad con la farmacéutica antes de publicar el informe. Algunos médicos prefieren mandar sus informes a las farmacéuticas en lugar de a los reguladores, debido a su estrecha relación con ellas; tanto la FDA como la EMA se han encontrado con muchos casos en que las farmacéuticas no les habían informado de las muertes causadas por sus fármacos.<sup>44,45</sup>

## UNA VENTA AGRESIVA

La industria farmacéutica es única a la hora de maquillar la explotación para que parezca un propósito noble.

Uno de los exdirectores médicos de Squibb en una audiencia en el Senado de Estados Unidos<sup>1</sup>

## LOS ENSAYOS CLÍNICOS SON MARKETING CAMUFLADO

Independientemente de lo que haga la industria farmacéutica, o de cómo decida llamarlo, y de las declaraciones acerca de sus nobles intenciones, todo se resume en un único objetivo: vender fármacos.

Esto se consigue de manera muy eficaz controlando férreamente el flujo y la clase de información que aparece sobre sus fármacos, tanto en los artículos científicos como en sus campañas de marketing. Los ensayos clínicos de las farmacéuticas pocas veces pueden considerarse investigación en el auténtico sentido de la palabra (véase el capítulo 5). No es más que marketing disfrazado de investigación. Los ensayos suelen tener fallos de diseño, y a menudo se producen errores adicionales durante el análisis de los datos, a lo que falta añadir el sesgo de los resultados, que los hacen engañosos con el objetivo de asegurarse de que, sea cual sea el resultado que haya dado un ensayo honesto, sus conclusiones consigan incrementar las ventas.<sup>18</sup>

Mi tesis doctoral demostró que lo que publica la industria farmacéutica simplemente *no puede* ser verdad. Identifiqué 196 ensayos doble ciego que comparaban un nuevo antiinflamatorio no esteroideo (AINE) con otro AINE de control en pacientes con artritis reumatoide.<sup>2</sup> Se trata de una enfermedad muy variable, por lo que no resulta sencillo encontrar diferencias entre dos fármacos similares; sin embargo, la participación en los ensayos era minúscula, con una media de sólo 27 pacientes por grupo.<sup>3</sup> Por lo tanto, es lógico esperar que aparecieran diferencias

estadísticas importantes por azar; es decir, que el 5 % de las diferencias serían estadísticamente importantes, de las cuales el 2,5% corresponderían al nuevo fármaco, y el otro 2,5%, al fármaco de control.

No obstante, el 14% de las diferencias apreciadas (es decir, el triple de lo esperado) eran estadísticamente relevantes, y en 73 de los 196 ensayos *todas* las diferencias favorecían al fármaco nuevo, en oposición a los sólo 8 que favorecían al fármaco de control.<sup>3</sup> Fue imposible, en la mayoría de casos, comprobar los análisis estadísticos, pero a pesar de eso encontré 12 estudios en los que las supuestas diferencias estadísticamente relevantes en realidad no lo eran, y en 5 más tuve serias dudas de que así fuera. Huelga decir que en esos 17 estudios, *todas* esas falsas diferencias beneficiaban al nuevo fármaco. Los resultados referentes a los efectos secundarios son aún más chocantes. En los 39 ensayos que mostraron una diferencia importante en los efectos secundarios de ambos fármacos, absolutamente *todos* favorecían al nuevo fármaco.

Por consiguiente, daba la impresión de que el nuevo AINE era sustancialmente mejor que los que ya estaban en el mercado. Pero lo realmente formidable fue la tergiversación de las conclusiones y los resúmenes de los ensayos: en 81 de ellos la conclusión sesgada era favorable al nuevo fármaco, en contraste con un único ensayo que era favorable al fármaco de control ( $p = 3,4 \times 10^{-13}$ ).

Sin embargo, cuando analicé los datos de los informes, no había ni rastro de esa supuesta superioridad de los nuevos fármacos. El resultado más común en ellos era la fuerza de presión, y en ese aspecto, de promedio, no existían diferencias apreciables entre los nuevos fármacos y los de control.<sup>9</sup>

Entonces, llegué a la conclusión de que el resultado más importante al comparar dos AINE era por cuál de los dos se decantaban los pacientes en ensayos con grupos cruzados en que todos ellos habían tomado ambos fármacos en orden aleatorizado. Sin duda, los pacientes son quienes mejor pueden juzgar el grado de alivio de dolor en comparación con los efectos secundarios de un fármaco. La mayoría de los ensayos habían usado la indometacina como fármaco de comparación, un producto que empezó a comercializarse en 1963 y que, según los ensayos manipulados y los mitos de la industria farmacéutica, tenía muchos efectos secundarios. Sin embargo, en los ensayos con grupos cruzados en los que se suministró indometacina, los casos en los que los participantes la preferían eran los mismos que para el nuevo AINE (véase anexo 8).<sup>10</sup> Observamos que cuantos más participantes había en el ensayo, menor era la diferencia entre ambos fármacos. Ésta es la tendencia natural según la teoría estadística. Cuando realizamos un ensayo aleatorizado con pocos participantes, en ocasiones habrá más pacientes con buen pronóstico en

el grupo de la indometacina que en el otro, y en otras ocasiones habrá más pacientes con peor pronóstico. En cambio, si el número de participantes es mayor, los grupos serán más similares y, por lo tanto, el resultado será más preciso que el de los ensayos más reducidos. También esperamos que, cuando hay muchos ensayos similares, sus resultados sean simétricos, y esto se cumple igualmente si exceptuamos los dos casos sospechosos de haber sido manipulados.

Dos ensayos manipulados de un total de 32 suponen un porcentaje de manipulación muy alto, concretamente del 6%, pero cuando se lo comenté a un conocido que trabaja para una empresa farmacéutica, no pudo evitar reírse y decirme que todo el mundo sabe que aproximadamente el 5% de los ensayos eran fraudulentos, o lo que es lo mismo, prácticamente inventados. La creación de datos falsos era algo tan frecuente en la industria farmacéutica que incluso existen expresiones para describirlo: «*dry labelling*» o «*graphiting*» en Estados Unidos, y «*making*» en Japón.<sup>11</sup>

Cuando defendí mi tesis, en 1990, los dos examinadores creyeron que el campo de los AINE no era especialmente bueno, ya que había mucha competencia en el mercado. Mis resultados eran *demasiado* impactantes como para que entendieran realmente lo que significaban. Desde entonces, sin embargo, se han producido problemas similares en otras áreas de la medicina que han sido investigados en profundidad.

Otro ejemplo de un sector del mercado altamente competitivo lo encontramos en los medicamentos hipolipemiantes. A menudo no existe enmascaramiento en los ensayos comparativos directos de las estatinas, ni tampoco ocultación en el reparto del tratamiento (lo que implica que puede haberse roto la aleatorización). De igual modo no es frecuente el correcto seguimiento posterior al ensayo, ni el análisis por intención de tratar (en que se explica la situación posterior de los pacientes aleatorizados, incluso la de los que abandonaron el ensayo).<sup>12</sup> Los estudios financiados por la empresa farmacéutica analizada, en lugar de por la empresa farmacéutica del fármaco comparador, eran más proclives a presentar resultados más favorables (con una razón de posibilidades de 20) y conclusiones más favorables (con una razón de posibilidades de 35). Esto no debería sorprender a nadie, si se tiene en cuenta que los ensayos comparativos directos de las estatinas no están bien diseñados, ya que las dosis de comparación de la mayoría de ellos no son equivalentes.<sup>13</sup> Además, no se han realizado ensayos de buena calidad destinados a comparar distintas estatinas para resultados clínicamente relevantes, como por ejemplo episodios de enfermedades coronarias. Por el contrario, un mínimo de 29 ensayos controlados con placebo han detectado estos episodios, algo que parece indicar que muchos de los

ensayos son poco éticos, ya que a los pacientes que tomaban placebo no se les proporcionaba un fármaco efectivo.

Desde una perspectiva general, una revisión Cochrane en la que se incluyeron un total de 48 documentos (en que se analizaban miles de ensayos) permitió descubrir que en los que fueron financiados por la industria farmacéutica era mucho más habitual que aparecieran resultados de eficacia favorable, de efectos secundarios favorables y conclusiones favorables a los intereses de la empresa farmacéutica o de la de productos sanitarios, en comparación con los estudios sin la financiación de la industria.<sup>14</sup>

Las farmacéuticas cuentan con infinidad de triquiñuelas para hacer posible lo imposible. Los títulos de los informes rara vez explican todo lo que uno necesita conocer, pero he aquí un ejemplo:<sup>15</sup> «Por qué la olanzapina supera la risperidona, la risperidona supera la quetiapina y la quetiapina supera la olanzapina: un análisis exploratorio de los ensayos comparativos directos de los antipsicóticos de segunda generación». Desde el punto de vista matemático, esto debería ser imposible: si A es mayor que B, y B es mayor que C, entonces C no puede ser mayor que A.

#### ESCRITORES FANTASMA

La información engañosa que aparece en los artículos de investigación se difunde posteriormente gracias a las toneladas de informes y artículos secundarios redactados por escritores fantasma. La escritura fantasma conlleva consecuencias muy negativas para la sanidad pública, puesto que engaña a los médicos acerca de los beneficios o los problemas de los fármacos.<sup>16</sup> Además, hablamos de fraude porque se engaña a los médicos a propósito. El único objetivo de no informar a los lectores acerca de la autoría de un documento es que parezca que ha sido obra de expertos destacados y desinteresados, y no de un patrocinador comercial.

Los artículos de los escritores fantasma aparecen citados en materiales de promoción, así como en otros artículos falsos, para hacer creer que se trata de una prueba independiente de la eficacia y la seguridad de un fármaco respecto a otros. De esta manera es el personal de marketing quien elabora y consulta estos artículos fantasma, creando así un círculo vicioso de engaño a los médicos para que éstos den por buena la información que creen que han proporcionado personalidades relevantes de su especialidad.

Si su objetivo no fuera el engaño, lo normal sería que las empresas comunicaran quién es el autor de un artículo, dejando claro que se contrató a ese redactor para llevar a cabo ese trabajo, y que el artículo fuera publicado con el nombre de su autor. En cambio, las empresas

farmacéuticas se esfuerzan en encontrar expertos que con su firma desvíen la atención de las falsedades que contienen los artículos y que eviten mencionar en qué ha contribuido el experto al artículo, ni siquiera en el apartado de agradecimientos. Las farmacéuticas pagan a esos expertos por no hacer nada. Simplemente les hacen llegar una oferta de decenas de miles de dólares a cambio de que sus nombres aparezcan en un documento que ni siquiera han visto y en el que se describen las bondades del último fármaco que ha salido al mercado.<sup>17</sup>

Esto corrompe uno de los pilares de la comunicación científica: la confianza. Evidentemente, parece que tanto los médicos como las farmacéuticas salen ganando con este trato, pero por suerte ha habido procesos judiciales que nos han permitido intuir la magnitud de estos negocios sucios. Antes de nada, quiero pararme a describir cuán habituales son estas prácticas.

Un estudio sobre los artículos que trataban de un antidepresivo, la sertralina (Zoloft, de Pfizer) descubrió que, en un período de tres años, habían aparecido 55 artículos escritos por una agencia de redacción médica, Current Medical Directions, y que sólo había 41 artículos que no hubieran sido creados por esta agencia.<sup>18</sup> En únicamente 2 de los 55 artículos aparecían mencionadas, además de los autores, las personas que habían contribuido a su redacción; por supuesto, todos ellos presentaban resultados favorables a Pfizer.

En 2007, la Sociedad Internacional para Profesionales de Publicaciones Médicas añadió en el programa de actividades para su reunión anual un taller práctico en el que un asesor alertaba de los peligros que conlleva que un regulador tenga acceso a los planes de publicación: «Si tuvieran acceso a la estrategia de publicación, dirían: “Vamos a sacar 80 artículos extraoficiales durante este año para un único fármaco. 50 de ellos serán reseñas escritas por escritores fantasma a quienes vamos a pagar, y en ellas se describirán indicaciones de uso no aprobadas...”».<sup>19</sup>

Tuvimos acceso tanto a los protocolos como a las publicaciones de 44 ensayos iniciados por la industria farmacéutica, y usamos nuestra muestra para analizar el fenómeno de los escritores fantasma.<sup>20</sup> No encontramos ningún protocolo ni publicación que especificara que sus autores fueran investigadores clínicos; además, en ningún protocolo se mencionaba que sus investigadores hubieran formado parte del proceso de análisis de los datos. En cambio, sí hallamos pruebas de escritores fantasma en el 75% de los ensayos, un porcentaje que ascendió al 91% cuando incluimos los casos en que aquellos que cumplían los requisitos para ser los autores aparecían en el apartado de agradecimientos pero no como sus autores. En la mayoría de los ensayos que analizamos, los autores fantasma que

podimos identificar eran estadísticos; aunque probablemente pasamos por alto muchos otros, ya que la información de la que disponíamos era demasiado escasa como para identificar posibles omisiones de otras personas cuyo perfil concordase con la autoría de los documentos. El protocolo de un ensayo clínico es un documento de gran importancia pero, a pesar de eso, su autoría sólo aparecía mencionada en cinco de ellos. Ninguna de esas personas (todas empleadas de la farmacéutica) aparecían como autores de las publicaciones, ni siquiera eran mencionadas en los agradecimientos, a pesar de que uno de los protocolos decía que «el autor de este protocolo será incluido en la lista de autores». Parece ser que los escritores fantasma trabajan en la sombra y les da miedo la luz.

Una buena solución al problema de la gran cantidad de escritores y colaboradores fantasma sería que en el mismo documento se explicitara quién ha hecho qué, como ocurre en los créditos de las películas. Esto fue idea de Drummond Rennie en el año 1996, y fue la revista *The Lancet* quien lo puso en práctica un año más tarde.<sup>21</sup> Aquí tienen un ejemplo: «La señora Yank ideó y diseñó este ensayo, además de recoger, analizar e interpretar los datos y de redactar el artículo. El Dr. Rennie ayudó a perfeccionar el concepto y su diseño, y colaboró en el análisis de los datos y en la revisión del artículo, con importantes contribuciones intelectuales».

De acuerdo con los criterios de autoría reconocidos internacionalmente, las personas que aparecen como autores deben haber contribuido de alguna de las formas siguientes: a) en la concepción y el diseño del artículo, o en el análisis y la interpretación de los datos; b) en la versión preliminar del artículo, o en su revisión crítica mediante importantes contribuciones intelectuales, y c) con su aprobación de la versión final del artículo anterior a su publicación.<sup>22</sup> Estos criterios permiten determinar si a los autores de artículos de investigación originales que aparecieron en *The Lancet* les corresponde efectivamente su autoría. A pesar de que Yank et al. utilizaron una definición muy conservadora de coautoría, el 44% de los autores no cumplían estos criterios tan indulgentes.<sup>22</sup>

Los ensayos basados en las opiniones de la gente subestiman los posibles problemas debido al sesgo de deseabilidad social. No obstante, uno de esos ensayos descubrió que entre los artículos publicados en las seis principales revistas médicas, el 13% eran obra de autores fantasma y el 21% contaban con coautores fantasma.<sup>22</sup>

David Healy ha explicado hasta dónde llega la franqueza de las empresas farmacéuticas con los médicos: «Nuestro redactor fantasma ha preparado un primer borrador del informe basándose en sus

publicaciones hasta la fecha. Adjuntamos el documento». Cuando Healy no estaba conforme con alguno de los informes acerca de un fármaco y sugería algunos cambios, la empresa le respondía diciendo que acababa de perder puntos de «relevancia comercial» y publicaba el artículo firmado por otro especialista.<sup>23</sup>

La única forma en la que a veces aparecen los nombres de los escritores fantasmas es en oraciones del tipo «XX ofreció asistencia editorial», o lo que es lo mismo: básicamente, «XX escribió este artículo»; en otras ocasiones, lo único que aparece es que los autores agradecen la ayuda de XX. ¿Ayuda en qué? ¿Preparando cafés para los estresados investigadores en sus pausas durante el análisis de datos? No lo creo.

#### LA MÁQUINA DEL MARKETING

Con tal cantidad de artículos manipulados es fácil que las estrategias de marketing den la estocada final. De hecho, aunque no hubiera artículos manipulados, el marketing conseguiría por sí solo el mismo efecto. Probablemente uno de los ejemplos más conocidos del poder del marketing en la historia de la medicina es el del tratamiento de la úlcera gástrica. Hace cincuenta años era habitual tratar las úlceras con cirugía, hasta que James Black, de la farmacéutica estadounidense Smith Kline & French, inventó la cimetidina, un fármaco que reduce la acidez gástrica. La cimetidina empezó a comercializarse en el año 1977 con el nombre de Tagamet,<sup>24</sup> y Black fue galardonado con el Premio Nobel.

Sin embargo, el éxito de la farmacéutica se vio superado por Paul Girolami, un auditor financiero que había escalado posiciones hasta llegar a ser el director ejecutivo de la farmacéutica británica Glaxo. Glaxo era conocida por fabricar leche artificial para lactantes y no había entrado en el mercado estadounidense. A pesar de eso, Glaxo sacó al mercado la ranitidina (Zantac), un fármaco muy similar a la cimetidina, sirviéndose de una estrategia muy poco habitual. En lugar de comercializarlo a un precio inferior al del Tagamet, salió con un precio un 50% superior, argumentando que era un producto mejor. No lo era, pero Girolami lanzó una de las campañas promocionales más agresivas y caras de la historia. Contrató a visitadores médicos que habían trabajado para Hoffmann-La Roche en Estados Unidos y, literalmente, explotó los problemas de acidez gástrica. También contrató a la empresa Gallup para que realizara encuestas entre la población esta

dounidense, y ésta les proporcionó obedientemente los resultados deseados: casi la mitad de los estadounidenses padecían acidez gástrica de manera habitual. Eso dio el pistoletazo de salida a la campaña «Heartburn Across America» [Ardor de estómago por todo Estados Unidos]. Glaxo contrató, además, a una famosa actriz para que explicara a la sociedad cómo le había ayudado el hecho de tomar Zantac.

Al cabo de tres años las ventas de Zantac ya superaban a las del Tagamet, y se convirtió en el fármaco más vendido del mundo; Girolami fue armado caballero por la reina Isabel.

Éste parece más un argumento demoníaco para una novela de ficción que un hecho verídico, pero lamentablemente estos hechos ocurrieron, y prueban que una buena estrategia de marketing puede vencer incluso a un Premio Nobel. Este hecho cambió la industria farmacéutica por siempre jamás, como se suele decir en los cuentos infantiles, y supuso el comienzo de una nueva era caracterizada por el despilfarro del dinero de los contribuyentes, gran parte del cual se destina al marketing y una muy reducida a la innovación.

Las empresas farmacéuticas institucionalizaron el engaño,<sup>24</sup> y Pfizer estableció el récord de comportamientos poco éticos: desde su creación en 1849, Pfizer ha mostrado siempre una habilidad especial para conseguir que la gente tomara cada vez más medicamentos, por lo que no me sorprende que acabase siendo la mayor farmacéutica del mundo. Cuando su director ejecutivo dejó el cargo en 2000, declaró haberse comprado un barco tan grande que no tenía donde amarrarlo, por lo que tuvo que comprarse también un puerto.<sup>24</sup>

A la mayoría de los médicos se les pasan por alto esas estrictas medidas de control, pero sus pacientes parecen estar más alerta:<sup>25</sup> «Uno de mis pacientes examinó la receta que le entregué, y a continuación se fijó en la elegante pluma que había utilizado para firmarla. En ambos aparecía el nombre de la misma farmacéutica. No dijo ni una palabra, pero era evidente qué se le pasó por la cabeza en ese momento».

La industria farmacéutica es la principal fuente de información de los médicos de cabecera.<sup>11,26,27</sup> En un estudio, el 86% de ellos declararon que aceptaban hablar con visitantes médicos; en Australia, el 86% de los médicos especialistas se habían reunido con algún visitante durante el último año.<sup>28</sup> Después de esas visitas,<sup>29</sup> es habitual que les dejen muestras gratuitas de sus productos, una técnica muy eficaz para conseguir que los médicos receten los fármacos más caros. Éste es el motivo por el cual las muestras gratuitas supusieron, en 2004, una cuarta parte del dinero que las farmacéuticas destinaron a la promoción de sus pro

ductos.<sup>30</sup> El hecho de regalar una caja de muestra es todo un gesto de amabilidad; sin embargo, hay médicos que las venden a sus pacientes, o que las facturan al Gobierno para que se las reembolsen.<sup>31,32></sup>

Los médicos son inexplicablemente ingenuos en ese sentido, y no se dan cuenta de hasta qué punto son manipulados. Muchos de ellos creen que la información proporcionada por las farmacéuticas les es de utilidad/<sup>7,33,35</sup> Cuando se les pregunta, a veces se cuestionan la objetividad de la industria, pero creen sin embargo que la información que reciben de ella es precisa, y en todo caso se consideran capaces de detectar qué informaciones son veraces y cuáles son falsas/<sup>7</sup> Tal como se ha demostrado en multitud de estudios, en realidad los médicos no son capaces de detectar la información falsa de la veraz/<sup>6,33,35</sup> Y es normal, porque toda la información que les llega es falsa.<sup>35</sup>

Los especialistas creen que sus prescripciones obedecen a la bondad de los fármacos, pero hay estudios que demuestran que sus convicciones tienen más que ver con los reclamos publicitarios. Una encuesta realizada a 85 especialistas (un tercio de los cuales practicaban la medicina interna) mostró que el 71% de ellos creían que la alteración del flujo sanguíneo cerebral era la principal causa de la demencia senil, y sólo un tercio de los especialistas afirmaron que los vasodilatadores cerebrales eran útiles para tratar a los pacientes geriátricos confusos<sup>26</sup> No obstante, la demencia no está causada por la alteración del flujo sanguíneo, y estos fármacos no tienen ningún resultado. ¡Increíble! La mitad de los especialistas encuestados también creían que el propoxifeno, un derivado de la morfina, es más eficaz que la aspirina, cuando en realidad es peor, y de hecho no mucho más efectivo que un placebo.

No creo que estos mismos médicos fueran a comprarse una lavadora que costara diez veces más que las demás por el simple hecho de que su fabricante la comparara con los modelos más baratos para afirmar que su lavadora es la mejor del mercado. Pero parece que la sanidad es diferente. Los médicos no son económicamente responsables de los productos que recetan, y debido a esto a menudo escogen fármacos que son diez veces más caros que otros que llevan más tiempo en el mercado, y ello a pesar de que sólo dispongan de la información que les proporciona la empresa que los comercializa.

La industria destina una gran cantidad de dinero al marketing por el simple hecho de que funciona. Hace unos veinte años, las farmacéuticas se gastaban entre 8.000 y 15.000 dólares anuales en cada médico de Estados Unidos.<sup>36</sup> El gasto actual supera los 1.000 millones de dólares anuales sólo en ese país, y hay un representante por cada cinco médicos especialistas; además, si tomamos una muestra aleatoria de doctores, comprobaremos que el 12% de ellos habrán recibido incentivos

económicos por participar en ensayos. Y somos todos nosotros quienes, por medio de los impuestos, lo financiamos. Y no me refiero únicamente a extravagantes campañas de marketing, sino también al reembolso del precio de los fármacos debido a que son tan caros que los pacientes no pueden comprarlos.

Los encuentros con los visitantes médicos hacen aumentar las solicitudes de inclusión de sus fármacos disponibles en el centro sanitario, a pesar de que la mayoría de ellos supongan una mínima o nula mejora con respecto a los fármacos disponibles. También conlleva el aumento de los costes de compra de fármacos y una disminución de las recetas de genéricos, además de otras formas de receta absurdas.<sup>33</sup> Tal como demostró un estudio, los especialistas que se reunían con visitantes y los que recibían dinero de ellos eran más proclives a solicitar la inclusión de nuevos fármacos en la lista del centro hospitalario (con una razón de posibilidades de 13 y 19, respectivamente) que los que no atendían a esas visitas.<sup>37</sup>

De igual forma, las comidas pagadas por empresas farmacéuticas también hacen aumentar las solicitudes, incluso cuando la información proporcionada es errónea.<sup>33</sup> En un estudio realizado a los visitantes médicos (sabían que estaban siendo grabados), el 11% de las explicaciones sobre el fármaco de la empresa eran erróneas, y siempre iban a favor del fármaco, mientras que en ningún caso resultaban favorables a los fármacos de la competencia.<sup>34</sup> Todo indica que, en ausencia de grabadoras o testigos, las mentiras que cuentan a los médicos son muchísimo más frecuentes.

Cada vez que se han realizado estudios sobre el tema se han encontrado relaciones de dosis-respuesta.<sup>33</sup> Por lo tanto, cuanto más expuestos están los médicos a la influencia de las farmacéuticas, más consecuencias negativas experimentan sus pacientes y las economías nacionales.

La realidad de los llamados programas de formación tampoco es mucho mejor: en todos ellos, la información del fármaco de la empresa que financia el acto es siempre mejor, y por lo tanto la tendencia a recetarlos se decanta a su favor.<sup>33</sup>

Uno de los mejores regalos de las farmacéuticas es invitar a los médicos a unas vacaciones pagadas en un complejo turístico de alto nivel. En uno de esos viajes con todo incluido al Caribe, se presentó a los médicos un nuevo antibiótico y un nuevo fármaco cardiovascular intravenoso.<sup>38</sup> Sólo uno de los veinte médicos invitados al viaje reconoció que podía verse influido a la hora de recetar. Los otros diecinueve lo

negaron. No obstante, su uso en los hospitales se triplicó con creces en el caso del antibiótico, y se dobló ampliamente en el caso del segundo; en contraste, los patrones de uso de estos fármacos a nivel nacional apenas se vieron alterados. Es interesante ver que los nuevos fármacos no reemplazan los ya existentes; lo que ocurre es que aumenta el uso de fármacos, de la misma forma que ocurre en otros casos, como el de los AINE (véase el capítulo 14) y los ISRS (véase el capítulo 17). Por alguna razón el nombre de esos fármacos nunca se desvela, y sin embargo los gerentes de los hospitales y los contribuyentes pagan por este tipo de viajes un precio mucho más elevado del que les supone a las empresas farmacéuticas.

A nadie puede sorprender que una de las principales fuentes de ingresos de las empresas farmacéuticas sean los fármacos de imitación; pocas veces son mejores que los fármacos que ya existen,<sup>2,39</sup> pero este dato no aparece nunca, ya que la industria evita llevar a cabo estudios comparativos directos con fármacos similares, y la mayoría de los que se han realizado han sido amañados.<sup>215,40,41</sup> Los ensayos financiados públicamente que comparan nuevos fármacos con los ya existentes casi siempre demuestran que, efectivamente, hemos desperdiciado grandes sumas de dinero por fármacos que no son ni mejores ni más baratos que los que ya existen en el mercado.<sup>40,45</sup>

Un estudio realizado en la Columbia Británica demuestra que incluso si se utiliza una definición muy holgada de lo que significa «progreso terapéutico», el 80% del aumento en el desembolso de fármacos entre 1996 y 2003 fue a causa de nuevos fármacos patentados que no suponían ninguna mejora relevante para los pacientes.<sup>39</sup> Si únicamente la mitad de todos esos fármacos de imitación tuvieran un precio similar al de los fármacos alternativos, la Columbia Británica se hubiera ahorrado nada menos que una cuarta parte de su gasto total en fármacos de venta con receta.

Los médicos afirman que no se toman demasiado en serio los anuncios de fármacos que aparecen en las revistas médicas, pero quieren o no influyen en ellos; si no fuera así, no aparecerían en las revistas. En 2003 se publicó un artículo en el que se analizaban un total de 287 anuncios de fármacos contra la hipertensión e hipolipemiantes, de los cuales 125 disponían de bibliografía.<sup>46</sup> Sin embargo, 23 de estas referencias bibliográficas no eran recuperables, ya que se referían a información clasificada o a monografías no disponibles. Además, 45 de esas citas referenciadas no iban acompañadas de la referencia real, por lo que se trataba de pura parafernalia para que el anuncio tuviera un aspecto más «científico».

Otro análisis de 109 anuncios a toda página que aparecían en las diez

revistas médicas más importantes reveló que en la mitad de los casos inducían a los médicos a recetar estos productos aunque no dispusieran de otra información acerca de ellos.<sup>47</sup>

Un directivo del sector farmacéutico mandó una carta al *BMJ* como réplica a un artículo que hablaba de la comparación que realizamos entre las revisiones Cochrane y los metaanálisis financiados por la industria acerca de los mismos fármacos para las mismas enfermedades.<sup>48</sup> En su escrito, titulado «Pharmaceutical lies» [Mentiras farmacéuticas], daba buena cuenta de esas referencias imposibles de comprobar de la siguiente forma:<sup>49</sup>

Tenemos médicos de todo el mundo que viajan a Australia en primera clase, y con todos los gastos de un viaje de lujo pagados, que cuentan todas las bondades posibles acerca de un fármaco determinado. Pero si alguien lee la letra pequeña de los panfletos que reparte la farmacéutica, verá que la mayoría de las referencias que aparecen son «confidenciales» o han sido presentadas en la sesión nocturna de alguna conferencia para cardiólogos celebrada en Darfur. Como director médico de una empresa farmacéutica enseguida aprendí cómo hacer que las revistas médicas publicaran todos nuestros artículos a cambio de comprometernos a comprar 2.0 copias de la revista a diez dólares la unidad.

Como última prueba, un análisis sistemático de 58 estudios demostró que la información proporcionada por la industria farmacéutica conlleva un incremento de recetas, así como costes más elevados y una menor calidad a la hora de recetar.<sup>50</sup> Deberíamos exigir a nuestros dirigentes que prohibieran la publicidad farmacéutica por los daños que provoca,<sup>33,38,51,52</sup> como lo hicieron con las tabaqueras, cuyos anuncios ahora están prohibidos.

Las empresas farmacéuticas se sirven de la retórica del liberalismo para defender el derecho a publicitar sus productos; pero el liberalismo trata del derecho de las personas a hacer lo que quieran siempre y cuando no perjudiquen a los demás, y no de que las empresas estén en su derecho de provocar terribles daños a la sociedad con total impunidad.<sup>11</sup>

Lo cierto es que muchos médicos están de acuerdo en que no debería permitirse que los visitantes actuaran como ponentes,<sup>23</sup> pero esto es bastante incongruente, ya que la mayoría de ellos aceptan sus visitas semana tras semana.<sup>33</sup> Y la situación va de mal en peor. En 2004 se celebraron 237.000 encuentros y conferencias en Estados Unidos financiados por empresas farmacéuticas en los que participaron médicos

en calidad de representantes, y otros 134.000 cuyos ponentes eran visitantes. Sólo seis años antes, los médicos y los visitantes dieron aproximadamente 60.000 conferencias de forma conjunta.<sup>53</sup>

También debemos hablar de los mensajes planificados: la industria farmacéutica cuenta con multitud de blogueros a quienes paga para que publiquen el material corporativo como si fuera su opinión crítica, y buena parte de los principales medios de comunicación tienen lazos con la industria. Es el caso, por ejemplo, de James Murdoch, hijo de Rupert Murdoch, quien formaba parte de la junta de GlaxoSmithKline, o la directora ejecutiva de Time Inc, Laura Lang, quien había sido empleada de Pfizer y de Bristol-Myers Squibb. Esto ayuda a entender los motivos por los cuales a menudo leemos artículos totalmente acrílicos que son producto de un simple copiar y pegar de las notas de prensa que emiten las farmacéuticas describiendo las maravillas de sus fármacos. Los medios de comunicación son tan poderosos como la propia industria farmacéutica, por lo que cuando ambos juntan sus fuerzas, el resultado es un listado de falacias, a cual peor. La industria, de hecho, llega incluso a hacer lo imposible para modificar las entradas de Wikipedia a fin de que allí también aparezcan informaciones afines a las farmacéuticas.

#### VENTA AGRESIVA AD NAUSEAM

Los fármacos para las náuseas y los vómitos nos explican cómo se desperdiciaron los esfuerzos desinteresados de 100.000 enfermos por culpa de la mala praxis en la investigación. Un buen ejemplo de eso es el caso del ondansetrón: cuando se analizaron detalladamente 108 informes de ensayos, se descubrió que 14 de ellos no eran ensayos nuevos, sino informes en los que se repetían los mismos participantes de otros ensayos.<sup>54</sup> Ninguno de esos 14 informes contenía una referencia clara de los informes originales (a pesar de que es obligatorio que aparezcan), e incluso algunos iban firmados por autores distintos. Otros habían mezclado datos de dos ensayos diferentes, habían añadido un nuevo grupo de tratamiento, incluían nuevos datos, utilizaron un anestésico diferente o contenían un número de pacientes o unas características distintas a los informes originales. Resulta difícil creerlo, pero es verdad.

Cabe destacar que los ensayos que aparecieron publicados más de una vez eran los que presentaban los resultados más positivos. El número de pacientes que es necesario tratar para evitar los vómitos, con respecto al placebo, era de dieciséis para los ensayos no duplicados. En cambio, para los duplicados, el número se reducía a tres. Es poco habi

tual que se detecte a los responsables de esta manipulación (que dan una falsa impresión del fármaco a sus lectores), ya que los artículos y los libros citan repetidamente los falsos ensayos como si se tratara de diferentes investigaciones.

Glaxo Wellcome comercializó en un principio el ondansetrón para tratar las náuseas y los vómitos producidos por la quimioterapia, pero la farmacéutica quiso dar un impulso a sus ventas intentando que se recetara también para los problemas postoperatorios. En 1993 apareció un anuncio en el *BMJ* en el que se leía: «Hacemos historia en las náuseas y los vómitos postoperatorios», pero las cinco referencias que aparecían en él eran de estudios para el cáncer.<sup>55</sup> Un año después se publicaron dieciocho ensayos controlados con placebo utilizando el ondansetrón para los problemas postoperatorios, un número mucho más elevado que los cuatro publicados con un fármaco de comparación activo. Si tenemos en cuenta la variedad de fármacos efectivos que ya están en el mercado, estos abundantes ensayos controlados con placebo resultan ser poco éticos y muy poco útiles tanto para los pacientes como para los médicos. Claro que quienes sí se beneficiaron fueron los responsables de marketing de Glaxo: a pesar del elevado precio de este fármaco, su uso se extendió mucho, y se dejaron de lado otras alternativas más baratas.

Pero cuando caducó la patente del ondansetrón, su eficacia se desvaneció de un día para otro, ya que ahora existían otros «setrones» patentados aún más caros. Entre ellos estaba el granisetron: la mayor revisión Cochrane que jamás se ha realizado tenía como objetivo evaluar sus efectos en la prevención de las náuseas durante el postoperatorio.<sup>56</sup> En sus 785 páginas se analizan los 737 ensayos (que suponen un total de 103.237 participantes) en que se compara el granisetron con placebo y con otros fármacos, así como las diferentes dosis y la duración del tratamiento. Un abismal derroche de recursos y un abuso de la confianza de los pacientes para usos meramente comerciales, ya que para obtener las respuestas deseadas hubieran bastado muchos menos ensayos, e indudablemente muchos menos pacientes. No obstante, lo que sin querer nos muestran estos ensayos es una lección acerca del fraude y de la manipulación de datos. Los ensayos sobre las náuseas no presentan un patrón simétrico, y existe un sesgo colosal en los ensayos que comparan el granisetron con un placebo (véase anexo 9). Los efectos más espectaculares se observaron en los ensayos pequeños, pero no cabe duda de que un gran número de ellos —en los que el efecto del fármaco era muy limitado o en los que se demostraba que el placebo era mejor— desaparecieron. El sesgo era igual de destacado en los ensayos de mayores dimensiones en los que se comparaba el granisetron

con un fármaco más antiguo y barato, el droperidol. Los ensayos realizados por un autor especialmente prolífico, Yoshitaka Fujii, también presentaban un sesgo importante: más tarde se descubrió que se había inventado los datos de 172 estudios, 126 de los cuales eran aleatorizados.<sup>57,58</sup> ¡Un récord mundial!

A pesar de esta gran cantidad de datos, la revisión Cochrane no pudo determinar las posibles diferencias entre los fármacos. Esto supone muy probablemente algún tipo de triste récord: a pesar de contar con 737 ensayos y más de 100.000 participantes, fue imposible llegar a una conclusión fiable. ¡Y mira que es sencillo realizar un estudio sobre las náuseas y los vómitos postoperatorios!

Durante veinte años he formado parte del comité farmacéutico de mi hospital, y en 2012 los médicos solicitaron permiso para usar de manera regular los nuevos fármacos contra las náuseas. Uno de esos fármacos era el palonosetrón, que tiene un precio 44 veces más elevado que el ondansetrón y 17 veces mayor que el granisetrón. Se nos explicó que en los ensayos presentados a la agencia de regulación farmacéutica para obtener el permiso de comercialización, el palonosetrón tenía un efecto parecido a otros setrones más antiguos en los tratamientos más fuertes de quimioterapia, pero que era ligeramente mejor en los casos en que la quimioterapia provocaba menos náuseas y vómitos (el 81 y el 69% de los participantes no presentaron náuseas, respectivamente). Aunque no pude asistir a la reunión, quise prevenir contra la publicación selectiva de los resultados más positivos al presidente del comité. También le comenté que era necesario que tuviéramos acceso a los ensayos no publicados y a sus protocolos, y que haría falta una revisión Cochrane completa sobre ese asunto si queríamos saber si los nuevos fármacos eran realmente mejores que los ya existentes.

Las actas de la reunión decían que se había aprobado que los médicos recetaran fármacos caros cuando los pacientes estuvieran siendo tratados con quimioterapia fuerte (es decir, cuando el palonosetrón no presentaba ninguna ventaja); entre los fármacos aprobados había uno que costaba 300 veces más que su alternativa más barata, y se aconsejó a los médicos que sopesaran las situaciones en que creían que debían recetar ese fármaco. Si algo hemos aprendido con el tiempo es que este tipo de recomendaciones casi nunca evitan que la gente tome fármacos caros, a pesar de que es imposible que esa abismal diferencia de precio justifique el valor del producto.

A raíz de esta situación abandoné mi puesto en el comité de fármacos, a pesar de que llevaba veinte años participando en él. Independientemente de lo inestables e irracionales que sean los argumentos, o de lo caro que resulte el fármaco en cuestión, los comités farmacéuticos casi siempre dan el visto bueno a las peticiones de los médicos. Y en mi opinión, esto ocurre simplemente para evitarse problemas. Los jefes de departamento tienen mucho poder, y a menudo trabajan para la industria farmacéutica, por lo que corren el riesgo de que les releven de su puesto si formulan demasiadas quejas. Por otra parte, decir «no» lleva tiempo, y los altos cargos disponen de muy poco tiempo. He tenido oportunidad de hablar de este tema con varios presidentes de comités farmacéuticos de varios países, y todos me han comentado que han vivido situaciones en que el apoyo del equipo de dirección era muy escaso cuando debían tomar decisiones impopulares.

La verdad es que no cumplimos con los valores que nos exige esta profesión. Los visitadores médicos pueden acudir a los jefes de departamento para preguntarles si presentarían una solicitud de aprobación de un fármaco al comité, con el acuerdo tácito de que los que voten en contra perderán el trato de favor cuando busquen ponentes para conferencias. Y así nos van las cosas.<sup>59</sup>

Las relaciones entre los médicos y la industria eran, hasta hace poco, un foco principal de atención para los especialistas en ética médica.<sup>60</sup> Por desgracia, hoy ya no es así: dos exdirectores del *New England Journal of Medicine*, Marcia Angell y Jerome Kassirer, y un exdirector del *BMJ*, Richard Smith, tras abandonar sus cargos, publicaron sendos libros con estos títulos tan reveladores: *The Truth about the Drug Companies: How they deceive us and what to do about it* [La verdad de las empresas farmacéuticas: cómo nos engañan y qué hacer al respecto];<sup>31</sup> *On the Take: How medicine's complicity with big business can endanger your health* [El soborno: la complicidad médica con las grandes empresas puede poner en peligro nuestra salud],<sup>61</sup> y *The Trouble with Medical Journals* [El problema de las revistas médicas].<sup>62</sup>

#### FÁRMACOS SUMAMENTE CAROS

He tratado de entender por qué existen fármacos tan caros comparados con sus efectos y que a su vez se vendan tanto. En Dinamarca, el tratamiento con agentes biológicos para cada paciente puede llegar a tener un coste de 16.000 euros anuales, o lo que es lo mismo, 120 veces

más que un tratamiento con fármacos convencionales.<sup>63</sup> Los agentes biológicos son usados mayoritariamente para tratar la artritis reumatoide, pero un metaanálisis realizado en 2010 demostró que no ofrecen mejores resultados a la hora de retrasar las lesiones articulares que la combinación de dos fármacos modificadores de la artritis reumatoide (FMAR).<sup>64</sup> Por desgracia, este metaanálisis no apareció hasta pasados cuatro meses. EULAR, la Liga Europea contra el Reumatismo, hizo públicas unas nuevas recomendaciones en que se determinaba que debía iniciarse el tratamiento con agentes biológicos sin necesidad de haberse tratado anteriormente con una combinación de FMAR en aquellos enfermos cuya artritis no había experimentado mejoras al ser tratados con un único FMAR.

Estas recomendaciones se basaban en un informe acerca de una porción de los estudios publicados sobre ese aspecto; sin embargo, en cuanto un organismo publica unas recomendaciones nuevas, es extremadamente difícil modificarlas a pesar de que, como en este caso, su modificación supusiera un ahorro de miles de millones de euros anuales para la Unión Europea. Únicamente en Dinamarca, el coste de estos agentes biológicos fue de 130 millones de euros en 2011. Los autores del metaanálisis realizaron, hace poco, otro metaanálisis más sofisticado que confirmó sus resultados (Graudal, comunicación personal).

En 2010, el *BMJ* publicó que la FDA había aprobado una vacuna que no era para *prevenir* el cáncer, sino para tratar el cáncer metastásico de próstata.<sup>65</sup> Su precio era de 93.000 dólares por cada tres dosis, y quién sabe si los médicos, en el caso de que dichas tres dosis no surtieran efecto, no prolongarían el tratamiento. Sin embargo, esta vacuna supone alargar la vida del enfermo sólo cuatro meses.

Dos años más tarde, en Dinamarca se decidió incorporar un fármaco para combatir los melanomas metastásicos que tenía un precio de 100.000 euros por paciente y que prolongaba la vida tres meses y medio.<sup>66</sup> Los oncólogos publicitaron el fármaco afirmando que éste podía curar el 10% de los pacientes,<sup>67</sup> a pesar de que los estudios realizados no justifican de ninguna forma tal afirmación. Un miembro del grupo de trabajo encargado de decidir la financiación de ese fármaco no veía ningún problema en el hecho de recibir pagos de la empresa que lo fabricaba, ni que esto pudiera influir en su decisión.<sup>68</sup> En 2006 salió al mercado otro fármaco, esta vez para el tratamiento del cáncer de cabeza y cuello, cuyo coste era de 110.000 dólares anuales.<sup>69</sup>

Sin embargo, en mi opinión el colmo de la futilidad se lo lleva el **erlotinib**, un fármaco para el tratamiento del cáncer de páncreas. Fue aprobado tanto por la FDA como por la EMA, a pesar de que sólo prolongaba la vida de los pacientes diez días; además, es un fármaco tóxi

co, y cuesta cerca de 500.000 dólares anuales para un año más de vida (diez días de agonía por cada uno de los 36 pacientes).<sup>70</sup>

En el capítulo 20 se exponen más ejemplos de fármacos aún más caros, pero ahora quiero presentar el caso de uno que ni siquiera funcionaba. En algunos países la alfa-i antitripsina intravenosa se receta a los pacientes con enfermedades pulmonares causadas por un déficit congénito de alfa-i antitripsina. Algunos especialistas del pulmón consiguieron presionar a la mayoría del Parlamento danés para que se aprobara el reembolso de este fármaco, lo que suponía un gasto de 116.000 euros anuales por paciente, y que además precisa varios años de tratamiento debido a que el deterioro de la función pulmonar es lento, y muy lento en los enfermos no fumadores. Antes de que se aprobara, se me pidió que analizara los ensayos; en ellos descubrí que no existe ninguna prueba fehaciente de que el fármaco sea eficaz. Redactar este informe me supuso cuatro semanas de trabajo, tras lo cual apareció publicado.<sup>71</sup> Esto hizo que los políticos dieran marcha atrás y decidieran no aprobar el reembolso de la alfa-i antitripsina. Es decir, se consiguió que los contribuyentes daneses se ahorraran un mínimo de 30 millones de euros al año.

Algo va mal cuando se trata de priorizar los problemas: los tratamientos más intensivos y caros se aplican cuando al enfermo le quedan sólo unos pocos días o semanas de vida. Sería mejor que dedicáramos este valioso tiempo a nuestros seres queridos de manera constructiva en lugar de contaminar nuestros cuerpos con productos tóxicos de la quimioterapia en una lucha que ya tenemos perdida.

Pero ideas como ésta cuentan con enemigos acérrimos en ciertos grupos de presión. Después de que algunos médicos relevantes declararan públicamente que se abstendrían de someterse a la quimioterapia para alargar sus vidas en el caso de que padecieran un cáncer mortal,<sup>72</sup> Frede Olesen, presidente de la Sociedad Danesa del Cáncer, criticó esas declaraciones alegando que menoscababan la confianza que los pacientes tenían en sus médicos.<sup>73</sup> Pero eso no era verdad. Lo único que hicieron fue dar un gran consejo a la sociedad. ¿Por qué los pacientes deben tener menos privilegios que los profesionales sanitarios? Hay pocos oncólogos dispuestos a ser tratados con quimioterapia, cuando sus pacientes lo aceptan a cambio de unos beneficios mínimos.<sup>74</sup> Este tipo de tratamiento tan invasivo es aún más inoportuno en el caso de los pacientes de mayor edad. Lo primordial para ellos es conservar su independencia y su dignidad,<sup>75</sup> y no unas cuantas semanas más de vida en condiciones intolerables.

Lo que resulta aún más sorprendente es la actitud conservadora de las asociaciones contra el cáncer, cuando esto no sólo conseguiría mejorar la calidad de vida de los pacientes, sino que además les permitiría vivir más tiempo. Un ensayo aleatorizado realizado en personas recientemente diagnosticadas de metástasis de cáncer de pulmón no microcítico mostró que aquellos pacientes a los que se trató en una fase temprana con cuidados paliativos necesitaron un tratamiento menos agresivo y vivieron tres meses más.<sup>76</sup> Los fármacos pueden matarnos, incluso cuando estamos en los últimos días de nuestra vida.

#### EXCESOS EN LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Para frenar drásticamente el reembolso desmedido de nuevos fármacos y los daños que provocan es necesario que prioricemos el establecimiento de ensayos clínicos independientes. Uno de estos ensayos, el ALLHAT, que se realizó en 2002, demostró el poder de las complejas fuerzas neutralizadoras que existen en el ámbito médico-industrial. Éste fue el mayor ensayo para la hipertensión arterial que se ha realizado,<sup>41</sup> con 33.357 participantes, y tenía como objeto la comparación de cuatro fármacos: la doxazosina (un bloqueador adrenérgico de Pfizer), el amlodipino (un bloqueador del canal del calcio, también de Pfizer), el lisinopril (un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina, conocido por las siglas IECA) y la clortalidona (un diurético). El ensayo del grupo de la doxazosina se interrumpió prematuramente debido a que se hizo evidente que el fármaco era de calidad inferior. Sin embargo, Pfizer empezó una campaña de control de daños muy eficaz y consiguió que al año siguiente las ventas de este fármaco no se vieran afectadas. Cuando se presentó el estudio ALLHAT en un multitudinario congreso en California, Pfizer programó una excursión para ese día e invitó a todos los médicos con el fin de asegurarse de que nadie estuviera presente en la sala cuando se presentaran los resultados.<sup>77</sup>

En un comunicado de prensa, el American College of Cardiology instó a los médicos a dejar de usar la doxazosina, aunque al cabo de unas horas y debido a que Pfizer se puso en contacto con ellos, rectificaron y declararon que debían «reexaminar» su uso.<sup>77</sup> Un consejo bastante desafortunado si tenemos en cuenta que recientemente se había demostrado que el fármaco era de calidad inferior, pero quizá tuvo algo que ver el hecho de que las donaciones de Pfizer a este centro superan el medio millón de dólares anuales. El ensayo ALLHAT demostró que el mejor de los cuatro fármacos estudiados era precisamente el más barato: el diurético. El presidente de la junta directiva de ALLHAT, Curt Furberg, calculó que el uso del bloqueador del canal del calcio y del

IECA, más caros, supondría un sobrecoste presupuestario de entre y 10.000 millones de dólares y ningún beneficio para los pacientes; en algunos casos, incluso, supondría un riesgo mayor. El uso de fármacos de calidad inferior ha causado insuficiencia cardíaca a 40.000 pacientes de Estados Unidos, además de tener que pagar por ellos un precio veinte veces mayor que otros fármacos alternativos.<sup>78</sup>

Obviamente, los resultados provocaron una enorme controversia, y se publicaron infinidad de cartas y artículos cuyos autores no eran otros que los médicos «teóricamente» independientes contratados por la propia farmacéutica.

Un artículo publicado en 2003 habla del otro fármaco del ensayo ALLHAT de Pfizer, el amlodipino: el fármaco para la hipertensión arterial más vendido en Noruega, a pesar de que su precio era diez veces superior al de un diurético y de que no existían pruebas de que tuviera un efecto preventivo en las enfermedades cardíacas.<sup>79</sup> Si los médicos hubieran recetado diuréticos en lugar de este fármaco, en Alemania, el Reino Unido y Estados Unidos se hubieran ahorrado 750 millones de dólares anuales.<sup>80</sup> En 1996 el amlodipino fue el fármaco más anunciado en el *New England Journal of Medicine*, mientras que no apareció ni un solo anuncio de diuréticos.<sup>32</sup> Huelga decir que el ensayo ALLHAT no fue publicado en esta revista, sino en *JAMA*.

En 2009 se publicó un artículo en el que se revelaba que la diferencia de precios entre el IECA más barato y el más caro era de un factor 30, y que si se hubiera usado el más barato Dinamarca se habría ahorrado 40 millones de euros anuales.<sup>81</sup> La solución al problema parece evidente, ¿verdad? Pues no es así. El presidente de la Sociedad Danesa para la Hipertensión Arterial, Hans Ibsen, declaró que debía tenerse mucho cuidado a la hora de cambiar los fármacos a los pacientes con la presión arterial controlada, a pesar de que otro especialista en hipertensión arterial, Ib Abildgaard Jacobsen, dijo que había cambiado los fármacos a sus pacientes sin ningún tipo de problema. ¿Adivinan a cuál de los dos médicos pagaba la industria farmacéutica? ¡Esta respuesta sí que resulta evidente!

Un año más tarde tuvimos la oportunidad de hablar con Ibsen de este tema. En un principio apoyó el uso de losartán, el primer antagonista del receptor de la angiotensina II, de la farmacéutica Merck, una de las empresas benefactoras de Ibsen.<sup>82</sup> En cuanto salieron otros fármacos similares, Ibsen los recomendaba en lugar del losartán, a pesar de que fueran entre diez y veinte veces más caros, argumentando que si no se recetaban los fármacos caros, se acabaría la investigación sobre hipertensión arterial en Dinamarca. La directora médica de Novartis (otra de las farmacéuticas que pagaban a Ibsen) también creía esto, y declaró

que si Novartis realizaba investigaciones para introducir sus productos en el mercado era porque querían que se usaran, y que si las ventas no eran buenas el futuro de la investigación danesa sería incierto. En esta ocasión Novartis —que producía uno de los nuevos antagonistas del receptor de la angiotensina II más caros del mercado— fue bastante directa y no ocultó el hecho de que sus investigaciones eran puro marketing. Hablando de estas sorprendentes revelaciones con un amigo que también es miembro de Doctors Without Sponsors, me comentó que cuando el objeto de la investigación no era otro que el de convencer a los médicos que tenían que usar fármacos demasiado caros, más valía que se realizara en cualquier otra parte.<sup>82</sup> Y es que podríamos habernos ahorrado 67 millones de euros anuales si los médicos usaran losartán,<sup>83</sup> una cantidad escandalosamente alta para un país tan pequeño como Dinamarca.

Me pareció que valía la pena contar esta anécdota porque es la única que me viene a la cabeza cuando busco casos en que alguien haya sido tan claro acerca de sus sospechosas intenciones. En cierta ocasión Ibsen me atacó en nuestra revista médica diciendo que yo debería tener un enfoque más positivo en lo que se refiere a la industria farmacéutica, y que sería bueno que reconociera el valioso trabajo que realizan los investigadores honestos en colaboración con las empresas farmacéuticas honestas. Le respondí con una pregunta: ¿a qué se refería exactamente con empresas farmacéuticas honestas? Le recordé también que él había colaborado con Merck, Pfizer, AstraZeneca y Novartis, todas ellas sancionadas con multas millonarias, debido a las fechorías llevadas a cabo por Pfizer y Merck y que acabaron con las vidas de decenas de miles de personas.<sup>84</sup> Puesto que estos pacientes murieron por complicaciones cardiovasculares, algo que los expertos en hipertensión arterial tratan de evitar, cabía esperar que el propio Ibsen se hubiera negado a colaborar con dichas farmacéuticas para siempre, en vez de calificarlas de empresas honestas. Los médicos tienen una capacidad de negación fascinante, algo que no abunda en los cónyuges y en los familiares de los que han fallecido por tomar un fármaco que no necesitaban.

#### LAS ASOCIACIONES DE ENFERMOS

No podía cerrar el capítulo dedicado a la venta agresiva sin hablar de las asociaciones de enfermos. Estas asociaciones a menudo están subvencionadas por las grandes farmacéuticas, y con frecuencia repiten sus mismos discursos. En 2006 apareció una campaña contra el cáncer a nivel europeo, llamada «Cancer United», que fue presentada como una plataforma pionera para que médicos, enfermeros y pacientes colaboraran con el fin de lograr un acceso igualitario al tratamiento contra el cáncer

en toda la Unión Europea.<sup>85</sup> Esta asociación estaba financiada enteramente por Roche, el mayor *camello* farmacéutico del mundo (véase el capítulo 3) y el principal fabricante de fármacos contra el cáncer, cuyos productos son en ocasiones abusivamente caros; es el caso del Herceptin, para el cáncer de mama, o del Avastin, para el cáncer de colon. La empresa de relaciones públicas de Roche fue la encargada de crear la campaña en la que se basó Roche. El informe del estudio fue escrito por Nils Wilking, del Instituto Karolinska de Estocolmo, y Bengt Jonsson, de la Escuela de Negocios de Estocolmo. A pesar de la gran atención que acaparó, estaba plagado de fallos, ya que no había datos que apoyaran sus conclusiones.<sup>86</sup> En ellas se podía leer: «Se ha demostrado que los tratamientos con nuevos fármacos benefician a los enfermos de cáncer, y por lo tanto deberían estar disponibles cuanto antes mejor. Cualquier retraso o dificultad para acceder a estos fármacos contra el cáncer tiene un impacto real en la supervivencia del enfermo».

Exactamente la misma palabrería de la farmacéutica. El material promocional decía que la campaña pretendía recoger un millón de firmas para conseguir que la Comisión Europea planteara una estrategia global para todos los países de la Unión Europea. La presidenta de la Coalición Europea de Enfermos de Cáncer descubrió de pura casualidad que había sido incluida como miembro del comité ejecutivo de la campaña sin su consentimiento, tras lo cual tanto ella como los miembros del Parlamento Europeo se retiraron del comité. El presidente del comité ejecutivo, el profesor John Smyth, que ya había sido acusado de mala praxis editorial cuando era editor del *European Journal of Cancer* en relación con uno de nuestros estudios acerca del cribado mamográfico,<sup>87</sup> redactó el prólogo del informe de Karolinska diciendo que la campaña era idea suya y expresando su deseo de que se dejara de ver a la industria farmacéutica como un enemigo.

#### NOVO SEVEN PARA LOS SOLDADOS HERIDOS

Novo Nordisk se avino a pagar 25 millones de dólares en 2011 para que se retirara la denuncia por responsabilidad civil presentada a raíz de la promoción ilegal de su fármaco para la hemofilia, el NovoSeven.<sup>88</sup> La hemofilia es una enfermedad rara, pero la farmacéutica decidió hacer publicidad del fármaco (que contiene factor VII de coagulación) a los profesionales sanitarios de manera ilegal afirmando que era un agente coagulante para pacientes con traumatismos y dolencias similares, lo que provocó que se presentaran solicitudes falsas a los programas sanitarios gubernamentales que éstos no podían reembolsar. Este caso contaba, además, con una demanda presentada por un trabajador de la empresa y

la firma de un Acuerdo de Integridad Corporativa con el Departamento de Sanidad y Servicios Sociales de Estados Unidos.

La acción judicial presentada por el Departamento de Justicia estadounidense alegaba que Novo pagó a médicos influyentes del ejército de Estados Unidos para que hicieran publicidad de NovoSeven y que entregó incentivos ilegales a los investigadores.<sup>89</sup> La empresa participó en un plan fraudulento de sobornos y promoción de usos no aprobados del fármaco con el fin de aumentar sus ventas, que se triplicaron en cinco años, hasta los 750 millones de dólares en 2004, que se convirtieron en más de 1.000 millones en 2007. Entre las contrapartidas había compromisos para dar conferencias, ofertas para ocupar cargos en comités y becas de investigación ilimitadas para los empleados del US Army Institute of Surgical Research, el Instituto Militar Estadounidense de Investigación Quirúrgica.

En 2005 se publicó un ensayo tremendamente manipulado de 301 pacientes con traumatismos hemorrágicos en una desconocida revista que en apariencia demostraba la eficacia de NovoSeven.<sup>90</sup> Si hubiera sido cierto, habría supuesto una fantástica noticia y hubiera aparecido en el *New England Journal of Medicine* o en *The Lancet*, y se hubieran vendido multitud de ejemplares. El resumen era ciertamente engañoso y hablaba de dos ensayos, a pesar de que sólo existía uno. También había muchos errores en el análisis de datos, ya que se usaron nuevos resultados que no aparecían en el protocolo, además de un número de corte arbitrario para las transfusiones. Aún más, en el análisis se excluyó a los pacientes que murieron durante las primeras 48 horas tras su administración. Esta alteración de los datos estaba hecha con tan poca delicadeza que era bastante fácil darse cuenta de que el ensayo, simplemente, no demostraba ningún efecto beneficioso.

Dicho ensayo fue financiado por Novo, y entre sus autores había un empleado de Novo y cuatro médicos que colaboraban con la farmacéutica; los expertos machacaron el ensayo, incluyendo la revista en la que salió publicado, que habló de «lavado de información»;<sup>91</sup> no obstante, el director de investigación de Novo, Mads Krogsgaard Thomsen, mantuvo el discurso de que fueron los médicos quienes defendieron las conclusiones positivas y que la farmacéutica había tenido una participación muy limitada en el artículo.<sup>92</sup> Algo difícil de creer, más aún cuando el estadístico también trabajaba para Novo. Uno de los

médicos de mi hospital tuvo acceso al protocolo, gracias a lo cual pudo comprobar que había sido manipulado. Hubo quien se tragó esta farsa, así que Novo decidió iniciar otro ensayo más, en el cual mi hospital decidió no participar. Con el primero nos bastó.

Cinco médicos de la FDA informaron en 2006 de que se habían producido 185 incidentes trombóticos relacionados con el NovoSeven.<sup>89</sup> En abril de 2011, las conclusiones de dos grandes ensayos probaron que no existían pruebas para afirmar que el fármaco prolongara la vida de los enfermos en ninguno de los usos no aprobados para el fármaco. En algunos estudios acerca de los infartos de miocardio y cirugía cardíaca, NovoSeven aumentaba el riesgo de presentar accidentes cerebrovasculares e infarto de miocardio.

Lo que más irritó a Sidney Wolfe, de Public Citizen, fue que Novo había forzado a los médicos a recomendar el NovoSeven para usos no aprobados durante años, para más tarde publicar un aviso en el que se decía que el fármaco podía provocar trombos potencialmente letales si los pacientes que lo tomaban no eran hemofílicos. Entre 2005 y 2007 Novo promocionó el NovoSeven para los soldados mediante conferencias y seminarios con títulos como «¡Corte la hemorragia! Control de la hemorragia para el tratamiento de soldados con traumatismos», «Mejora del control de daños en Iraq» o «Efecto de los productos antihemorrágicos para las heridas de combate».<sup>93</sup> La farmacéutica sólo tuvo que hacer frente a una multa ínfima, y ningún responsable acabó en prisión.

Novo negó haber actuado mal,<sup>89</sup> y en 2008 el señor Krogsgaard Thomsen, en una entrevista para una radio danesa, dijo que los expertos sabían que el fármaco era eficaz, aunque esto no se hubiera demostrado científicamente, y que eso era explicación suficiente para el uso tan extensivo que tenía.<sup>94</sup> Palabras ciertamente interesantes, viniendo del director de investigación de una empresa que se enriqueció con la nada. El mismo discurso que el de los defensores de la medicina alternativa.

## LA IMPOTENTE REGULACIÓN FARMACÉUTICA

Si los estadounidenses supieran algunas de las cosas que ocurrieron en la FDA, nunca tomarían otra cosa que aspirina.

LEN LUTWALK, científico de la FDA<sup>1</sup>

No hay medicamentos seguros. La industria farmacéutica ha llegado a controlarse más o menos a sí misma; la clase política ha debilitado las exigencias de regulación de manera progresiva, debido a que su interés se centra más en el dinero que en la seguridad de los pacientes; existen conflictos de intereses dentro de las agencias del medicamento; todo el sistema se basa en la confianza, aunque sabemos que la industria nos miente. Así, cuando surge un problema, las agencias del medicamento se limitan a poner parches provisionales para salir del paso, a pesar de saber que no van a durar demasiado.

Siento un gran respeto por la labor que llevan a cabo los muchos científicos rigurosos que trabajan en las agencias del medicamento; a lo largo de su historia han logrado evitar que un gran número de fármacos peligrosos e inútiles fueran aprobados, además de retirar algunos que ya estaban en el mercado. Sin embargo, forman parte de un sistema que tiene fallos generalizados, y en el que se otorga el beneficio de la duda a las farmacéuticas y no a los pacientes.

Una buena analogía que me sirve para explicar esto es la de los automóviles: mi viejo coche, que ya tiene quince años, debe someterse a una revisión mecánica cada dos años. Si en una de esas ocasiones apareciera en el taller sin mi coche pero con un fajo de documentos de dos palmos de grosor y le explicara al mecánico que no tiene que inspeccionar mi coche sino la enorme pila de documentos porque en ellos se detallan minuciosamente los resultados de mis revisiones del coche, me tomarían por un lunático.

Entonces ¿por qué consideramos normal que sea precisamente esto lo que hace la industria farmacéutica? La información clínica de tres fármacos puede llegar a ocupar hasta 70 metros de carpetas (véase el siguiente capítulo). Por lo tanto, en los 10 metros de documentos para mi coche podría haber incluido que hay un problema con los frenos y el mecánico no lo habría visto. Pues esto es lo mismo que ocurre con las empresas farmacéuticas: los casos que han llegado a los tribunales han demostrado que pueden esconder información acerca de los graves perjuicios que pueden causar sus fármacos en las montañas de papeles que presentan a las agencias del medicamento, y que éstas nunca den con dicha información. La diferencia entre ambos ejemplos es muy sencilla: en el caso del coche, si los frenos fallan puedo tener un accidente y morir yo y quizás algunas personas más; si una gran empresa farmacéutica oculta los daños mortales que causan sus fármacos, esto puede acabar con la vida de decenas de miles de personas. Por lo tanto, deberíamos ser mucho más cuidadosos con los fármacos que con los automóviles. Pero no lo somos.

¿Cuál es el sentido de crear un sistema en el que las empresas son sus propios jueces? Está claro que es un sinsentido. El análisis de los fármacos debería ser una iniciativa pública, pero no lo es debido a que el dinero de las farmacéuticas está en todas partes. Incluso las agencias del medicamento cobran de la industria, por lo que compiten entre ellas para ser las más abiertas.

Otro problema fundamental aparece a la hora de valorar si un fármaco es demasiado peligroso teniendo en cuenta sus beneficios. Y esto no es una cuestión científica. ¿Qué debemos hacer con un fármaco que mata a relativamente pocas personas pero que mejora las condiciones de vida de muchas otras? No existe un patrón fijo para ese tipo de valoraciones, y los reguladores no son mucho mejores que el resto a la hora de decidir dónde deben trazar la línea. Lo malo es que los reguladores no suelen consultar estas dudas con la sociedad, sino con quienes tienen claros intereses en el asunto: miembros de las farmacéuticas que fabrican el fármaco, o especialistas que tienen conflictos de intereses económicos en relación con los productos que se están evaluando. De hecho, algunos reguladores tienen conflictos de intereses, pero incluso los que no los tienen saben que una decisión favorable tendría como recompensa una oferta para un puesto de responsabilidad muy bien pagado en esa farmacéutica.

#### LOS CONFLICTOS DE INTERESES DE LAS AGENCIAS DEL MEDICAMENTO

Existe un generalizado problema de conflictos de intereses económicos en la regulación de los fármacos;<sup>1,2</sup> de hecho, es habitual que los reguladores

alternen sus puestos en agencias del medicamento con otros en empresas farmacéuticas, el conocido «fenómeno de la puerta giratoria». El comisionado de la FDA Lester Crawford dejó la agencia a raíz del escándalo Vioxx (véase el capítulo 13).<sup>3</sup> Crawford autorizó la aprobación del Vioxx, un fármaco de Merck, y tras renunciar a su cargo se convirtió en consejero ejecutivo de la empresa de relaciones públicas de Merck, Policy Directions Inc.<sup>4</sup> Al cabo de un tiempo fue multado con dólares por afirmar que había vendido acciones a empresas reguladas por la FDA mientras aún eran suyas.<sup>5</sup> Entre esas empresas estaba Pepsico, que produce refrescos y comida basura que contribuyen a la obesidad; todo esto mientras Crawford era el presidente del grupo de trabajo contra la obesidad de la FDA.<sup>6</sup>

En Dinamarca también levantó ampollas el caso de un regulador farmacéutico que fue contratado para un cargo ejecutivo de la farmacéutica Nycomed después de que las pastillas adelgazantes Letigen (que significa «otra vez delgado») salieran al mercado tras su aprobación. Letigen era un producto malo, ya que contenía efedrina, y fue retirado del mercado debido a los daños cardiovasculares que provocaba.

Los miembros de los comités asesores de las agencias del medicamento también contribuyen a esta corrupción de la integridad científica. De hecho, algunos de ellos trabajan en ambos lados y chantajejan a las farmacéuticas exigiendo sueldos desorbitados que éstas tienen que aceptar, ya que de ellos depende la aprobación de sus fármacos.<sup>1</sup> Evidentemente, los que cobran de las farmacéuticas para proclamar sus discursos en las reuniones de estos comités no pueden de ninguna forma defender los intereses de sus pacientes, por lo que su papel como «expertos independientes» se desvanece.

Las agencias del medicamento no cumplen con las leyes acerca de la imparcialidad en la Administración pública, a pesar de lo sencillo que resultaría. En Dinamarca, por ejemplo, no se permite que un experto actúe como asesor en aquellos temas en los que tenga conflictos de intereses que puedan influir en sus opiniones. Hace unos años hubo un gran alboroto en la prensa danesa cuando nuestra agencia del medicamento contrató a la psiquiatra Bente Glenthoj para que formara parte de su comité de registro. Este comité se encarga, además de asesorar, de tomar decisiones para la aprobación de nuevos fármacos.<sup>7</sup> A pesar de tener infinidad de conflictos de intereses en relación con las empresas farmacéuticas, parecía no ver dónde estaba el problema. Ésta es la conclusión a la que llegan absolutamente todas las personas que tienen conflictos de intereses económicos: ¿Problemas? ¿Qué problemas?

La agencia de medicamentos se defendió alegando que era imposible obtener asesoramiento experto de profesionales sin conflictos de

intereses. Un argumento difícil de creer. En el año 2011 había 1.201 psiquiatras registrados en Dinamarca, y sólo 92 de ellos (el 8%) tenían permiso para trabajar para una farmacéutica. Y a pesar de eso, la agencia del medicamento quería hacernos creer que ninguno de los 1.109 psiquiatras restantes estaba cualificado para el puesto. No obstante, el Ministerio de Sanidad decidió hacer una excepción legislativa y determinó que Bente Glenthoj no participaría en los asuntos en que pudieran surgir dudas acerca de su imparcialidad. Un momento. ¡Rebobinemos! Si no podía participar en los casos en que era experta, es decir, en los casos relacionados con la psiquiatría, ¿qué motivo había para que siguiera trabajando en la agencia? Por supuesto, la cosa quedó ahí. Ya se había puesto un parche provisional al problema.

El caso que acabo de explicar es típico. Lo que deberían hacer las agencias del medicamento de todo el mundo es no contratar expertos con conflictos de intereses, y sin embargo lo que hacen es obligarles a declarar cuáles son esos conflictos de intereses. Ya me perdonarán la comparación, pero creo que es adecuada para el caso: ¿qué confianza les despertaría que la policía contara de manera habitual con delincuentes para sus investigaciones, después de que los delincuentes declararan que tienen conflictos de intereses y que desean que los casos no se resuelvan nunca, ya que los culpables son amigos suyos?

Los científicos que trabajan en las agencias del medicamento no se enfrentan únicamente a una industria muy poderosa, sino también a sus superiores y a los comités asesores, que tienen a menudo influencias reales a la hora de tomar decisiones. Sus superiores con frecuencia hacen la vista gorda, pues cuentan con sus honorarios y con la aquiescencia de los políticos, y porque las dudas acerca de la seguridad de un fármaco siempre conllevan serios problemas. En consecuencia, se ha creado una cultura en la que muchas de las decisiones que se toman no serían apoyadas por la sociedad si ésta tuviera poder para decidirlo.

Esto se llama captura del regulador. Los reguladores trabajan de manera tan estrecha con las empresas que deben controlar, que es inevitable que se creen amistades y que acaben teniendo más en cuenta los problemas y los argumentos de la industria farmacéutica que los de los pacientes anónimos. La industria farmacéutica ya no está regula

da de manera eficaz, y las agencias se dejan enredar en negociaciones extensas y amigables con las empresas en lugar de remediar los casos de peligro sanitario.<sup>1\*3</sup> Por eso el sistema de la FDA ha sido descrito como el de la intimidación y el miedo, y como excesivamente servicial con la industria.<sup>1\*2\*8\*12</sup> Se considera a la sociedad como una masa enfurecida e irracional a la cual se debe proteger de cualquier comentario sobre la peligrosidad de los productos que consume.<sup>8</sup> Sin embargo, resulta curioso que los ciudadanos participen en determinadas actividades y consultas (como en cuestiones de urbanismo) de manera totalmente democrática, pero se les oculta todo lo que pasa en las agencias del medicamento porque se les presuponen conocimientos y criterio nulos.

En 2006, el Instituto de Medicina hizo público un informe crítico en el que se proponían cambios radicales,<sup>13</sup> pero la FDA respondió a ello de manera inadecuada, demostrando así una falta casi total de comprensión de la magnitud del problema y de los cambios necesarios para articular un buen sistema de seguridad.<sup>14</sup> Cuando los científicos de la FDA encuentran indicios de daños graves, a menudo sus superiores les intimidan y les desautorizan, hasta el punto de prohibirles presentar sus resultados acerca de los daños mortales de los fármacos en las reuniones de la junta de asesores, o directamente se les asigna otro proyecto.<sup>1\*8\*10\*15</sup> Pero la cosa no acaba ahí. Tal como he explicado en el capítulo 3, la FDA ha aceptado estudios de seguridad a sabiendas de que eran falsos,<sup>12</sup> o incluso cuando los datos mostraban sin lugar a dudas que el fármaco no era seguro.<sup>16</sup>

Si echamos un vistazo a lo que ocurre una vez que el fármaco ha sido aprobado, tampoco eso nos genera precisamente una confianza ciega en las agencias. Éstas son muy lentas a la hora de reaccionar ante los informes de daños mortales de los fármacos (si es que reaccionan, claro está).<sup>1\*9\*12\*15\*17\*19</sup> Una de las razones por las que ocurre esto es porque, desgraciadamente, la regulación farmacéutica no se basa en el principio de precaución sino en el de permisión, de manera que se otorga el beneficio de la duda de forma sistemática a la industria farmacéutica en lugar de a los pacientes. En el caso de Vioxx, por ejemplo, la FDA lo aprobó porque no había la certeza absoluta de que incrementara el riesgo de producir enfermedades cardiovasculares,<sup>9</sup> a pesar de que era lo previsible según el modo en el que actúa el fármaco (véase el capítulo 13). Otra de las razones es que la FDA trata siempre de salvar su pellejo, pues cuando se añaden unas advertencias acerca de un fármaco, o cuando es retirado del mercado, da la impresión de que la agencia del medicamento cometió un error al aprobar su comercialización.<sup>20</sup>

Es altamente preocupante que, según una encuesta, «el 70% de los científicos de la FDA no creen que los productos aprobados por ella sean seguros».<sup>9\*21</sup> También se descubrió que el 66% no confían demasiado en el

sistema de farmacovigilancia de los fármacos comercializados.<sup>22</sup> La opinión de los ciudadanos es muy parecida: en una encuesta, el 78% de los participantes indicó que les preocupaba que la FDA no hiciera claramente públicos los problemas de seguridad.<sup>23</sup>

Lo cierto es que estos temores y esta falta de confianza son fundados: al menos el 51% de los fármacos se ven sometidos a modificaciones en el prospecto debido a problemas de seguridad graves descubiertos tras su comercialización; el 20% de los fármacos muestran cambios en los recuadros negros de advertencia, y más del 5 % son directamente retirados del mercado.<sup>24,26</sup>

Como siempre, la realidad es mucho peor. Los estudios posteriores a la comercialización de un fármaco son habitualmente de escasa calidad, y los informes de daños esporádicos son un método poco adecuado para detectar daños aún más graves. No hay duda, por lo tanto, de que muchos de los fármacos son peligrosos. El problema, sin embargo, es que no sabemos cuáles son. David Graham, director adjunto de la Oficina de Seguridad Farmacéutica de la FDA durante más de cuarenta años, ilustró la impotencia reguladora con una mordacidad punzante:<sup>9</sup>

La forma en que la FDA aborda la seguridad de los fármacos es prácticamente ignorando el asunto. Cree que no hay riesgo que no pueda controlarse por medio de estudios posteriores a la comercialización [...]. El caso de los antidepresivos y las tendencias suicidas es el ejemplo perfecto. ¿Cómo controla estos problemas la FDA? Con cambios en el etiquetaje. La FDA sabe perfectamente que un cambio en el prospecto no modifica el comportamiento de los médicos a la hora de usar o recetar fármacos, y sin embargo la FDA actúa como si estuviera realizando un gran bien a la sociedad [...]. En lugar de asegurarse al 95% de que un fármaco es seguro, dicen: «No estamos al 95% seguros de que el fármaco pueda acabar con su vida, por lo que asumimos que no lo hará». Y después lo aprueban para su comercialización. No es tan complicado: si realmente quisiéramos fármacos seguros, mañana mismo tendríamos el problema solucionado. Es verdaderamente sencillo diseñar los estudios necesarios para eso; el problema es que a la FDA no le interesa hacerlo.

Los que trabajan en grandes despachos con mesas de roble toman decisiones que no son viables en el mundo real, y lo saben. En el capítulo 21 abordaré este tema con más detalle.

#### LA CORRUPCIÓN EN LAS AGENCIAS ESTATALES DEL MEDICAMENTO

Debe resultar muy tentador para las empresas farmacéuticas eso de sobornar a los funcionarios de las agencias del medicamento, porque el dinero que está en juego en estos casos es muchísimo. La aprobación de

un fármaco puede determinar la supervivencia de una farmacéutica en términos económicos. Recientemente se dio un caso que ilustra esto a la perfección, y en primer lugar quiero dejar claro que no estoy sugiriendo que se tratara de acciones reprobables: simplemente me limito a explicar lo que ocurrió. En 2012, la farmacéutica danesa Lundbeck y su asociada japonesa Takeda presentaron una solicitud para la aprobación en Estados Unidos de la vortioxetina, un ISRS.<sup>27</sup> Hasta aquí todo normal, pues ya existen muchos otros antidepresivos en el mercado. Pero para Lundbeck su aprobación era crucial, ya que su fármaco más vendido, el escitalopram, estaba a punto de quedarse sin patente. Un portavoz de la farmacéutica afirmó que ésta recibiría 43 millones de dólares de Takeda si la FDA aprobaba el fármaco.

Sabemos muy poco acerca de la corrupción en las agencias del medicamento, pero algunas de las cosas que explico en este libro son difíciles de entender sin dinero de por medio, como por ejemplo en concepto de futura recompensa en forma de una muy buena oferta de trabajo en la industria, o de ofrecimiento de acciones de la empresa. He aquí un ejemplo:<sup>28</sup> en 2006, la FDA introdujo una nueva normativa de etiquetaje. Sin embargo, cuando pasaron los cinco años para presentar comentarios, y de una manera totalmente discreta, la agencia añadió una nueva sección que impedía a los enfermos presentar cualquier tipo de demanda de responsabilidad legal contra las farmacéuticas en caso de sufrir daños por sus fármacos.

La FDA declaró que todos los etiquetajes que aprobó, «fueran en el formato antiguo o en el nuevo [...] se anticipan a las decisiones de un tribunal acerca de los requerimientos necesarios para evitar demandas de responsabilidad legal de los productos». Esta inmunidad se aplicaría incluso en los casos en que la farmacéutica no advirtiera adecuadamente a los médicos o a los pacientes acerca de los riesgos conocidos del fármaco, a menos que los pacientes pudieran demostrar que la farmacéutica cometiera un fraude intencionado. Esto es lo realmente escandaloso: no sólo debe haber fraude, sino que además debe demostrarse que es intencionado. ¿Cómo puede saber un enfermo lo que pasa por la cabeza de un directivo de una farmacéutica? ¿Y cómo puede además demostrarlo? Estas son las dos preguntas que me hago.

Los datos pueden estar en poder de la farmacéutica, pero eso no demuestra que no analizarlos y alertar a la sociedad de los peligros que conllevan sea fraude. Evidentemente, muchos políticos rebatieron esta cláusula, así como el hecho de que no se pudiera debatir el asunto antes de que se aprobaran definitivamente las regulaciones. Durante años la industria farmacéutica ha tratado de conseguir que la legislación la protegiera de los pleitos, pero el Congreso se negó a ello en repetidas

ocasiones. De golpe, y sin previo aviso, esto cambió: la propia agencia que teóricamente tenía como principal objetivo actuar a favor de los intereses públicos de la sociedad estadounidense aceptó las demandas de la industria. Y todo ocurrió de manera absolutamente discreta, o mejor dicho secreta, cuando el período de comentarios y enmiendas ya había concluido. ¿Qué nombre tiene esto, si no es el de corrupción?

Nueve científicos escribieron en 2009 una carta al presidente Obama denunciando el alto grado de corrupción que existía en las altas esferas de la FDA, incluyendo a varios comisionados.<sup>429</sup> Su frustración e indignación era evidente, y ofrecieron muchos ejemplos que probaban esa corrupción, que describieron como sistemática e ilegal. También apuntaron que se había creado un clima en el que los empleados honestos temían a los empleados deshonestos, y que los directivos habían eliminado o modificado descubrimientos científicos y tecnológicos, así como sus conclusiones, y que habían abusado de su poder y de su autoridad para tomar represalias contra quien denunciara estos hechos.

En 2012 se reveló que la dirección de la FDA había instalado software espía en los ordenadores de cinco de los científicos que habían denunciado los problemas de seguridad a la propia FDA y, tras ver que no se hacía nada, informaron de ello al Gobierno.<sup>30</sup> Este hecho salió a la luz porque miles de documentos confidenciales de sus ordenadores aparecieron en una web pública, supuestamente por error de un trabajador independiente encargado de la documentación que trabajaba para la propia FDA. De hecho, la publicación de estos documentos fue descubierta por uno de los científicos despedidos por la FDA mientras buscaba en Google la publicidad negativa que existía de él y que podía afectarle a la hora de buscar un nuevo puesto de trabajo.

Durante ese año aparecieron más documentos. Otro excientífico de la FDA, Ronald Kavanagh, dijo lo siguiente acerca de los delitos y los métodos mañosos de la agencia:<sup>31</sup>

Durante mi etapa en la FDA se prohibía a los revisores farmacéuticos que cuestionaran el papel de las empresas farmacéuticas, y se nos decía que nuestra única tarea era aprobar los fármacos [...]. Si hacíamos preguntas que pudieran retrasar o impedir la aprobación de un fármaco

—algo que entraba dentro de nuestras responsabilidades como revisores—, nuestros superiores podían regañarnos, trasladarnos a otro proyecto, hablar de nosotros en reuniones secretas, y cosas mucho peores. Obviamente, en un clima de trabajo como éste los empleados acababan autocensurándose [...]. Los estudios con personas eran muy cortos, y el número de participantes era demasiado reducido como para identificar correctamente los posibles peligros graves. Por eso cada caso debía

manejarse con mucha delicadeza [...]. A menudo me encontraba casos en que una farmacéutica presentaba ciertos datos en un lugar, el resto en otro, y la información acerca de la seguridad del fármaco en otro distinto, de manera que me resultaba imposible agruparla; de esta forma se evitaba que en una de las reuniones demostrara que la seguridad de un fármaco era insuficiente. Si los revisores decimos cosas que resultan desagradables para las empresas farmacéuticas, éstas presentarán quejas sobre nuestro trabajo, o incluso hablarán directamente con los directivos para que nos despidan, o para que invaliden nuestros resultados. En cierta ocasión, una empresa llegó a decirme que se iban a poner en contacto con un alto cargo de la FDA para conseguir que uno de los requisitos que debían presentar fuera eliminado, algo que, ante mi perplejidad, vi que consiguieron. En otra ocasión, una empresa declaró sin ambigüedades en una reunión que habían «pagado para conseguir la aprobación» [...]. A veces se nos instruía para que leyéramos únicamente el resumen de 100 o 150 páginas y que aceptáramos la solicitud de aprobación de la empresa sin analizar los datos. Unos datos que, como pude comprobar en diversas ocasiones, contradecían totalmente lo que se afirmaba en el resumen. Hubo casos en que se me ordenó que no revisara ciertos apartados de la solicitud, que evidentemente es donde se encontraba la información sobre la seguridad del fármaco [...]. La respuesta de la FDA a los riesgos más previsibles era la negación, y no hacer nada más hasta que existieran pruebas irrefutables una vez el fármaco estaba ya a la venta; entonces, simplemente, se añadía una advertencia anodina en la caja del producto [...]. Cada vez que algún revisor alertaba de algún problema de seguridad, la frase que más se repetía por parte de nuestros superiores era: «Pues no veo ningún cadáver en la calle». Lo que yo entendía como una manera de decir que hasta que los medios de comunicación no sacaran a la luz el tema, nadie haría nada. Más tarde me enteré de que la FDA tenía documentos internos con las mismas conclusiones que saqué yo, pero que se habían ocultado al comité asesor [...]. Cuando la dirección de la FDA supo que había presentado mis quejas acerca de los problemas de seguridad de los fármacos ante el Congreso de Estados Unidos, un buen día descubrí que alguien se había colado en mi despacho y había entrado en mi ordenador. Cuando lo encendí, vi que el cursor hacía movimientos raros [...]. Las amenazas, no obstante, pueden

llegar a ser peores que la cárcel. Un directivo llegó a amenazar a mis dos hijos —que entonces tenían cuatro y siete años—, y en una importante reunión con el personal se refirieron a mí como «el saboteador». Teniendo en cuenta otros hechos que pasaron, y otras cosas que se dijeron, temí que alguien me matara por haber hablado con el Congreso y con los investigadores criminalistas [...]. Tenía pruebas que demostraban un intercambio de información confidencial con una empresa farmacéutica que reflejaba un conocimiento que sólo los directivos de la FDA podían tener. También tengo pruebas documentales sobre falsificación de documentos, fraude, perjurio y asociación delictiva (incluyendo acoso y represalias a los testigos) [...]. Con la actual Ley de Tarifas para usuarios de fármacos con receta [en la que las empresas farmacéuticas pagan por expedir revisiones] hoy en día la talidomida no podría ser retirada.

Hace ya casi cincuenta años, Henry Welch, por aquel entonces director de la división de antibióticos de la FDA, recaudó más de 250.000 dólares en honorarios privados de las farmacéuticas a la vez que daba fe de la eficacia y la seguridad de sus antibióticos.<sup>32</sup> Welch también publicó una revista y repartió artículos entre las farmacéuticas declarando que pensaba aplicar los cambios que éstas habían solicitado si encargaban separatas de su revista e incrementaban el precio que pagaban por sus anuncios en ella.<sup>33</sup> Existen otros casos de directivos de la FDA que han sido sobornados a cambio de la aprobación de ciertos fármacos, casos en los que se ha entregado información confidencial de los archivos de empresas de la competencia a la FDA, así como condenas de prisión, tanto para altos cargos de la FDA como para empleados de las farmacéuticas.<sup>34</sup>

Durante la época en que estuve en la industria farmacéutica tuve un compañero de trabajo que me contó que la empresa para la que antes trabajaba contrató en una ocasión a una farmacóloga clínica pagándole el equivalente a su sueldo anual para revisar la solicitud de registro antes de que la presentaran a la agencia del medicamento. Un sueldo nada desdeñable para unos pocos días de trabajo, desde luego. Además, las posibilidades de que ese médico hiciera público ese contrato eran mínimas, ya que más adelante trabajó para la agencia del medicamento como encargada de evaluar precisamente esa misma solicitud de aprobación.

Duilio Poggiolini, director general del departamento farmacéutico del Ministerio de Sanidad de Italia, fue detenido en 1993 debido a los varios cargos por falsificación y soborno en favor de la aprobación de diversos fármacos inútiles.<sup>35</sup> El escándalo salpicaba directamente al Ministerio de Sanidad, desde donde se decidían los sobornos de las em

presas farmacéuticas para aprobar sus fármacos y fijar un precio favorable para ellas.<sup>36</sup> La red de corrupción se extendía también entre varios académicos, que recibían parte del soborno a cambio de buena publicidad de los fármacos, algunos de los cuales eran muy peligrosos y se vendían a precios desorbitados. Se calcula que con sólo retirar cinco de esos fármacos del mercado Italia se habría ahorrado unos 3.000 millones de dólares durante ese año. Poggiolini acabó en prisión, mientras que el ministro de Sanidad salió indemne debido a su condición de aforado. En 2012 Poggiolini fue multado con 5 millones de dólares, una cantidad ridícula si se tiene en cuenta que en un primer momento se le había acusado de haber ganado 180 millones a lo largo de treinta años.<sup>37</sup> Por lo visto, en la sanidad los delitos son rentables.

En 2008 Pasqualino Rossi, entonces vicepresidente de la Agencia Italiana del Medicamento y uno de los principales representantes de la EMA, fue detenido,<sup>38</sup> junto con seis miembros de grupos de presión, por un supuesto delito de falsificación de datos clínicos a cambio de dinero. El caso se descubrió gracias a las escuchas telefónicas y las filmaciones secretas. El abogado de la acusación dijo que con ese delito de corrupción se habían ocultado los peligros mortales de algunos fármacos. Un caso digno de una telenovela. La agencia del medicamento hizo público un comunicado en que se decía que ninguno de sus empleados estaba siendo investigado, pero cuando los medios de comunicación italianos publicaron los nombres de los directivos arrestados, se retiró el comunicado y se publicó otro. ¡Lo mismo que ocurre cuando se destapa un delito en la industria farmacéutica! La cuestión es negarlo absolutamente todo, a pesar de que existan pruebas abrumadoramente inequívocas.

Los documentos internos de Pfizer demuestran que el psiquiatra británico Stuart Montgomery ocultó de manera deliberada al regulador farmacéutico para quien trabajaba que también prestaba servicios a Pfizer. Montgomery, además, informó a Pfizer de las opiniones del regulador acerca de su solicitud de aprobación para la sertralina (Zoloft), e hizo saber a la farmacéutica qué debía hacer para que el fármaco fuera aprobado.<sup>39</sup>

Estados Unidos tiende a ser más abierto que otros países en lo que a escándalos se refiere, o al menos eso es lo que se deduce de lo poco que sabemos. Cuando un científico de la Agencia Alemana del Medicamento solicitó que se cancelara el proceso de aprobación de un peligroso antibiótico —que ya había sido retirado del mercado en la mayoría de los países—, su carrera profesional se truncó en seco. El director de la agencia, Karl Überla, quien fue tildado posteriormente de corrupto, le trasladó a otro puesto en el que básicamente tenía que encargarse de

«investigaciones que no existían».<sup>40</sup> El antibiótico fue comercializado por la farmacéutica alemana Hoechst, y Überla, quien ya había sido acusado de aceptar sobornos de los grupos de presión tabaqueros, aceptó los favores que le ofrecieron desde Hoechst.

El gran volumen de decisiones reguladoras que toman las agencias del medicamento ofrece muchas oportunidades para sobornar a los reguladores. En algunos países asiáticos, por ejemplo, una farmacéutica puede asegurarse el registro de sus fármacos a cambio de una insignificante cantidad de dinero.<sup>8</sup>

En el capítulo 17 describiré cómo el famoso antidepresivo Prozac fue aprobado en Suecia gracias al soborno.

#### LA INSOPORTABLE LEVEDAD DE LOS POLÍTICOS

La industria farmacéutica también hace todo lo posible para corromper a la clase política. En Estados Unidos, las empresas farmacéuticas contribuyen con generosos donativos a las campañas electorales de los políticos. Además, hay más miembros de grupos de presión farmacéuticos que congresistas, lo que convierte a la industria farmacéutica en el lobby más poderoso de Washington.<sup>41,42</sup> Las farmacéuticas también contribuyen con importantes sumas de dinero a las campañas políticas, y buena parte van destinadas al Partido Republicano.<sup>41</sup> Entre 1998 y 2006 la industria desembolsó más de 1.200 millones de dólares en grupos de presión y contribuciones a políticos,<sup>43</sup> y en 1994 el Partido Republicano trató de eliminar la FDA al completo ¡para permitir que la industria farmacéutica se autorregulara!<sup>33</sup>

Los grupos de presión también están muy presentes en Bruselas, lo que hasta 2010 había provocado un gran secretismo en la regulación farmacéutica europea.<sup>44,46</sup> Es tal el éxito de los grupos de presión, que la FDA ya ve como principales clientes a las empresas farmacéuticas y no a la sociedad estadounidense,<sup>1,2,15</sup> llegando a negociar con la industria los objetivos de rendimiento.<sup>22</sup> Los políticos han presionado insistentemente a la FDA en ese sentido; por ejemplo, en la década de los noventa el presidente Bill Clinton instó a los directivos de la FDA a ver la industria farmacéutica «como un aliado y no como un enemigo».<sup>15</sup>

En 2002, la candidatura de Alastair Wood como nuevo comisionado de la FDA fue eliminada en el último momento, y un senador estadounidense declaró que Wood ponía demasiado énfasis en la seguridad farmacéutica.<sup>2,47</sup> ¡Ya ven cómo está la cosa! ¡Resulta que ahora es un pecado capital interesarse por la seguridad farmacéutica cuando a uno le ofrecen ocupar un alto cargo en la agencia estadounidense encargada

de regular los fármacos! Mark McClellan fue escogido para sustituir a Wood. McClellan también repitió las falsas e indignantes quejas de la industria acerca de que los altos precios de los fármacos eran culpa de los elevados costes de producción (véase el capítulo 20),<sup>2,48</sup> y también se mostró en contra del control de precios.<sup>2,49</sup> El titular de un artículo que apareció en el diario *Boston Globe* no deja dudas de lo que ocurrió: «La industria farmacéutica acaba con el director de la FDA».<sup>47</sup> Nuevamente, la industria farmacéutica volvía a dejar una muestra de su omnipotencia.

Como ilustra este caso, la injerencia política en los asuntos de la FDA contribuye a lo que se ha descrito como el declive moral del trabajo de esta agencia. En Europa, los miembros del Parlamento danés y del Parlamento de la Unión Europea me han contado con todo lujo de detalles la persecución permanente a que se ven sometidos por los representantes de las grandes farmacéuticas. Esta industria presiona a los políticos mediante sus lobbies, las donaciones y en ocasiones incluso con sobornos para que aprueben leyes nuevas que sacrifican la sanidad pública a cambio del beneficio económico. Ésa es la diferencia: los que pagan los impuestos no redactan las leyes, pero en buena parte las farmacéuticas sí las articulan.<sup>8</sup>

Los políticos estadounidenses han pedido que se reduzcan los plazos de entrega, lo que ha provocado que las evaluaciones acerca de la seguridad de los fármacos (incluso de los que ya están en el mercado) sea más superficial, así como que la plantilla de científicos dedicados a esta tarea sea cada vez más reducida. El objetivo es aprobar los fármacos más rápidamente y así conseguir que la economía estadounidense crezca gracias a las exportaciones.<sup>15,25</sup> Esta idea ha provocado un grave deterioro de la regulación farmacéutica. Sólo el 1,6% de los fármacos aprobados entre 1993 y 1996 fueron retirados del mercado a causa de los serios daños que provocaban, porcentaje que aumentó hasta el 5,3% de 1997 a 2000.<sup>25,26</sup> Además, los fármacos aprobados antes de que expirara el plazo oficial —una imposición de los políticos a la FDA, a pesar de no ser un plazo suficiente para evaluar debidamente la mayoría de los fármacos— tenían el doble de probabilidades de ser retirados del mercado en comparación con los fármacos que eran aprobados pasada la fecha límite.<sup>50,51</sup>

Los informes sobre los efectos adversos de los fármacos que recibe la FDA demuestran que su grado de seguridad también ha disminuido. Entre 1998 y 2005, los informes sobre los efectos adversos graves aumentaron 2,6 veces, y los de efectos adversos mortales, 2,7 veces; además, los informes de complicaciones graves aumentaron a un ritmo 4 veces superior al número total de recetas en los ambulatorios.<sup>52</sup> Se produjo un aumento desproporcionado de analgésicos y otros fármacos

que modifican el sistema inmunitario, pero también se incrementó sustancialmente el uso de otros fármacos.

Las consecuencias indeseadas de esa tendencia centrada en la velocidad en lugar de en la seguridad que experimentó la FDA se demuestran por otros datos:<sup>15</sup> en 1988, sólo el 4% de los fármacos que salieron al mercado internacional contaban ya con la aprobación de la FDA; diez años más tarde, el porcentaje había aumentado hasta el 66%. A finales de la década de los noventa, la FDA aprobaba más del 80% de las solicitudes de las farmacéuticas para nuevos productos, un porcentaje muy superior al 60% que existía a principios de esa década. La que una vez fue el estandarte de la seguridad farmacéutica a nivel mundial acabó siendo la que más tarde retiró del mercado diversos fármacos que ya habían sido retirados por las autoridades sanitarias europeas.

En Canadá, la situación es igual de preocupante.<sup>53</sup> La probabilidad de que una nueva sustancia activa aprobada entre 1995 y 2010 supusiera un grave problema de seguridad una vez fuera comercializada era del 24%; este porcentaje aumentaba hasta el 36% en los casos en que se aceleraban los informes de los fármacos que no suponían una mejora importante.

El principio del fin de la FDA se inició en 1992 con la Ley de Tarifas para usuarios de fármacos con receta, por la cual las empresas debían pagar a la FDA por sus servicios.<sup>54</sup> Durante los primeros diez años el Congreso prohibió que la FDA aplicara las tarifas a los usuarios para evaluar la seguridad de un fármaco ya aprobado.<sup>55</sup> La FDA debilitó el poder de la Oficina para la Seguridad de los Fármacos al despedir a varios de sus científicos, al tiempo que redujo los plazos de revisión, aprobó fármacos basándose solamente en resultados indirectos (cuyas consecuencias se explican más adelante) y amplió su criterio de interpretación para determinar qué fármacos pueden salvar vidas, que se aprobó mediante programas acelerados.<sup>14,54</sup> En esa categoría se incluyeron entonces fármacos para las enfermedades crónicas más comunes, a pesar de que resulta difícil creer que puedan ser considerados fármacos «salvavidas». Además, varios de ellos se retiraron del mercado por razones de seguridad. Por ejemplo, la troglitazona (Rezulin), un fármaco para la diabetes; la dexfenfluramina (Redux), para la obesidad, o el rofecoxib (Vioxx), un analgésico. Me parece escandaloso. Nunca he oído hablar de pastillas adelgazantes o de analgésicos que salven vidas, pero en cambio sí he oído que alguno de estos fármacos ha provocado la muerte de personas. Trataré este tema con más profundidad más adelante.

Los valores morales de los científicos de la FDA son muy escasos, y esto es trágico. Existen pocos trabajos más distinguidos que formar parte

del equipo de científicos de una agencia del medicamento. Dichos científicos tienen una gran responsabilidad, ya que una valoración errónea puede conllevar la muerte de miles de ciudadanos sanos. Por ello, deberían tener sueldos excepcionalmente altos y estar protegidos de cualquier influencia indebida que puedan ejercer sobre ellos sus superiores, los políticos, la industria farmacéutica y las asociaciones de enfermos. Además, deberían contar con el tiempo necesario para analizar las solicitudes al detalle y la potestad para formular las preguntas molestas que creyeran necesarias. Esta lista está tan alejada de la realidad que casi parece una broma de mal gusto. No obstante, en 2007 cuatro exdirectivos de la FDA coincidieron en afirmar que debería ser el Tesoro Público quien financie las agencias del medicamento, en vez de que lo haga la industria farmacéutica. A pesar de sus declaraciones, nadie movió un dedo para aplicar estos cambios. Los Gobiernos alegan que no tienen de dónde sacar el dinero, pero esto también es mentira. El sistema de tasas de los usuarios provoca que se aprueben demasiados fármacos excesivamente caros que no aportan ningún beneficio. Esto, a su vez, conlleva que el gasto público se dispare hasta cifras muy superiores a las necesarias, puesto que si las agencias del medicamento pudieran realizar un trabajo más exhaustivo sin depender de la industria farmacéutica, este fenómeno desaparecería. De hecho, una buena forma de obtener el dinero necesario para la Administración sería mediante un pequeño impuesto aplicable a cada receta; con un recargo de un 0,5% sería suficiente.

Los políticos obstaculizan la toma de decisiones de la FDA, algo tan inaceptable como si interfirieran en las sentencias de un juez. Una encuesta mostró que el 61% de los científicos de la FDA sabían de la existencia de esta injerencia política.<sup>21</sup> En un informe de la FDA publicado en 2009 aparecía un ejemplo: cuatro congresistas y un exdirectivo de la agencia, Andrew von Eschenbach, habían ejercido una influencia indebida en el proceso de aprobación de un parche defectuoso para lesiones de rodilla. La aprobación de este parche se produjo a pesar de que los consejeros científicos de la FDA durante años reiteraron de manera unánime la falta de seguridad de este producto, ya que se rompía a menudo, lo que obligaba a los pacientes a someterse a otra operación.<sup>56</sup> El informe de la FDA hablaba de que la agencia empezó a ser objeto de persistentes y fuertes presiones desconocidas hasta entonces. Estas presiones se iniciaron poco después de que los congresistas estadounidenses recibieran donaciones para sus campañas provenientes de la empresa que producía los parches. No obstante, y como siempre, los políticos acusados en el caso alegaron que el dinero no había influido en sus presiones. Un ejecutivo de la FDA declaró que Eschenbach no sólo había solicitado que se realizara un proceso expeditivo, sino que además

los resultados fueran favorables. Menos de un año después de la aprobación de esos parches, la FDA afirmó que revisaría su decisión.

La seguridad de los pacientes está especialmente en entredicho cuando hablamos de dispositivos sanitarios: los dispositivos para enfermedades cardiovasculares son aún más peligrosos que un parche para la rodilla y, por consiguiente, están sujetos a un proceso de evaluación mucho más estricto. Aun así, y a pesar de que los requerimientos deberían ser mucho mayores para los dispositivos cardiovasculares que para los fármacos —los pacientes pueden dejar el tratamiento de un fármaco, pero los dispositivos se implantan—, lo cierto es que son mínimos.<sup>57</sup> Un análisis de 78 solicitudes de aprobación de dispositivos cardiovasculares que ya contaban con la preaprobación de la FDA demostró que sólo el 27% de esos estudios habían sido aleatorizados, el 65% de las solicitudes estaban basadas en un único estudio, y en el 31 % de ellas los grupos de control eran retrospectivos, lo que indica un diseño del estudio muy precario que casi siempre hace que el nuevo dispositivo salga favorecido.<sup>57</sup> Y para colmo de males, el Tribunal Supremo de Estados Unidos dictaminó que los pacientes que sufrieran daños por un dispositivo aprobado por la FDA ¡no podían denunciar a la empresa fabricante!

El implante valvular aórtico transcatóter daba esperanza a los pacientes de mayor edad, o con un estado de salud demasiado débil para someterse a una operación de recambio de la válvula aórtica, y desde que se introdujo en el mercado se han realizado ya más de 40.000 implantes de este tipo.<sup>58</sup> Su precio, sin embargo, es muy alto, y sus efectos fueron puestos en duda en un estudio de seguimiento autorizado por la FDA, ya que murieron más pacientes con el implante que con el tratamiento habitual. *Este estudio no ha sido publicado, y cuando investigadores independientes solicitaron tener acceso a él, recibieron la negativa de la FDA y de la empresa que lo financió.*

Esta total falta de respeto hacia los pacientes —algunos de ellos murieron porque se les implantó un dispositivo de baja calidad— es casi imposible de creer. Por desgracia, no hay muchas esperanzas de que la clase política se decida a crear un sistema mejor que el actual. Tras el profundo análisis al que fue sometida la industria farmacéutica en 2004 y 2005 por el Comité de Sanidad de la Cámara de los Comunes,<sup>17</sup> los miembros del Parlamento británico determinaron que la agencia del medicamento no era suficientemente competente para llevar a cabo sus responsabilidades como guardiana de la salud pública.

No obstante, el Gobierno británico rechazó la idea de que se realizara una audiencia pública, y desoyó las recomendaciones de que los fármacos no deberían salir al mercado hasta que todos los datos obtenidos en los ensayos clínicos fueran incluidos en un registro público.<sup>59</sup> La excusa para no solicitar el acceso a estos datos —es decir, que esto requería un cambio en la reglamentación de la Unión Europea— no era más que una maniobra de distracción. *Podemos decidir no comprar o no reembolsar el precio de nuevos fármacos mientras no dispongamos de los datos clínicos.* Esto nos ahorraría muchísimo dinero. La información disponible en las publicaciones especializadas durante los años posteriores a la aprobación de nuevas entidades moleculares es sólo una porción sesgada de la totalidad de resultados con los que cuentan las agencias del medicamento.<sup>60</sup>

Además, en la Unión Europea la presión de la industria farmacéutica genera un conjunto de extrañas propuestas que no juegan precisamente a favor de los intereses de los pacientes. En 2007, la Comisión Europea publicó un documento tragicómico titulado «Strategy to better Protect Public Health» [Estrategia para una mejor protección de la sanidad pública].<sup>61</sup> En él se proponía la eliminación de la cláusula que estipulaba que debía rechazarse la autorización para la comercialización de un producto si su eficacia terapéutica no estaba suficientemente justificada por el solicitante. ¿Acaso hay una manera más efectiva de proteger la sanidad pública que permitiendo la comercialización de fármacos ineficaces? Ironías aparte, cuesta justificar una idea como ésta. Health Action International (HAI) Europa, una importante asociación de consumidores, mostró su total desacuerdo con esta y con otras muchas propuestas, entre las cuales estaba la comercialización de nuevos fármacos en un menor tiempo para recuperar la inversión más rápidamente, algo que se conseguiría convirtiendo la excepción en norma; es decir, haciendo que las autorizaciones condicionales fueran mucho más habituales, en lugar de concederlas en circunstancias excepcionales, ante una necesidad sanitaria urgente.<sup>62</sup> Los documentos presentados por la Unión Europea al respecto son pavorosos, pues debilitan la seguridad de los pacientes una y otra vez. A modo de ejemplo, una de las propuestas es la de encargar a las farmacéuticas la tarea de recopilación y análisis de los datos, así como de la redacción de advertencias, y de informar de los efectos adversos de sus productos una vez colocados ya en el mercado. En definitiva, la receta de todos los desastres de la sanidad pública. Las propuestas de la Comisión Europea incluían a las farmacéuticas como participantes en todos los niveles de toma de decisiones, de manera que les otorgaba una doble posición: la industria era, a la vez, juez y parte. La HAI mencionó también que los sistemas de farmacovigilancia de las

farmacéuticas no podían en ningún caso convertirse en el sustituto de los sistemas de farmacovigilancia de la sanidad pública, que son los encargados de velar por el interés público.

La Comisión también propuso que, en lo referente a los estudios posteriores a la autorización, era decisión de las empresas «decidir si los resultados del estudio tenían un impacto en el etiquetaje del producto» o «si podían tener una influencia en el balance de riesgos y beneficios del producto sanitario». Cuesta creer que los políticos estén tan alejados de la realidad. Este libro está enteramente dedicado a las personas que han sufrido daños tremendos precisamente por culpa del poder que hemos otorgado a la industria farmacéutica de ser su propia jueza. HAI Europa condenó con vehemencia las propuestas de la Comisión e hizo un llamamiento a la reorganización de los esfuerzos y la defensa de los intereses públicos que deben ejercer, como se comprometieron a hacer en el artículo 125 del Tratado fundacional de la Comunidad Europea, en el que se incluye el compromiso de proteger a los ciudadanos europeos. Es tan triste que sea una asociación de consumidores quien les recuerde lo evidente... No me cansaré nunca de repetir que aunque no existiera este tipo de iniciativas, en Estados Unidos y Europa *los medicamentos son la tercera causa de muerte, después de las cardiopatías y el cáncer* (véase el capítulo 21).

Otro caso que ilustra cómo los políticos ignorantes y movidos por motivaciones ideológicas pueden ser nefastos para la salud pública tiene que ver con el sistema danés de tratar los supuestos casos de mala praxis científica. Nuestro sistema era uno de los primeros y mejores del mundo. Y sin embargo, en 2005, el ministro de Ciencia danés, Helge Sander —no tenía ni idea de ciencia pero fue el impulsor del fútbol profesional en Dinamarca—, decidió que el comité de mala praxis se encargara de los casos de supuesta mala praxis de empresas y de investigadores privados únicamente si éstos aceptaban ser investigados. Por su lado, los investigadores que trabajaban para el Estado podían ser investigados les gustase o no.<sup>63</sup> Como consecuencia, le llovieron quejas desde todos los sectores de la sociedad, incluso de Novo Nordisk, cuyo portavoz afirmó que, independientemente de si se tratara del sector público o del privado, los casos debían ser analizados como es debido. ¿Cuál fue la respuesta del ministro? Que la investigación realizada por las empresas farmacéuticas danesas no podía ser controlada por los funcionarios públicos. Su estúpido comentario abrió la caja de Pandora. Y ¿cuál creen que fue su siguiente respuesta? «Sin comentarios».

Efectivamente, Novo Nordisk tenía razón, pero la Asociación Danesa

de Empresas Farmacéuticas aprovechó la oportunidad para pronunciarse sin la más mínima vergüenza: la asociación declaró que estaba harta de que los médicos acusaran a las farmacéuticas de sesgar los resultados de sus investigaciones en la prensa.<sup>64</sup> (Al decir «los médicos» se referían básicamente a una sola persona: ¡yo mismo!). También afirmó que era absolutamente falso que las farmacéuticas manipularan los resultados, y añadió que las investigaciones que aparecían publicadas eran únicamente responsabilidad de los médicos. Además, la asociación dijo que se mostraba dispuesta a que sus miembros estuvieran sujetos a dichas investigaciones, siempre y cuando el comité aceptara a cambio investigar los casos de posible mala praxis científica de los médicos que criticaran los ensayos que dichas farmacéuticas habían realizado. Pocas veces en mi vida he visto un comportamiento tan desvergonzado y bochornoso. Las farmacéuticas manipulan de forma habitual los datos que aparecen publicados, por lo que, según sus demandas, cada vez que algún médico criticara este hecho en la prensa o en una carta al editor de la revista en la que aparecía el artículo, ese médico debería ser enviado al comité de mala praxis científica para ser investigado. Es como cuando en la Unión Soviética se sometía a examen psiquiátrico a los que osaban criticar al poder establecido, e incluso se les condenaba a cadena perpetua como si de asesinos en serie se tratase.

El hecho de que los políticos estadounidenses permitan la publicidad directa al consumidor es tremendamente nocivo para el sistema de sanidad público. Cada vez que un fármaco con receta pasa a venderse sin receta, la información referente a sus peligros y contraindicaciones puede desaparecer.<sup>6\*</sup> Esta falta de equidad informativa es muy perjudicial para una sociedad que ya está sobremedicada, y también en los países que no permiten ese asalto definitivo a la buena salud que muchos de nosotros aún tenemos, a pesar de todo.

Me revuelve el estómago ver los anuncios en la televisión estadounidense, narrados por una aterciopelada voz femenina —como la de una azafata de vuelo cuando dice eso de «deseamos que vuelva a confiar en nosotros para su próximo vuelo», o algo parecido— o por una viril voz masculina para generar confianza. Estos anuncios siempre concluyen con una frase del estilo de «consulte con su médico lo que Lyrica puede hacer por usted». Bueno, quizá debería consultarlo conmigo mismo, como doctor que soy. Otra de las frases con las que suelen cerrar el anuncio es «puede que padezca una enfermedad y que no lo sepa». Tal vez; hay opciones de que tenga algún cáncer, ya que es fácil encontrarlos en todos los que hemos pasado la barrera de los cincuenta: sólo es

cuestión de hacer pruebas y análisis hasta dar con él.<sup>66,67</sup> Pero yo prefiero seguir viviendo en mi desconocimiento, porque no estoy «enfermo» y muchos de los tratamientos para esos pseudocánceres no son precisamente inofensivos.

Los anuncios con famosos son muy habituales en Estados Unidos. Es decir, en los programas informativos o de entretenimiento aparece gente conocida que habla, pero no hay rastro de la empresa farmacéutica que lo patrocina, para que su testimonio parezca más genuino.<sup>41</sup> Aunque en Dinamarca este fenómeno no ocurre, en 2004 fuimos testigos de un curioso caso de este tipo de publicidad, importado directamente de Estados Unidos.<sup>68</sup> La cosa fue así: Merck no estaba satisfecha por el hecho de que su medicamento contra la osteoporosis, el alendronato (Fosamax), no se hallara en la lista de los fármacos que el Estado reembolsaba en su totalidad, por lo que llevó al Gobierno danés ante los tribunales. También consiguió que se celebrara un encuentro entre nuestro ministro de Sanidad y Madeleine Albright, antigua Secretaria de Estado estadounidense, con el pretexto de que se debatiera el sistema sanitario danés y el sistema de reembolso farmacéutico. Dos días antes de que se celebrara este encuentro, Albright pidió que también estuviera presente el director de la sucursal de Merck en Dinamarca. Sin embargo, durante el encuentro, al cual finalmente el ministro de Sanidad danés no pudo asistir, Albright habló del medicamento que ella tomaba para la osteoporosis. Esta artimaña de publicidad encubierta no despertó precisamente simpatías en Dinamarca, porque no es nuestra forma de hacer las cosas. Fue tal la vergüenza que sentimos los daneses que en la prensa aparecieron titulares como éste: «Un gigante farmacéutico se sirve de presiones estadounidenses en el caso de los fármacos en Dinamarca».<sup>68</sup>

De vez en cuando es bueno ver que sí existe cierto progreso. Hasta hace poco la EMA formaba parte de la Dirección General de Empresa e Industria de la Unión Europea,<sup>46</sup> pero en la actualidad se ha transferido a la Dirección General de Sanidad y Consumidores. Y en 2007 se aprobó una nueva legislación en Estados Unidos en que se daba más poder de actuación a la FDA.<sup>69</sup> Sin embargo, también se han producido cambios a peor. En 2012 el Senado de Estados Unidos propuso una nueva expansión de revisión acelerada, con la creación de una nueva categoría para los «fármacos novedosos».<sup>70</sup>

**LA CONFIANZA ES LA BASE DE LA REGULACIÓN FARMACÉUTICA**

La teoría económica predice que las empresas invertirán en la corrupción científico-estadística siempre que los beneficios superen a los costes. Si su detección es costosa para los reguladores, es previsible que este tipo de corrupción se extienda.

**ALAN MAYNARD, manuscrito inédito**

He oído decir a miembros de oficinas reguladoras que el sistema regulador se basa en la confianza, y que les parece correcto. Porque, de esta forma, si las empresas farmacéuticas jugaran sucio y se descubriera, las consecuencias para ellas serían muy graves. Tal como explica Maynard, este razonamiento no se sostiene. Es más, como ya hemos visto, las grandes farmacéuticas y los grandes delitos van de la mano. ¿En qué otro ámbito de la sociedad nos fiaríamos de lo que nos dijeran unos delincuentes? Puede que no llegaran a usarse ratas en algunos estudios toxicológicos; o que se hubiera producido más de una muerte, y que a pesar de eso en los informes toxicológicos se describiera la buena salud de los participantes; puede que desaparecieran tejidos, o que se hubieran inventado los datos; puede incluso que las ratas murieran mucho antes de que desarrollaran cánceres inducidos por los fármacos.<sup>8,16</sup>

Las farmacéuticas desconfían de sus competidoras, pero en cambio las agencias del medicamento deben confiar en la totalidad de la industria.<sup>16</sup> Las autoridades saben perfectamente que no pueden confiar en la industria, y si dicen lo contrario es por puro pragmatismo, ya que sólo pueden revisar una porción minúscula de las montañas de documentos que reciben. Como ejemplo extremo, un informe sobre un ensayo con Tamiflu tenía una extensión de 8.545 páginas, mil veces más que la versión publicada.<sup>71</sup> Como es de esperar, la mayoría de reguladores leen únicamente los resúmenes y, por lo que sé, la FDA es la única que realiza sus propios análisis estadísticos a partir de la información recibida de manera rutinaria. No obstante, a partir de ahora la EMA también lo hará (véase el siguiente capítulo).

Buena parte de esos miles de páginas no sirven para nada, y estoy convencido de que la industria inunda de información a los reguladores a propósito, puesto que esto supone dos ventajas: primera, disminuye el riesgo de que los reguladores detecten algún detalle que impida la aprobación de un fármaco, o que se dificulten las ventas a causa de las advertencias en la etiqueta; y segunda, en caso de que haya problemas, las farmacéuticas pueden alegar que no se ocultó nada, y que por lo tanto la

culpa es de los reguladores. Aunque esto no sea del todo cierto, puede que les funcione ante los tribunales.

Al parecer, los reguladores están tan saturados que ni siquiera comprueban que los informes contengan toda la información necesaria. Pero deberían hacerlo. Contamos con multitud de casos en que se han omitido anexos importantes, o en que faltan las páginas centrales de un informe. Incluso ha llegado a ocurrir que falten ensayos enteros, algo que es ilegal pero es lo que sucedió con dos de los siete estudios negativos de ISRS administrados a niños.<sup>72</sup>

No resulta sorprendente que los peligros de ciertos fármacos pasen inadvertidos, ya que están tan bien escondidos en las solicitudes de registro y entre otra documentación que dar con ellos requeriría un largo y duro trabajo de investigación.<sup>1,73,74</sup> Un buen ejemplo de eso lo encontramos en los beta-agonistas de acción prolongada para el tratamiento del asma. En la década de 1990 existía cierto temor a que estos fármacos, en vez de disminuir el número de muertes relacionadas con el asma, pudieran elevarlo; la FDA pidió a GlaxoSmithKline que realizara un amplio ensayo con salmeterol, el conocido como ensayo SMART.<sup>73</sup> La manera en que Glaxo realizó el ensayo fue quizá demasiado «*smart*» (es decir, ladino), pues los resultados que recibió la FDA habían sido manipulados por la farmacéutica.

En 2003 se presentaron los resultados de este ensayo en un encuentro de neumólogos, y Glaxo aseguró que los resultados no eran concluyentes, cosa que es engañosa. El comité supervisor de datos y seguridad del estudio había recomendado que se interrumpiera cuando ya se habían inscrito 26.000 de los 60.000 participantes, debido a que había más muertes relacionadas con el asma en el grupo de salmeterol que en el de placebo, pero alegando que se habían inscrito 10.000 pacientes más de los previstos.

El ensayo tenía una duración de 28 semanas, pero los investigadores podían informar de cualquier efecto adverso que tuviera lugar durante los seis meses posteriores si así lo creían conveniente. La FDA asumió, evidentemente, que los datos recibidos se correspondían con los del período rigurosamente controlado del doble ciego aleatorizado. Sólo después de que la agencia les solicitara específicamente que aclarasen qué conjunto de datos habían proporcionado, Glaxo desveló que había incluido también los datos de seguimiento de los seis meses posteriores, un detalle que lo cambiaba todo. Aunque no existía un aumento estadístico importante de las muertes relacionadas con el asma una vez incluidos los datos de seguimiento, el riesgo era cuatro veces mayor cuando se tenían en cuenta únicamente los datos del ensayo, y eso sí es estadísticamente importante. Investigadores independientes concluyeron

que, si no fuera por la transparencia de la que gozan las reuniones del comité de asesores de la FDA, dichos embustes hubieran permanecido en el más absoluto secreto para siempre.<sup>73</sup> La respuesta de Glaxo ante estas revelaciones fue que la empresa había «actuado de manera responsable y transparente».<sup>74</sup>

La cosa no acaba aquí. Tres años después de la finalización del ensayo, aún no se había publicado. Los resultados del ensayo SMART confirmaron los obtenidos en un gran ensayo que llevó a cabo Glaxo, y que fue publicado en el año 1993.<sup>75</sup> En él se comparó el salmeterol con el fármaco de acción corta de Glaxo, el salbutamol. El número de pacientes muertos por asma después de ser tratados con el fármaco de acción prolongada triplicaba al otro ( $p = 0,11$  de diferencia). En 2006, un metaanálisis que incluía el ensayo SMART confirmó que los betaagonistas de acción prolongada provocaban un aumento del número de muertes relacionadas con el asma.<sup>76</sup> A primera vista, el riesgo absoluto de muerte parece pequeño: sólo uno de cada 1.000 pacientes por cada año de tratamiento. No obstante, el salmeterol fue uno de los fármacos más prescritos en todo el mundo, por lo que el aumento del riesgo supone entre 4.000 y 5.000 muertes adicionales relacionadas con el asma por año, únicamente en Estados Unidos.

En julio de 2005, la FDA sopesó la posibilidad de retirar del mercado los beta-agonistas de acción prolongada, aunque finalmente optó por presentar unas advertencias y recomendaciones firmes que estipulaban que estos fármacos debían ser tomados sólo cuando otros fármacos no habían dado resultado.<sup>76</sup> En 2010, la FDA advirtió de que el riesgo de que los síntomas del asma se agravaran era mayor, y que eso sólo conllevaba la hospitalización e incluso la muerte, y declaró que estos fármacos no deberían ser tomados nunca solos, sino combinados con un corticoesteroide inhalado.<sup>77</sup> Sin embargo, combinarlo con corticoesteroides inhalados no soluciona el problema, pues el riesgo de ingreso en el hospital sigue siendo el doble. La FDA, además, solicitó a los fabricantes que realizaran ensayos clínicos adicionales en los que se evaluara con más detalle la seguridad de estos fármacos en los casos en que eran tomados en combinación con corticoesteroides inhalados; esto me resulta muy extraño, ya que las empresas suelen hacer caso omiso de las peticiones de la FDA para realizar estudios adicionales, y la FDA no impone su cumplimiento. Estos fármacos, además de innecesarios, son también peligrosos, incluso si se combinan con esteroides. Entonces ¿por qué no los eliminamos del mercado?

Cuando, finalmente, Glaxo publicó el ensayo SMART en la revista (*Chest*) se mencionaba el incremento de fallecimientos relacionados con

el asma. No obstante, fueron las dos últimas frases del resumen las que me llamaron especialmente la atención:<sup>78</sup>

Los análisis de los subgrupos sugieren que el riesgo puede ser mayor en pacientes afroamericanos, en comparación con los pacientes caucásicos. Se desconoce si este riesgo es debido a factores que incluyen —pero que no están limitados a— efectos por tratamiento psicológico, factores genéticos o comportamientos de los pacientes que conllevan peores resultados.

Puro humo. Algo en el ensayo huele a chamusquina: «Los subgrupos de población se basaron tomando como referencia características como *por ejemplo* [la cursiva es mía] el uso de corticoesteroides inhalados (CSI) o la fase en que se encontraba el estudio. Además, los resultados fueron analizados separando los pacientes blancos y los afroamericanos».

¿Cómo que «por ejemplo»? Glaxo ni siquiera menciona las veces que manipularon los datos antes de encontrar resultados en un subgrupo del que pudieran servirse para hacer creer a quien leyera el informe que el fármaco sólo era perjudicial para los afroamericanos. *Incluso la manipulación de los datos está mal hecha*. Ni siquiera se realizó una prueba de interacción, que es lo que se debe hacer antes de decir que existen diferencias entre los resultados de dos subgrupos. De hecho, el riesgo relativo de muerte relacionada con el asma de los pacientes caucásicos y el de los afroamericanos era muy similar. En las conclusiones del informe sólo se habla de uno de los subgrupos, lo que conduce de nuevo al engaño: «los análisis *post hoc* no muestran diferencias significativas entre los tratamientos [...] de la población caucásica». En resumen: Glaxo convirtió un peligro evidente en algo inofensivo. No tengo palabras para describirlo, pero este caso dice mucho sobre por qué *no podemos confiar en los ensayos patrocinados por la industria farmacéutica*. Dos de los cinco autores del estudio eran empleados de Glaxo, y los otros tres estaban en la nómina de la farmacéutica.

Parece que Glaxo hizo lo que pudo para proteger su fármaco en lugar de a los pacientes.<sup>79</sup> En un cáustico editorial en el *New England Journal of Medicine* sus editores explicaban que Glaxo se negó a ofrecer inhaladores con placebo para un ensayo con salmeterol realizado por los NIH estadounidenses. Los investigadores tuvieron que invertir 900.000 dólares de los contribuyentes para reensasar el producto activo y crear un placebo visualmente idéntico para usarlo en su ensayo. En el editorial también se decía:

El objetivo de Glaxo, según la propia farmacéutica, es el de «mejorar la calidad de las vidas humanas», pero las farmacéuticas pueden desarrollar y vender sus tratamientos únicamente porque tienen acceso a un recurso

comunitario: pacientes dispuestos a poner sus vidas en peligro para participar en ensayos clínicos. Las farmacéuticas deberían estar dispuestas, por lo tanto, a poner en peligro sus productos y a permitir que terceros legitimados tengan acceso a ellos para sus estudios. De no ser así, sería un doble rasero inaceptable.

Puede que las farmacéuticas no sólo engañen a las autoridades con los documentos que les presentan; puede que mientan de igual forma cuando se les pregunta de manera directa. En los documentos preparados para una audiencia de la FDA en 2005, basados en el análisis de 44.000 pacientes, Pfizer negaba que su celecoxib (un antiinflamatorio) causara infarto de miocardio,<sup>80</sup> pero a veces las grandes cifras presentadas por las farmacéuticas son engañosas. Pfizer tenía documentos no publicados que probaban lo contrario.<sup>80,81</sup> Un ejemplo de eso es un ensayo realizado en 1999 para el alzhéimer. Un directivo de Pfizer reconoció en una entrevista que sus análisis no incluían otros estudios que indicaran que su fármaco causara problemas cardíacos. Uno de esos estudios, del cual Pfizer estaba al corriente,<sup>82</sup> fue dirigido por los NIH estadounidenses, pero concluyó prematuramente al descubrir que la frecuencia de infartos de miocardio y derrames cerebrales era de más del triple cuando se suministraban dosis altas de celecoxib.

Otras empresas farmacéuticas también han engañado a la FDA al ocultar estudios y resultados que demostraban que sus fármacos podían causar daños letales.<sup>1,8,16,73,83,85</sup>

Sólo hay una razón para que sepamos tan poco de los peligros de los fármacos: se supone que los médicos deben informar sobre los efectos adversos importantes a las autoridades, pero las estimaciones más habituales muestran que sólo se informa del 1% de estos casos.<sup>86</sup> Los médicos están muy ocupados y tienden a pensar que estos hechos no guardan relación con el fármaco, y por lo tanto los descartan, lo que les resulta más práctico. En el caso de que informen de alguno de estos casos, probablemente aprenderán que es mejor no volver a hacerlo nunca. Es posible que sufran el acoso de un representante farmacéutico que no pare de preguntarles todo tipo de detalles sobre el paciente, como qué otros fármacos tomaba y un largo etcétera. Según parece, aparte de la persona que está expuesta a ellos, a nadie le preocupan estos peligros. Cuando trabajaba en la sección de enfermedades contagiosas de un hospital, descubrí el motivo por el cual muchas de las complicaciones que surgían durante los ensayos sobre el sida (que habían sido financiados por las farmacéuticas) no aparecían en ningún informe: lo que ocurría es que los cuadernos de recogida de datos eran tan largos y complicados de rellenar que nadie tenía el tiempo suficiente para las eternas discusiones con la industria farmacéutica.

## PRUEBAS INADECUADAS PARA LOS NUEVOS FÁRMACOS

En los cursos de formación que imparto a los médicos que quieren especializarse en farmacología clínica les explico por qué las exigencias reguladoras para los fármacos no son las adecuadas, ya que no garantizan la eficacia y la seguridad, además de que a menudo la industria farmacéutica manipula sus investigaciones. Las reacciones a las que me enfrento son muy diversas: hay quien está de acuerdo conmigo y hay quien se muestra bastante reticente, como si acabara de explicarle a un niño que los reyes magos no existen. Y eso es algo preocupante, porque estos médicos muy probablemente acabarán trabajando en una agencia del medicamento o en alguna empresa farmacéutica. En ocasiones he llegado a pensar que ya es demasiado tarde para hacerles entrar en razón.

Sería muy fácil actuar mucho mejor en lo referente a proteger la salud pública y evitar este desperdicio de fondos públicos. Ahí van algunos ejemplos.

*Dos ensayos clínicos con placebo no bastan para probar el efecto de un fármaco*

Según las agencias médicas, la eficacia de un fármaco queda probada si dos ensayos clínicos con placebo muestran un efecto concreto. Como ya he explicado en el capítulo 4, esto es relativamente fácil de conseguir para la mayoría de fármacos (sean del tipo que sean), porque ya se tiene en cuenta que los fármacos tienen efectos secundarios que provocan un sesgo a la hora de analizar un resultado subjetivo. Con una muestra suficientemente amplia, cualquier efecto será estadísticamente importante y el fármaco será aprobado siempre que su toxicidad no sea muy elevada.

Si la farmacéutica no obtiene los resultados deseados pasados dos intentos, puede seguir realizando ensayos hasta que dos de ellos den resultado. Teniendo en cuenta esto, es curioso que el ministro de Sanidad danés, después de haberlo consultado con la Agencia del Medicamento Danesa, alegase que no existe ningún requerimiento que estipule que un determinado fármaco deba ser mejor que los ya existentes para ser aprobado, pero que sí tiene que demostrarse que es al menos igual de bueno, y bajo ningún concepto peor, que los disponibles en el mercado. No obstante, cuando únicamente se requirieron ensayos con placebo, no hay forma de saber si un fármaco es peor que los que ya se comercializan.

Al solicitar la aprobación de un fármaco, las farmacéuticas están obligadas por ley a presentar todos los ensayos que han realizado. De nuevo, el problema es que no podemos confiar en la industria

farmacéutica; puede que desaparezcan ensayos, o en el caso de haber sido realizados en países con baja supervisión pública, que sea imposible tener la certeza de que se llevaron a cabo.

Los antitusígenos son ineficaces,<sup>87,88</sup> pero a pesar de eso las farmacéuticas han logrado que se aprobaran multitud de medicamentos para la tos, y sus ventas son elevadas.<sup>89</sup> Como mínimo el 20% de los niños menores de cuatro años son tratados con fármacos para el asma (como la terbutalina), lo que demuestra que la turbia campaña publicitaria en la que participé cuando trabajaba en Astra tuvo los resultados esperados (véase el capítulo 2).

En Estados Unidos, el 39% de las familias tomaron antitusígenos y antigripales de venta libre durante tres años.<sup>90</sup> La mayoría de los fármacos aparecieron en el mercado antes de 1972 (cuando el control de los medicamentos era muy escaso), pero los centros de toxicología informaron, a lo largo de siete años, de más de 750.000 causas de preocupación relacionadas con estos productos, y la FDA contabilizó 123 muertes de menores de seis años en su base de datos. Los efectos adversos de estos fármacos incluyen arritmias cardíacas, alucinaciones, depresión y encefalopatía. Los fabricantes anuncian estos fármacos como seguros y eficaces, y ambas cosas son falsas.

La FDA recibió una petición para que revisara estos fármacos, pero los fabricantes alegaron que los daños se podían evitar educando a los padres, lo que es absolutamente falso. En 2011, la FDA declaró que estos productos no debían administrarse a niños menores de dos años, y añadió que «la FDA apoya firmemente las medidas tomadas por los fabricantes farmacéuticos que voluntariamente han retirado los antitusígenos y antigripales que se vendían para este grupo de edad».<sup>91</sup> Entonces ¿por qué la FDA no retiró directamente del mercado estos productos inútiles y potencialmente nocivos? ¿Y por qué, pasados cuatro años, aún seguía revisando su seguridad, y tenía planeado comunicar sus recomendaciones en el futuro próximo, tal como dijeron? Las agencias reguladoras ni siquiera son capaces de actuar ante fármacos totalmente inútiles que matan a nuestros hijos. En otras ocasiones, sin embargo, sí han retirado del mercado otros productos efectivos que causaron un número inferior de muertes. La regulación farmacéutica no es una tarea coherente.

Hablando una vez con un regulador de fármacos sobre los antitusígenos, me previno de los estudios incluidos en una solicitud de registro que afirmaran haber demostrado la eficacia de un fármaco. Es uno de los documentos más extraños que he leído nunca (y he leído muchísimos). Les pongo en situación: estos ensayos se habían realizado en la India, y consistían en que los participantes llevaban un minúsculo micrófono muy sensible creado por Procter & Gamble pegado a la nariz.

Este micrófono grababa cualquier sonido susceptible de ser, o de convertirse, en tos, por leve que fuera.<sup>9\*</sup> Los tres fármacos que se probaron (guaifenesina, bromhexina y dextrometorfano) surtieron efecto, pero... ¡sorpresa, sorpresa! Dichas grabaciones fueron totalmente irrelevantes para los pacientes. Además, dos de los tres fármacos provocaron un mayor volumen de esputo en los pacientes. Y eso ¿qué significa? Pues que si aumentaban la producción de esputo, también aumentaban los efectos expectorantes medidos como volumen de esputo. Pero esto no es un efecto beneficioso, sino más bien perjudicial. Estos estudios aparecieron publicados en *Pulmonary Pharmacology*, una misteriosa revista de la cual nunca había oído hablar. Los reguladores no tienen la culpa de verse forzados a aceptar tales insensateces; la culpa es de los políticos, porque no exigen resultados relevantes para los pacientes.

### *Ensayos clínicos realizados en países donde la corrupción campa a sus anchas*

Hoy en día los ensayos clínicos para los medicamentos se externalizan cada vez más a países poco supervisados y donde la corrupción está muy extendida. ¿Cómo vamos a saber si los resultados son ciertos o falsos si ni siquiera podemos supervisar los ensayos? A pesar de que buena parte de los científicos, los filósofos éticos y los grupos de consumidores se opusieron frontalmente a ello, la FDA decidió en 2008 que los ensayos clínicos realizados fuera de Estados Unidos ya no tenían que ajustarse a lo establecido en la Declaración de Helsinki, siempre que sirvieran para ayudar a las solicitudes de registro de los productos en Estados Unidos.<sup>93</sup> Disculpen, pero ¿acaso los de la FDA han perdido totalmente la cabeza? ¿Acaso los directivos de la FDA no han oído nunca hablar de los juicios de Núremberg? ¿No se acuerdan de los experimentos médicos realizados con prisioneros estadounidenses en lugares donde la Declaración de Helsinki no era un problema? ¿Tampoco están al corriente del caso Tuskegee, en Alabama, en el que los investigadores estudiaron durante cuarenta años a 399 hombres negros contagiados de sífilis y sin tratamiento para investigar el desarrollo natural de la enfermedad, a la vez que les negaban el acceso a programas de tratamiento que estaban disponibles para otros enfermos, y que muchos murieron de sífilis, sus esposas la contrajeron y sus hijos nacieron con sífilis congénita?<sup>94</sup> ¿O es que ni siquiera han oído hablar de las farmacéuticas que realizan las investigaciones para sus fármacos más peligrosos en países subdesarrollados porque los campesinos no demandan a las grandes farmacéuticas por daños y perjuicios, y porque las normativas sobre consentimiento informado o bien no existen o bien apenas se aplican?<sup>8</sup> El caso más conocido de

utilización de cobayas humanas en países subdesarrollados es el de los anticonceptivos orales, que fueron probados primero en Puerto Rico, después en Tahití y en México, y que cuando se probaron en Estados Unidos se escogió a gente humilde, el 90% de los cuales eran mexicanos o de ascendencia africana.<sup>8</sup>

A diferencia de este movimiento indefendible, el Tribunal de Apelaciones de Estados Unidos decretó poco después que la Declaración de Helsinki constituía una norma suficientemente consuetudinaria como para que se considerara vinculante en el caso de los ensayos para la meningitis que Pfizer realizó en Nigeria, donde los padres ni siquiera sabían que sus hijos tomaban parte en ellos. El tribunal revocó la decisión de un tribunal de primera instancia de sobreseer la demanda presentada por las familias de los niños que fallecieron o enfermaron por ser tratados con el antibiótico de Pfizer, la trovafloxacin (sin tener en cuenta que Médicos sin Fronteras distribuía un fármaco gratuito).<sup>95</sup> Pfizer contrató a investigadores para que reunieran pruebas de corrupción contra el fiscal general de Nigeria, en un intento de persuadirlo para que abandonara toda acción legal.<sup>96</sup> Pero no dio resultado, y Pfizer tuvo que indemnizar a las familias cuyos hijos habían fallecido. Cabe decir que en ningún momento el fármaco fue pensado para ser usado en el continente africano; Pfizer tenía planeado venderlo en Estados Unidos y Europa, pero en Europa se le retiró la licencia por su potencial toxicidad hepática.

### *Los efectos en resultados indirectos no bastan*

Una de las prácticas más nocivas de la regulación médica es la aprobación de fármacos basándose en sus efectos en resultados indirectos. Puesto que este error ha costado la vida a centenares de miles, incluso millones, de pacientes (véase más adelante), es difícil comprender por qué los reguladores no exigen efectos demostrados en resultados relevantes.

He aquí un ejemplo. En los dos años en que ejercí de médico, diagnosticué diabetes de tipo 2 leve a un anciano que fue ingresado por otro problema en el servicio de hepatología de mi hospital. Anoté en su historial que era habitual empezar el tratamiento con tolbutamida, pero como el único gran ensayo de tolbutamida que se había realizado fue cancelado prematuramente debido al excesivo número de muertes por problemas cardiovasculares y al hecho de que los pacientes que tomaron la mayoría de las dosis diarias eran también los que presentaban mayor nivel de complicaciones, decidí no iniciar el tratamiento con tolbutamida.

El jefe de mi departamento, en cuanto vio mis anotaciones en el historial, se puso hecho una furia. « ¿Cómo te atreves a decirme que no vas a empezar el tratamiento con tolbutamida? ¿No sabes que eso viola

las directrices dictadas por los endocrinólogos?». Le expliqué educadamente, pero con firmeza, que sabía más yo sobre ese fármaco que los endocrinólogos, puesto que había leído con detalle el informe del ensayo, así como la multitud de artículos y cartas que siguieron a su publicación, además de un libro que trataba este asunto. Dicho estudio (del University Group Diabetes Project [UGDP]) se llevó a cabo con independencia de la industria farmacéutica, y fue ampliamente debatido y reanalizado por diferentes grupos ajenos al que realizó el estudio. No tuve ninguna duda de que yo estaba en lo cierto, y mi superior, equivocado.

La tolbutamida disminuye los niveles de glucosa en sangre, pero esto no es más que un resultado indirecto. No se trata a los pacientes para reducir sus niveles de glucosa en sangre, sino para evitar complicaciones derivadas de la diabetes, principalmente las de tipo cardiovascular. Por lo tanto, creí que era absurdo —y aún lo creo— que si el único ensayo centrado en el estudio de las complicaciones cardiovasculares fue interrumpido debido a que el fármaco provocaba la muerte a los pacientes, aún se siga usando. El hecho de que los pacientes que siguieron plenamente el tratamiento con tolbutamida tuvieran un índice de mortalidad mayor que los poco cumplidores con el tratamiento fue particularmente convincente,<sup>97</sup> porque por lo general los pacientes que siguen las indicaciones de los médicos tienen mejor salud que los que no, y por lo tanto su tasa de supervivencia es mayor incluso cuando se les trata con placebo. Es lo que se demostró cuando se llevó a cabo una prueba con clofibrato, un agente reductor de lípidos.<sup>98</sup> Los resultados indicaron que la tasa de mortalidad era la misma con el fármaco y con el placebo, pero entre los que tomaron más del 80% del fármaco, únicamente un 15% falleció, en comparación con el 25% del resto ( $p = 0,0001$ ). Esto, por supuesto, no demuestra que el fármaco funcione; se apreció la misma diferencia en el grupo tratado con placebo, el 15% frente al 28% ( $p = 5 \times 10^{-16}$ ).

Upjohn, el fabricante de la tolbutamida, lanzó una agresiva campaña para desacreditar los resultados del estudio de UGDP a través de destacados y bien retribuidos académicos. Sus argumentos acabaron siendo, de forma progresiva, un ataque *ad hominem*." La farmacéutica presentó diversas demandas para evitar que la FDA la obligara a hacer públicos los resultados del estudio en los prospectos del fármaco. De hecho, la FDA se vio forzada a realizar una investigación cuyas conclusiones fueron, ni más ni menos, ¡que los datos del estudio habían sido falsificados!<sup>97</sup>

Se tendría que haber erradicado el uso de tolbutamida eliminando el fármaco del mercado, al menos de forma temporal, mientras los más escépticos con los resultados del ensayo realizaban otro alternativo. Pero

la FDA nunca llegó a solicitar a Upjohn que lo hiciera, así que nunca se hizo.

Parece que cuando se trata de la regulación farmacológica, nadie está dispuesto a aprender nada —o no demasiado— del pasado; la historia se repite constantemente. Durante los cuarenta años siguientes al ensayo de UGDP las farmacéuticas han dejado de realizar ensayos que puedan revelar que sus fármacos para la diabetes incrementan los episodios cardiovasculares, y, lo que es aún más alarmante, los reguladores se lo permiten. La rosiglitazona es un ejemplo reciente de un fármaco para la diabetes que fue aprobado basándose en su efecto en los niveles de glucemia, pero dado que también incrementaba las complicaciones cardiovasculares que teóricamente debía evitar, fue retirado del mercado en Europa. Esto fue en 2010, después del fallecimiento de miles de pacientes (véase el capítulo 16).

Historias similares pueden contarse de otras áreas terapéuticas.<sup>100</sup> Una vez se interrumpió prematuramente un ensayo para corregir las arritmias cardíacas debido a que dos fármacos, la encainida y la flecainida, provocaban la muerte de los pacientes. El ensayo fue diseñado en primera instancia como unilateral, lo que significa que los resultados sólo pueden indicar que el fármaco es beneficioso o neutro. Esto se debe a que los cardiólogos ni remotamente podían imaginarse que el tratamiento pudiera ser perjudicial.<sup>101</sup> En el punto álgido de su uso, a finales de la década de 1980, se calcula que los fármacos antiarrítmicos podían haber causado unas 50.000 muertes al año únicamente en Estados Unidos: la misma cifra de estadounidenses que fallecieron durante la guerra del Vietnam.<sup>102</sup> Su uso estaba muy extendido debido a que tenían un efecto positivo en un resultado indirecto, el electrocardiograma; y aunque la FDA albergaba serias dudas acerca de su seguridad, sucumbió a las presiones de las farmacéuticas, que —como era de prever— recomendaron estos fármacos para personas totalmente sanas con alguna de estas arritmias benignas que muchos de nosotros tenemos.

La reducción de tumores es otro resultado indirecto conocido, pero engañoso. El objetivo principal de los enfermos de cáncer es sobrevivir, pero algunos tratamientos para reducir el tamaño del cáncer aumentan la mortalidad, como por ejemplo la radioterapia en mujeres diagnosticadas de cáncer de mama en un cribado.<sup>103</sup> Puede que las dosis elevadas tengan un efecto mayor en el tumor, pero también son la causa de muerte de más pacientes. Con una dosis suficientemente alta se puede acabar con el cáncer, pero al mismo tiempo con todos los pacientes. Esto demuestra cuán absurdo resulta este resultado indirecto.

El año 2008, la FDA concedió la aprobación acelerada para el bevacizumab (Avastin) para el tratamiento del cáncer de mama metastásico, a pesar de que no aumentaba la supervivencia total, sino sólo la supervivencia sin progresión.<sup>104</sup> En este caso no se trata sólo de un resultado indirecto, sino que además se presta al sesgo, ya que la decisión de si ha habido progresión o no es bastante subjetiva. La FDA obligó a la compañía a realizar más ensayos clínicos. Éstos no mostraron un efecto en la supervivencia sin progresión, y sí efectos perjudiciales importantes, incluyendo la muerte. Tres años más tarde este fármaco, cuyo precio anual ascendía a unos 80.000 dólares, fue eliminado para el tratamiento del cáncer de mama.<sup>105</sup>

### *La falta de datos de seguridad de un fármaco es inadmisibile*

Cada vez que se aprueba un fármaco sin los datos de seguridad adecuados aun sabiendo que provoca daños, las autoridades reguladoras cometen un craso error. El caso de los inhibidores de la COX-2 es el ejemplo perfecto de esto, ya que su mecanismo de acción predecía un aumento del riesgo de mortalidad cardiovascular. Al preguntar acerca de ese caso a un regulador farmacéutico, éste me respondió que si tuvieran que solicitar todos esos datos, la introducción de fármacos importantes en el mercado podría retrasarse años.

A mí no me la cuelan. Sería tan sencillo como que una empresa farmacéutica llevara a cabo un ensayo de grandes dimensiones para su inhibidor de la COX-2 que determinara cuáles son sus riesgos. Así pues, las farmacéuticas son las culpables de creer que no les pasa nada por recortar gastos. Si se hubiera estudiado el rofecoxib (Vioxx) en los grupos adecuados de pacientes, se hubieran podido detectar rápidamente sus daños, puesto que el número de pacientes que deben ser tratados en un año para que se produzca un infarto de miocardio adicional es de sólo 70.<sup>19</sup> Existe, además, un problema ético de fondo, y éste no puede ser sorteado por insignificantes reivindicaciones sobre pragmatismo y pérdida de ingresos. Desgraciadamente, las agencias de control farmacéutico sucumben a los insostenibles argumentos que les ofrecen las farmacéuticas.

Vioxx fue retirado del mercado en 2004, y el valdecoxib (Bextra), en 2005. Antes de que Bextra fuera eliminado del mercado, nueve de los diez consejeros de la FDA relacionados con la industria votaron para que siguiera comercializándose.<sup>106</sup>

En 2008, la FDA se planteó si en el futuro se deberían exigir estudios posteriores a la comercialización de un fármaco sobre aspectos importantes, como la morbilidad y la mortalidad cardiovascular.<sup>107</sup> Sin

embargo, sólo se realizan un tercio de estos estudios,<sup>46</sup> y todo el mundo sabe que la FDA no obliga a llevarlos a cabo, ya que no tiene autoridad para ello. A partir de 2007, la no realización de un estudio posterior a la comercialización de un fármaco o la no modificación del etiquetado pueden suponer multas de hasta diez millones de dólares.<sup>54</sup> Como estas cantidades no son más que calderilla para las grandes empresas farmacéuticas, esta medida no es sino un apaño, una triquiñuela de cara a la galería. Incluso cuando *sí* se han realizado estos estudios, algunos de sus resultados pueden mostrar que el fármaco ha matado a miles de pacientes, cosa que se podría haber evitado si se obligara a realizar estudios adecuados *antes* de que las agencias decidieran si aprobar o no un fármaco en concreto. Realizar estudios cuando el fármaco ya está en el mercado es, por lo tanto, una pésima idea si se compara con la posibilidad de rechazar la solicitud para la autorización comercial de un fármaco. Hace falta disponer de todos los datos importantes de cada nuevo fármaco de tipo terapéutico; y es que un nuevo fármaco puede matar a gente a pesar de que otros diez muy similares no lo hagan.

Otro problema es que los estudios posteriores a la comercialización requeridos no tienen que ser necesariamente ensayos aleatorizados, sino simples estudios de observación, en cuyo caso es muy difícil encontrar indicios de peligro. Los grupos tratados con un fármaco y los grupos de control que no son tratados difieren en muchos aspectos. El hecho de que se duplique el índice de infartos de miocardio en ancianos puede ser debido simplemente a que estos pacientes son más propensos a padecerlos que otros. Los pacientes con artritis reumatoide, por ejemplo, son más propensos a presentar un infarto de miocardio que otros individuos de su misma edad, por lo que resulta más complicado detectar el hecho de que los inhibidores de COX-2 pueden provocar la muerte a estos pacientes.

Otro método poco eficaz para la detección de los peligros de los fármacos es el de informar de manera espontánea a los reguladores de los efectos adversos importantes. En 2010 la FDA mandó un comunicado de doce páginas a Pfizer por no haber informado sobre los efectos secundarios graves e inesperados de sus fármacos una vez realizada una investigación de seis semanas en las propias instalaciones de la empresa.<sup>108</sup> *Pfizer, sin justificación alguna, había clasificado mal, o marcado como poco importantes, informes sobre la ceguera causada por la Viagra (sildenafil) y otros fármacos similares dentro del período de quince días que establecía la agencia. Pfizer también fue amonestada en 2009, y la FDA dijo que los retrasos de la compañía farmacéutica para alertar a la agencia sobre los efectos nocivos no dejaban de aumentar. Por lo tanto, se comunicó a Pfizer que, de no solucionarse los problemas,*

podían emprenderse acciones legales sin previo aviso, además de un retraso en la aprobación de los fármacos pendientes del visto bueno de la agencia.

En 2012, la EMA reprendió a Roche por no informar sobre las cerca de 80.000 posibles reacciones adversas de sus fármacos, incluyendo las 15.161 muertes en Estados Unidos.<sup>109</sup> Los reguladores identificaron deficiencias adicionales relacionadas con la evaluación y la presentación de informes a las agencias del medicamento de posibles reacciones adversas en 23.000 pacientes y 600 participantes en ensayos clínicos.

#### DEMASIADAS ADVERTENCIAS Y DEMASIADOS FÁRMACOS

Todos los fármacos llevan consigo una larga lista de advertencias, contraindicaciones y prevenciones donde se explica, por ejemplo, el tipo de pacientes, las condiciones de salud u otros fármacos para los que la ingesta simultánea puede resultar peligrosa. Si echan un vistazo a algún anuncio que aparezca en una revista médica, verán lo abrumador que puede ser. Puede haber más de veinte advertencias para un único fármaco. He aquí un ejemplo.

#### *Estatinas*

Muchos de mis compañeros están obsesionados con el colesterol. Opinan que cualquier persona de más de cincuenta años debería tomar algún tipo de estatina, independientemente de cuáles sean sus cifras de colesterol, puesto que disminuye el riesgo de muerte. También creen que las estatinas no presentan efectos secundarios suficientemente importantes para ser mencionados, o incluso que no tienen efecto secundario alguno.<sup>110</sup> Echemos un vistazo al anuncio que apareció en las primeras páginas de la revista *JAMA* el 19 de septiembre de 2012. Decía: «Si quiere disminuir sus niveles de colesterol LDL y otros lípidos, pruebe LIVALO®».

No es ésta la razón por la que usted podría considerar la posibilidad de tomar una estatina, ¿verdad? Probablemente querría tomar LIVALO para reducir su riesgo de muerte, no para mejorar ciertos valores de laboratorio. ¿Podemos estar seguros de que una estatina en concreto reduce nuestro riesgo de muerte? Pues no. No podemos, puesto que las estatinas son aprobadas según su efecto en los lípidos plasmáticos. Puede que LIVALO reduzca el riesgo de muerte por infarto de miocardio, pero también puede aumentar el riesgo de muerte por otras causas. Es decir, no hay forma de saber si se corre mayor o menor riesgo de muerte al tomar LIVALO.

Únicamente por las dos primeras frases del anuncio, yo contestaría un claro «No, gracias». Nadie debería tomar estos fármacos «salvavidas» sin saber si harán que su riesgo de muerte aumente o disminuya.

Aun así, sigamos leyendo. En la página dos, el anuncio dice: «El uso de este fármaco debe ser parte de un tratamiento de factores de riesgo múltiples en personas que necesitan modificar su perfil lipídico. Los agentes transformadores de lípidos deben usarse como complemento a una dieta baja en grasas saturadas y colesterol únicamente cuando la respuesta a la dieta y a otras medidas no farmacológicas haya sido inadecuada».

Ajá. No es a eso a lo que se refieren mis compañeros cuando prácticamente proclaman que deberíamos beber agua mezclada con estatinas. No sigo una dieta ni tampoco ninguna «otra medida no farmacológica» (¿qué demonios es eso?), pero es que además ¿cómo va a decidir alguien si necesito o no modificar mi perfil lipídico? ¿Se dan cuenta de cuán subjetivo es todo esto, cuán confuso resulta el lenguaje regulatorio?

Un poco más adelante aparece lo que yo quería saber, aunque curiosamente bajo el subtítulo «Limitaciones de empleo»: <sup>4</sup>

¡Lo sabía! No tenemos ni idea de si LIVALO tiene el efecto que deseamos, y además corremos el riesgo de padecer graves daños musculares. Cada uno de nosotros absorbe y metaboliza los fármacos de manera diferente, y habrá quienes presentarán daños musculares graves aunque no superen los 4 mg al día. Podría ser mi caso. Llegado a este punto, en vez de llamarlo LIVALO, bauticé el fármaco como DÉJALO.

La primera página del anuncio no dice nada sobre los posibles beneficios del fármaco, a excepción del subtítulo sobre los lípidos, que no resulta de mucha utilidad. El resto de la página está destinado a los efectos perjudiciales, que ellos llaman «Información relevante para su seguridad». Mi escepticismo sigue aumentando cuando leo:

«Existen informes de casos de miopatía y rhabdomiólisis con insuficiencia renal aguda derivados de la mioglobulinuria por el uso de inhibidores de la HMG-CoA reductasa, entre los que se incluye LIVALO». Dichos efectos aumentan por factores como la dosis, la edad avanzada del paciente (a partir de sesenta y cinco años), la insuficiencia renal, el hipotiroidismo tratado de manera incorrecta, y por su combinación con

---

4 «Dosis de LIVALO superiores a 4 mg una vez al día se asociaron con un aumento del riesgo de miopatía grave en estudios clínicos previos a su comercialización. No supere la dosis diaria de 4 mg de LIVALO».

• «El efecto de LIVALO en la morbilidad y la mortalidad cardiovascular no ha sido determinado».

fibratos o dosis hipolipemiantes de niacina (menos de un gramo al día).

Y entonces es cuando todo se complica de verdad. «Se debe interrumpir el tratamiento con LIVALO si los valores de creatina-cinasa son notablemente elevados, o si se diagnostica miopatía o si se sospecha que pueda existir», y «recomienden a los pacientes que les informen de inmediato de dolores musculares, dolores o astenia idiopáticos, en especial si aparecen acompañados de malestar general o fiebre; si aparecen estos signos y síntomas, deberá interrumpirse el tratamiento de LIVALO».

¡Dios mío! La creatina-cinasa es un tipo de enzima muscular, y los pacientes tratados con estatinas a menudo presentan estos síntomas<sup>tm</sup> (a pesar de que el anuncio dice que son infrecuentes). Así pues, ¿cómo se supone que los pacientes saben cuándo deben interrumpir el tratamiento con LIVALO?

Sabemos, también, que causa lesiones hepáticas. Las pruebas de enzimas del hígado deben realizarse antes de empezar el tratamiento o en caso de que aparezcan síntomas de lesión hepática; por lo tanto, no tiene mucho sentido analizar las enzimas del hígado si éste ya presenta daños. «Existen escasos informes realizados después de la comercialización del fármaco que muestren fallo hepático, mortal o no mortal, en pacientes tratados con estatinas, incluyendo la pitavastatina». O sea, que puede matarnos.

LIVALO, además, incrementa el nivel de glucosa en sangre, que a su vez incrementa el riesgo de muerte por problemas cardiovasculares.

No voy a extenderme más, pero creo que es importante darse cuenta de que los fármacos nunca son totalmente seguros. Es útil disponer de chalecos salvavidas, ya que en caso de accidente pueden salvarnos y no van a provocarnos nunca la muerte. Con los fármacos es diferente: las estatinas pueden disminuir el riesgo de muerte por cardiopatía, pero también pueden incrementar el riesgo de morir debido a otras causas; no es demasiado, pero una estatina, concretamente la cerivastatina (Baycol), fue retirada del mercado debido a que hubo pacientes que murieron a causa de problemas musculares o insuficiencia renal.

Cualquier persona debería considerar los pros y los contras de un fármaco, y nuestro médico no siempre resulta ser la persona más adecuada para consultarle, ya que a muchos les han lavado el cerebro y puede que hayan sido sobornados por la propia industria. Lo que nos gustaría saber es exactamente esto: ¿cuánto más tiempo viviremos, de media, si tomamos un determinado fármaco? Cuanto mayores somos, menor es el beneficio. Aunque no muramos por una cardiopatía, seguramente moriremos debido a otra cosa. Lo previsible para un varón de sesenta y cinco años, no fumador y con una presión sanguínea sistólica

de 140 mmHg y el colesterol de 5 mmol/l es que viva tres meses más si toma estatinas durante el resto de su vida.<sup>112</sup> No es demasiado tiempo, especialmente si este tiempo de vida añadido lo pasa sentado en una residencia de ancianos, demente y padeciendo incontinencia. Puede que hubiera preferido un fármaco que acortara la duración de su sufrimiento. Se debería consultar a los pacientes sobre cuáles son exactamente sus expectativas. Una encuesta realizada a más de 10.000 personas mostró que el 60% de las que habían tomado estatinas presentaron efectos secundarios musculares. Asimismo, el 25% de los que actualmente las toman también los padecen.<sup>110</sup>

Otros fármacos modificadores de lípidos son igual de interesantes. Se suponía que aumentar las lipoproteínas de alta densidad era algo beneficioso, pero un fármaco que lograba esto no tuvo, en cambio, ningún efecto en la progresión de la aterosclerosis coronaria en ensayos con aproximadamente 1.000 pacientes.<sup>107</sup> Este fármaco se llama torcetrapib. ¿Son capaces de pronunciar, y no digamos recordar, este nombre? Uno de los motivos por los que los nombres químicos (creados por las empresas farmacéuticas) son tan absurdos es que los médicos se ven obligados a usar su nombre comercial. Eso hace que sea menos probable que prescriban un genérico más barato cuando el fármaco deja de estar protegido por una patente. Afortunadamente, esta farmacéutica en concreto realizó un ensayo con 15.000 pacientes que demostró que el fármaco mata, de manera que el fabricante interrumpió el proceso.

Otro fármaco modificador de lípidos, la ezetimiba, fue aprobado por la FDA en 2002, ya que disminuía en un 15% el colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad en sangre.<sup>107</sup> En 2007, las ventas de este fármaco llegaron a los 5.000 millones de dólares en Estados Unidos, a pesar de que se desconoce si sus efectos son beneficiosos o perjudiciales.

### *Las advertencias no son más que parches*

Es imposible que los médicos sepan todo lo que tienen que saber sobre los fármacos para prescribirlos de una forma segura, y por lo tanto no resulta sorprendente que cometan muchos errores. El problema fundamental es que los reguladores se enfrentan a los fármacos de manera individual, de uno en uno, y no tienen en consideración que los médicos no pueden conocer todas las advertencias de absolutamente todos los fármacos que recetan. Lo que importa a los reguladores no es más que poder decir «no es culpa nuestra, porque nosotros ya os hemos avisado, ¿verdad?».

Los médicos saben que el anticoagulante warfarina puede resultar peligroso si interactúa con otros fármacos y algunos alimentos, pero ni

ellos mismos pueden tomárselo de manera segura. Según un estudio, el 65% de los pacientes tomaron al menos uno de los otros fármacos que, administrados junto con la warfarina, aumentan el riesgo de hemorragia. En otro estudio se prescribieron dichos fármacos a cerca de un tercio de los pacientes.<sup>113</sup>

Se creía que la cisaprida (el Propulsid de Johnson & Johnson) mejoraba la motilidad gastrointestinal, pero fue retirada del mercado debido a que algunos pacientes fallecieron a consecuencia de las arritmias cardíacas que provocaba. En 1998 la FDA incluyó nuevas advertencias sobre las contraindicaciones de este fármaco en los prospectos de los envases. Los médicos fueron avisados de estos cambios mediante una circular remitida por el fabricante. Pero estas advertencias dieron escaso o nulo resultado.<sup>114</sup> Durante el año anterior a dicha acción reguladora se contraindicó el tratamiento de cisaprida para el 26, el 30 y el 60% de los pacientes que la tomaban en tres de los centros que realizaron un estudio; pasado un año del cambio de regulación, su uso estaba contraindicado para el 24, el 28 y el 58% de quienes la tomaban. A pesar de que nunca debió ponerse en el mercado, Johnson & Johnson mantuvo este fármaco y con él facturó más de 1.000 millones de dólares cada año. Cuando la FDA, en 2000, pidió que compareciera en una sesión informativa pública, un ejecutivo de la farmacéutica confesó que no habían sido capaces de demostrar que este fármaco fuera eficaz.<sup>85</sup> Una vez más, los fallos en la regulación supusieron tragedias para personas corrientes.<sup>115</sup>

«Vanessa era una chica sana. No bebía, ni fumaba, ni tomaba drogas. Bueno, con una excepción: el año anterior había tomado regularmente cisaprida, un fármaco para combatir el reflujo gastroesofágico, comercializado con el nombre de Propulsid. Su médico, que le había diagnosticado bulimia leve, le prescribió este fármaco puesto que ella se quejaba de tener reflujo y se sentía hinchada después de las comidas. Ni el médico ni el farmacéutico hicieron referencia a los peligros de la cisaprida». El 19 de marzo de 2000 su padre fue testigo de que su hija de quince años caía inconsciente al suelo de su domicilio. «La llevamos rápidamente al hospital, y al día siguiente murió. ¿La causa? Fallo cardíaco». Cinco meses más tarde el fármaco fue retirado del mercado, pero ya era demasiado tarde para Vanessa.

A raíz de la muerte de su hija, el padre se metió en política y llegó a ser elegido miembro del Parlamento canadiense. Quería cambiar la regulación de los fármacos. Mostró su incredulidad ante el hecho de que los fármacos de venta por receta no estén tan estrictamente regulados como otros potenciales peligros para la salud pública: «El ministro de Transportes no “negocia” con los transportistas la presencia de vehículos peligrosos en las carreteras». Por ley, los médicos deben informar de qué

transportistas no son aptos para ejercer su profesión, y además se les paga por hacerlo. El equivalente de la aprobación rápida de fármacos para su comercialización es como si «se obligara a los controladores aéreos a que hicieran aterrizar los aviones más rápidamente». Pasados once años de las investigaciones sobre la muerte de su hija, no se ha materializado ni una sola de sus principales peticiones de reforma.

Tenemos miles de fármacos a nuestro alcance, y me pregunto por qué no se ha estudiado si esta gran cantidad de fármacos resulta beneficiosa o perjudicial. Estoy convencido de que resulta perjudicial. No puede catalogarse de beneficioso algo que, como los fármacos, sea la tercera causa de muerte.

A diferencia de los médicos, los pacientes sí pueden conocer los peligros de cada fármaco; pueden hacer algo tan simple como leer el prospecto y dejar de tomarlo si consideran que es demasiado arriesgado para ellos. También espero que este libro ayude a que muchos ciudadanos indignados salgan a la calle para protestar y a manifestarse, hasta que nuestros políticos se vean obligados a introducir las tan necesarias reformas que les pedimos.

### *Conocemos muy poco sobre la polimedicación*

Muchos pacientes son tratados con diversos medicamentos a la vez, especialmente los ancianos. Un estudio con 762 personas que vivían en residencias de ancianos realizado en Suecia mostró que el 67% de ellas tomaban diez o más medicamentos con receta.<sup>86</sup> Un tercio estaban en tratamiento con tres o más fármacos psicoactivos; aproximadamente la mitad tomaban antidepresivos y tranquilizantes, y una quinta parte tomaban anticolinérgicos para, por ejemplo, la incontinencia urinaria. Todos estos fármacos pueden provocar deterioro cognitivo, confusión y caídas, todas ellas causas importantes de mortalidad entre los ancianos. Los pacientes y sus cuidadores a menudo confunden los síntomas con signos de su avanzada edad o de enfermedades inminentes, como demencia o Parkinson. Pero cuando el médico interrumpe el tratamiento, muchos pacientes parecen rejuvenecer, dejan a un lado los andadores (que debían llevar a causa de la falta de equilibrio) y vuelven a mostrarse tan activos como antes. Un estudio realizado en Estados Unidos mostró que casi el 18% de los pacientes del programa sanitario estadounidense Medicare tomaban fármacos no indicados para ancianos.<sup>85</sup>

Tal como sucede con los reguladores, los médicos analizan los problemas de uno en uno, y a menudo recomiendan empezar un tratamiento diferente cada vez. A menudo, también, se olvidan de decir a sus pacientes que dejen de tomar un fármaco cuando ya no lo necesitan. Mi contribución más importante a la medicina interna fue detener el

tratamiento farmacológico a los pacientes que acababan de ingresar, aunque eso me hizo ver que muchas veces los pacientes volvían más tarde al hospital dopados con esos mismos fármacos, recetados por su médico de cabecera. Sin duda, se trata de una tarea hercúlea.

Conocemos muy poco de lo que pasa cuando un paciente toma muchos fármacos, pero lo que sabemos es más que suficiente para actuar. Cada uno de esos fármacos puede afectar a diversas funciones corporales, además de la que es objetivo del fármaco, y pueden interactuar de manera imprevisible. Sabemos que muchas veces los ancianos están sobremedicados, y esto tiene consecuencias nocivas. Un ensayo clínico aleatorizado demostró que la reducción de fármacos hacía disminuir tanto las muertes como los ingresos hospitalarios. En un estudio posterior en que se redujo la media de fármacos de 70 pacientes de 7,7 a 4,4 mostró que el 88% de ellos refirieron una mejora en su salud, y que las funciones cognitivas de muchos de ellos también mejoraron.<sup>7</sup> He aquí una historia típica, aparte del hecho de que pocas personas de edad avanzada son tan afortunadas:<sup>8</sup>

Quando mi padre tenía ochenta y ocho años fue hospitalizado a causa de unos mareos, que aparecieron en cuanto aumentó su medicación. En el hospital le recetaron más medicamentos, que sólo hicieron que se sintiera más confuso, asustado e incoherente. Su médico le transfirió a una residencia de ancianos, y allí mi padre no hacía más que llorar, se ensuciaba y pedía a la gente que por favor le diera la mano, y se le otorgó la tarjeta de «No Reanimación». Por si fuera poco, de nuevo le aumentaron la medicación.

Convencí al médico de la residencia para que interrumpiera toda la medicación y contraté a un enfermero personal con el fin de que se encargara de que mi padre siguiese una dieta orgánica, rica en frutas, verduras, fibra, legumbres, frutos secos y semillas. Al cabo de tres días mi padre experimentó una recuperación tan milagrosa que los miembros del equipo de enfermería de su planta ni siquiera le reconocían. Cuando llamé y hablé con él, mi padre volvía a ser el de antes, e incluso se quejó de que estaba aburrido, y dijo que necesitaba juegos de mesa. Le dieron el alta al día siguiente, y sólo al cabo de varios años falleció, relajado y tranquilo, en su casa.

Y ahora la historia de una mujer, también de ochenta y ocho años. Ingresa en el hospital por diarrea y mareos.<sup>9</sup> Su familia pronto se sorprendió del rápido deterioro de su estado de salud y de la aparición de nuevos y extraños síntomas, incluso delirios; y no podían despertarla. Vieron que tomaba varios fármacos nuevos, como analgésicos y antidepressivos, a pesar de que no estaba deprimida; sólo se lamentaba del cambio de vida que experimentaba, y con razón, pues se pasaba todo el día contemplando las paredes de una habitación de hospital. Al mismo

tiempo, un psiquiatra le diagnosticó alzhéimer y le aconsejó que tomara donepezilo (Aricept). Su nuera se negó, y tiró buena parte de los medicamentos, hecho que tuvo espectaculares consecuencias: la anciana volvió a ser ella misma. Esta experiencia impulsó a su nuera a convertirse en defensora de los pacientes: «Me fijé en todas aquellas personas de los centros y residencias de larga estancia, y cuyas familias o bien desconocían los problemas o temían crearlos, y pensé: ¿Quién les va a defender?».

La medicina moderna no siempre es la más idónea para los ancianos. Cualquier médico ha visitado un paciente de ochenta años, medicado y obsesionado con la artritis, el alzhéimer y los valores de colesterol. Si se compara este paciente con alguien con las mismas condiciones físicas pero que admite simplemente que le duelen las rodillas y que a veces le cuesta recordar algunas cosas, ¿cuál de los dos está mejor?<sup>120</sup>

## II

### ACCESO PÚBLICO A LOS DATOS EN LAS AGENCIAS DEL MEDICAMENTO

Si las empresas farmacéuticas quisieran publicar estudios negativos, podrían hacerlo, pero la verdad es que no quieren. Resulta divertido ver a tantas personas —científicos y médicos— comentando unos datos que nunca han visto.

**RUSSEL KATZ, director del  
departamento de  
neurofarmacología de la FDA<sup>1</sup>**

Si el éxito comercial depende de la ocultación de datos importantes para recetar fármacos con seguridad y criterio, entonces tenemos un grave problema con nuestras prioridades en cuanto a la sanidad. Es de vital importancia para la sanidad pública que los médicos y la sociedad tengan acceso a todos los datos generados por los ensayos con voluntarios enfermos y sanos; no vale que se publique una muestra sesgada de los datos, como pasa en la actualidad.

Un buen punto de inicio sería poder acceder a la totalidad de los datos que las farmacéuticas han entregado a las agencias del medicamento. Hans Melander, jefe de estadística de la Agencia Sueca del Medicamento, y sus compañeros de trabajo, tienen acceso a estos datos, y en 2003 mostraron que los informes sobre ensayos clínicos acerca de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) publicados contenían numerosos errores, a diferencia de los informes de estudio que se habían presentado al solicitar el registro de los fármacos.<sup>2</sup> De los 42 ensayos que recibió la agencia, en todos menos en uno las farmacéuticas habían realizado un análisis por intención de tratar y un análisis por protocolo (en los que no se tiene en cuenta a los participantes que abandonaron el estudio). Sin embargo, sólo en dos de las publicaciones se habían presentado ambos análisis; en el resto, la farmacéutica únicamente había presentado el análisis por protocolo

con mejores resultados. Esto creó una opinión errónea acerca de la eficacia de los fármacos (véase anexo 10).<sup>3</sup> Además, se publicaron ensayos diferentes como si fueran uno, faltaban referencias cruzadas a múltiples publicaciones, y en ocasiones los nombres de los autores de un mismo estudio no coincidían con las diversas publicaciones de un mismo ensayo.

Esta manipulación de los datos fue confirmada por un ensayo sobre los antidepresivos realizado en 2008, que demostraba además la divergencia entre los datos de un ensayo y los presentados a la FDA.<sup>4</sup> En los ensayos publicados, el efecto del fármaco era un 32% superior al que indicaban los ensayos en posesión de la FDA, y de más del doble que el indicado en los ensayos no publicados. Por si no fuera suficiente, los resultados habían sido sesgados a favor del fármaco. Seis ensayos que la FDA catalogó como dudosos fueron considerados positivos cuando aparecieron publicados. Y aún hay más: de los 24 ensayos con resultados negativos, 8 de ellos fueron publicados, pero en 5 se manipularon los resultados para que parecieran positivos. Otro estudio, que tomó como base 164 ensayos de 33 solicitudes para la aprobación de nuevos fármacos, probó también que lo que aparecía publicado no reflejaba la información entregada a la FDA.<sup>5</sup>

Los reguladores farmacéuticos han usado los argumentos más absurdos para denegar a los científicos el acceso a los datos y ensayos no publicados. Incluso han ocultado los suicidios ocurridos durante los ensayos que analizaban los efectos de los fármacos para evitar el suicidio.<sup>6</sup>

Las justificaciones que ofrecen las empresas farmacéuticas son absurdas y abusivas para los pacientes a partes iguales. La propuesta de que fuera obligatorio registrar todos los ensayos, de manera que se tuviera información de los que no aparecen publicados, fue rechazada en 2000 por los representantes de la industria farmacéutica al alegar que la existencia de estos ensayos era un secreto comercial.<sup>7</sup> Drummond Rennie, director adjunto de *JAMA*, se preguntó qué motivos esgrimía la FDA para estar totalmente ausente en este debate, y por qué no corrigió los datos publicados en las revistas cuando diferían de la realidad con la excusa de que no estaba autorizada a hacerlos públicos. Muy mal. Se supone que la FDA existe precisamente para eso: para proteger la salud de la sociedad.

Iain Chalmers, fundador de la Colaboración Cochrane, cree que la mala gestión informativa de la investigación es un caso de mala praxis científica tan grave como la invención de datos falsos.<sup>8</sup> Yo comparto su opinión. Es más, las consecuencias para los pacientes son aún más devastadoras, ya que se trata de un mal común. Si obtenemos el promedio, sólo la mitad de los estudios aparecen publicados.<sup>9</sup> Y podría ser mucho peor. Una revisión de la dispepsia causada por cinco AINE antiguos encontró quince ensayos controlados con placebo publicados y

once más sin publicar en la web de la FDA.<sup>10</sup> Sólo uno de ellos fue publicado y entregado a las empresas farmacéuticas, pero sus autores no eran los mismos que aparecían en el informe de la FDA.

¿Nadie se ha preguntado por qué en todo el mundo se dan estos patrones de mala praxis científica en la sanidad? Si los investigadores de un estudio eliminaran la mitad de los resultados por el simple hecho de que no obtuvieron lo que esperaban y publicaran el resto, todo el mundo consideraría que se trata de un caso de mala praxis científica. En cambio, cuando desaparecen ensayos completos lo vemos como algo normal, a pesar de que es una actividad absolutamente inmoral para nuestros pacientes.<sup>711</sup> La presentación selectiva de resultados es un acto de mala praxis científica,<sup>12</sup> como lo reconoció la Asociación Danesa del Medicamento.<sup>13</sup> Y sin embargo, nuestras instituciones a menudo nos han fallado. Las organizaciones no han unido fuerzas en ningún momento para plantarse y reclamar que esta situación llegue a su fin. Ninguna, excepto una: la Facultad de Medicina Farmacéutica del Reino Unido, una pequeña organización formada por 1.400 miembros.<sup>11</sup>

#### NUESTRA EXPERIENCIA CON LA AGENCIA EUROPEA DEL MEDICAMENTO EN 2010

En el año 2007 Anders Jorgensen, un estudiante de doctorado, y yo mismo decidimos que el secretismo de las agencias del medicamento era intolerable, y que debíamos hacer todo lo posible para acceder a los estudios no publicados de la Agencia Europea del Medicamento (EMA). En el caso de no conseguirlo —lo que creíamos que iba a pasar—, publicaríamos nuestra experiencia, centrándonos especialmente en los argumentos y las razones de los reguladores, para explicar a la sociedad la inmoralidad de este secretismo, y que a partir de ahí seguiríamos luchando hasta conseguirlo.<sup>14</sup>

Para nuestro análisis escogimos los fármacos antiobesidad debido a su alta peligrosidad, lo que ha provocado que muchos de ellos hayan sido retirados del mercado después de haber causado daños irreparables. Solicitamos a la EMA el acceso a los informes sobre los ensayos clínicos y los correspondientes protocolos de los que disponían sobre el rimonabant y el orlistat.

Quisimos remarcar los objetivos de nuestra investigación, así como explicar a la agencia que era imprescindible que los documentos presentados por las farmacéuticas estuvieran disponibles para ser consultados por investigadores independientes; les dijimos que era importante debido al uso generalizado que se haría de estos fármacos en el futuro, así como el relativamente pequeño efecto en el sobrepeso que

indicaban los estudios realizados y las serias dudas que existían acerca de su seguridad. De hecho, el rimonabant fue retirado en Europa a mitad del proceso, debido a que estudios independientes descubrieron que los efectos adversos (incluyendo depresión aguda y aumento del riesgo de suicidio) eran mucho más graves y habituales de lo que decían los estudios clínicos entregados por la farmacéutica que los producía, Sanofi-Aventis.<sup>15</sup>

Expusimos a la EMA que el secretismo no juega a favor de los intereses de los pacientes porque el sesgo en los ensayos farmacológicos es demasiado frecuente, y añadimos que hasta aquel momento habíamos sido incapaces de encontrar información susceptible de comprometer ninguna clase de interés comercial en ninguno de los 44 protocolos de ensayos de la industria que ya habíamos analizado. Aunque la intención primaria de la EMA es proteger a la sociedad, su respuesta —sin comentarios o argumentaciones que la sostuvieran— fue que los documentos no podían hacerse públicos porque, de lo contrario, los intereses comerciales se verían afectados.

Entonces, nos pusimos en contacto con el director ejecutivo de la EMA, Thomas Lonngren, y le rogamos que nos explicara los motivos por los cuales la agencia creía que los intereses comerciales de la industria farmacéutica debían reemplazar el bienestar de los pacientes. Mediante ejemplos reales, le explicamos que a raíz de la posición que había tomado la EMA era probable que los pacientes murieran de forma innecesaria y que fueran tratados con fármacos de peor calidad y potencialmente más perjudiciales debido a que sus médicos desconocían los beneficios y los perjuicios reales de los productos que recetaban.

Lönngren nos respondió con una carta prácticamente calcada de la primera, haciendo caso omiso a nuestras peticiones de que aclarara ciertas cuestiones, y nos dijo que podíamos presentar una queja formal al Defensor del Pueblo europeo, el señor Nikiforos Diamandouros. Y lo hicimos.<sup>14</sup>

El caso tardó tres años en resolverse. Describimos todo el proceso en el *BMJ*<sup>14</sup> y publicamos los 27 documentos que intercambiamos el Defensor del Pueblo europeo, la EMA y nosotros, así como un informe completo del caso en nuestra web ([www.cochrane.dk/research/EMA](http://www.cochrane.dk/research/EMA)).

Para no divulgar los documentos, la EMA alegó cuatro motivos: la protección de los intereses comerciales, la no anulación de los intereses públicos, el complejo trabajo burocrático que suponía y el poco valor

que tenían los datos para nosotros después de que la propia EMA los redactara.<sup>14</sup> Estoy seguro de que Lönngren creía estar totalmente blindado con su argumentación y que nunca imaginó que el Defensor del Pueblo fuera a rechazar sus cuatro motivos. Éste declaró que era posible que se pusieran en peligro los intereses comerciales, pero que el riesgo de que se vulnerara un interés debía estar bien fundamentado y no ser una mera hipótesis. También afirmó que no veía cómo el hecho de poder acceder a esos datos podría vulnerar algún interés comercial. Después de haber revisado los informes y protocolos pertinentes en la sede de la EMA en Londres, concluyó que ninguno de ellos contenía información comercial confidencial.<sup>14</sup>

El Defensor del Pueblo indicó que habíamos establecido una norma de interés público de primer orden, pero añadió que esta cuestión sólo resolvía el hecho de si revelar determinada información afectaba a los intereses comerciales. Solicitó a la EMA que justificara su postura al afirmar que no existía tal interés público, a lo que Lönngren decidió no responder, limitándose a decir que no habíamos presentado pruebas que demostraran la existencia de dicho interés. ¡Por supuesto que lo habíamos demostrado! Pero es que además su razonamiento era irrelevante. Si a un sospechoso de un delito se le pregunta por su coartada, no se salva por pedir la coartada a otra persona.<sup>14</sup>

Respecto al complejo trabajo burocrático y a la inutilidad de los documentos después de que fueran redactados por la EMA, el Defensor del Pueblo dijo que los documentos que solicitábamos no indicaban los nombres de los pacientes sino sus números de identificación y el de los centros en que se habían realizado los estudios, y concluyó que los únicos datos personales eran los de los autores del estudio y de los principales investigadores involucrados, y que redactar esta información era una tarea fácil y rápida (cuando finalmente recibimos los documentos, no había nada de eso).

Debido a la persistente reticencia de la EMA ante las razones del Defensor del Pueblo y las nuestras, además de su tono descarado y arrogante, el Defensor decidió jugar su última carta. Tres años más tarde, y mediante una nota de prensa, acusó a la EMA de mala gestión. Esto hizo que la agencia cambiara su postura de forma radical: de la noche a la mañana parecía que la EMA había estado siempre a favor de revelar los datos y mostraba su total acuerdo con el razonamiento del Defensor del Pueblo, añadiendo incluso que en adelante se aplicarían los mismos principios para solicitudes posteriores. Así es cómo funcionan las empresas farmacéuticas: luchan denodadamente contra la transparencia, pero cuando las cosas se ponen feas, actúan como si siempre hubieran estado a favor de ella. A menudo llegan más lejos y dan la impresión de

que desde un buen principio la idea hubiera sido suya.

Evidentemente, es imposible proteger al mismo tiempo los beneficios de las farmacéuticas y la vida y el bienestar de los pacientes. Hay que elegir. Nuestra experiencia ilustra sin lugar a dudas que la EMA se posicionó del lado de la industria farmacéutica, anteponiendo sus beneficios económicos a los enfermos. Lo peor del caso es que ni siquiera fueron coherentes en cuanto a su posicionamiento, algo que ya precisamos en las cartas que les hicimos llegar. Denegaban el acceso a los datos de los pacientes adultos a la vez que permitían acceder a los de los ensayos pediátricos (tal como les obligaba la legislación europea).

En mi opinión, que la EMA contribuyera a que las empresas farmacéuticas salieran indemnes tras incumplir la Declaración de Helsinki (que estipula que los investigadores tienen el deber de hacer públicos los resultados de sus estudios con humanos) es un hecho agravante, y así lo dijimos en nuestras cartas.<sup>16</sup> También recordamos a la agencia que, al violar estos derechos universales, eran cómplices de la explotación de enfermos con fines comerciales, ya que se usa a los enfermos como medio para conseguir un objetivo, además de tratarlos de manera deficiente, dos hechos completamente inaceptables.

También quisimos destacar la frase de la Declaración de Helsinki en la que se dice que «la investigación médica con sujetos humanos debe basarse en un conocimiento profundo de la literatura científica», ya que si la base del conocimiento es incompleta, los pacientes sufren, y por lo tanto no pueden dar su consentimiento informado.<sup>17</sup> Por lo tanto, con su secretismo la EMA también consentía que en el futuro pudiera realizarse investigación poco ética. Lo peor de todo es que la EMA, al negar el acceso a las pruebas, contribuía a crear una situación desafortunada en la que ni los médicos ni los pacientes podían elegir los tratamientos con el mejor equilibrio entre beneficios, daños y precio. Y poco le importaba. Como tampoco le importaba que si la sociedad hubiera tenido acceso a la información no publicada podrían haberse evitado decenas de miles de muertes innecesarias cada año.<sup>17-24</sup>

Nuestro caso constituyó un gran avance para la salud pública. En noviembre de 2010, la EMA declaró que ampliaría el acceso público a sus documentos, incluyendo los informes y los protocolos de los ensayos clínicos.<sup>25</sup> Con todo, no tendría que haber sido tan complicado llegar a ese punto, teniendo en cuenta los fundamentos en los que se basa la Unión Europea:<sup>26</sup>

Todo ciudadano de la Unión, así como toda persona física o jurídica que resida o tenga su domicilio social en un Estado miembro, tiene derecho a acceder a los documentos de las instituciones, con arreglo a los principios,

condiciones y límites que se definen en el presente Reglamento.

[...] La apertura permite garantizar una mayor participación de los ciudadanos en el proceso de toma de decisiones, así como una mayor legitimidad, eficacia y responsabilidad de la Administración para con los ciudadanos en un sistema democrático. La apertura contribuye a reforzar los principios de democracia y respeto de los derechos fundamentales contemplados en el artículo 6 del Tratado de la Unión Europea y en la Carta de los Derechos Fundamentales de la Unión Europea.

Lönnngren se aseguró de que mi estudiante de doctorado no pudiera realizar el trabajo que teníamos planeado. Después de esforzarse en proteger los intereses comerciales de la industria, dejó la EMA del modo más descarado. Aunque la EMA le advirtió que no debía aconsejar a las farmacéuticas acerca de los productos que debían sacar al mercado, ni ocupar un puesto como directivo, gestor o asesor en la industria durante los dos años posteriores a su salida de la agencia, Lönnngren se convirtió en el director de una nueva farmacéutica, Pharma Executive Consulting Ltd en noviembre de 2010. Pero atención al dato: ¡lo hizo mientras aún trabajaba para la EMA!<sup>27</sup>

Un año después, la EMA celebró un taller en su sede que hizo historia.<sup>28</sup> Su nuevo director, Guido Rasi, empezó anunciando que «no estamos aquí para decidir *si* publicaremos los datos de los ensayos, sino *cómo*». El desconcierto de los representantes farmacéuticos fue mayúsculo. Sus razonamientos habituales a favor del secretismo se desintegraron durante el debate, y las palabras del director de los reguladores farmacéuticos del Reino Unido, Kent Woods, tratando de argumentar que no había motivos para que la EMA fuera más abierta y transparente parecían de otra época. No he visto en toda mi vida una situación en la que la poderosa industria farmacéutica perdiera por completo una batalla pública en el curso de una tarde. Hay un vídeo de este acto que dura tres horas y media (dividido en dos partes) en la web de la EMA.<sup>28</sup> Lo recomiendo encarecidamente.

Antes del nuestro, ya se habían dado casos parecidos. Liam Grant, el padre del chico que se suicidó mientras estaba en tratamiento con isotretinoína (Roaccutane, de Roche) contra el acné, intentó descubrir cuáles eran los daños de los que había informado Roche a las autoridades antes de que fuera aprobada su comercialización. La EMA permitió en 2010 que accediera a los documentos en que se informaba de los daños. En 2002, la prensa danesa también trató de obtener los informes de episodios adversos del Roaccutane, el llamado Informe Periódico de Actualización de Seguridad de la Agencia Danesa del Medicamento. La agencia estaba dispuesta a concedérselo, pero Roche consiguió bloquearles el acceso argumentando que esto supondría un riesgo importante de pérdidas económicas para la empresa. De hecho, Roche

llegó a amenazar al Gobierno danés si la divulgación de los datos acababa perjudicando sus intereses comerciales.<sup>29,30</sup> ¿Denunciar a un país porque hay menos enfermos que toman un fármaco que se ha descubierto que mata a la gente? ¿Nos estamos volviendo todos locos? Así es como actúan los mafiosos: «Si haces algo que eche a perder nuestras ventas de heroína, acabaremos contigo». El símil es apropiado, porque Roche se hizo de oro con la venta ilegal de heroína y morfina (véase el capítulo 3). El hecho de que Roche considere que los daños que los pacientes o sus familiares han declarado son propiedad privada de la empresa demuestra una falta de respeto absoluta hacia las vidas humanas, especialmente en este caso, con un fármaco asociado a la depresión grave y el suicidio. ¡Es indignante!

#### EL ACCESO A LOS DATOS EN OTRAS AGENCIAS DEL MEDICAMENTO

En 2010 nos pusimos en contacto con el director estadístico de la Agencia Sueca del Medicamento, Hans Melander, para solicitarle el acceso a los ensayos controlados con placebo y los protocolos de tres ISRS (el citalopram, el escitalopram y la venlafaxina).

Nos dijo que podíamos obtener la información que deseáramos, pero había un problema: los informes estaban archivados en un sótano de alguna parte de Suecia, y tenían más de 70 metros de altura. El coste de trasladarlos hasta la sede de la agencia, en Uppsala, era de unos 50.000 euros, aunque la agencia amablemente se ofreció a correr con esos gastos. Una vez trasladada toda la documentación, podíamos trabajar en la misma agencia. También podíamos pedir que hicieran fotocopias, que tenían un coste de trece céntimos por página, o hacerlas nosotros mismos sin coste añadido y llevárnoslas a Dinamarca. Hice los cálculos: si las carpetas y archivadores con los documentos apilados en una columna de 70 metros contenían unas 500.000 páginas, nos costaría 70.000 euros únicamente fotocopiarlos. Pero además, para trabajar con ese material tendríamos que escanearlo todo usando un software específico que reconoce las tablas y los gráficos y los convierte en texto reconocible.

Le dije a Melander que esperara a que trabajáramos con el ensayo piloto de la duloxetina. Durante más de un año la EMA nos estuvo enviando documentos, incluso acerca de otros ISRS. Todos estos docu

mentos estaban en formato PDF, así que pudimos convertirlos en texto editable, pero aun así dos de nuestros investigadores dedicaron un año entero a recopilar los datos necesarios.

El regulador holandés fue muy directo, pero redactaron los efectos adversos antes de mandarnos los archivos, tal como les obligaba la sentencia judicial, pero el material fue de poca utilidad.

En 1993 se presentó en el Parlamento británico una propuesta de ley que hubiera supuesto una mayor facilidad de acceso a la información reguladora sobre la eficacia y la seguridad de los fármacos; sin embargo, la industria consiguió rápidamente que sus amistades políticas la tumbaran. Irónicamente, esto ocurrió el mismo año en que el Gobierno presentó su Libro blanco de la transparencia gubernamental.<sup>31</sup>

Ponerse en contacto con los reguladores farmacéuticos del Reino Unido para conseguir datos de la fluoxetina (puesto que la EMA no disponía de ellos) era como intentar contactar con el MI5. La carta de respuesta llegó sin firmar, y en ella nos decían que la agencia había destruido los archivos. La Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios del Reino Unido (MHRA) destruye los archivos pasados quince años, «a menos que exista una necesidad legal, reguladora o comercial para no hacerlo, o a menos que estén considerados de interés histórico».<sup>32</sup> ¿No tienen interés histórico o legal los ensayos no publicados de los fármacos que están en el mercado? ¿Seguro? Hay pocas cosas más irónicas que ésta...

También hubo obstáculos burocráticos: «Cada uno de los documentos tiene que solicitarse mediante un formulario independiente, y cada petición será evaluada según su viabilidad». Reducimos el número de solicitudes al mínimo, basándonos en los que la agencia nos había indicado que estaban en su posesión, pero su respuesta fue que «las autoridades públicas no están obligadas a cumplir con las solicitudes que, a su juicio, constituyan un abuso de sus recursos. El tiempo destinado a completar una solicitud de FOI [Libertad de Información] no debe sobrepasar las 24 horas laborables; de no ser así, se considerará que supone un abuso de sus recursos. Su solicitud pertenece a esta categoría...».

Sin que este mensaje nos disuadiera, escribí que tanto los miembros de la Comisión Europea como los del Parlamento Europeo habían quedado sorprendidos por el hecho de que la MHRA destruyera sus archivos pasados quince años. En mi escrito sugería que, puesto que el Reino Unido era un Estado miembro de referencia para la Unión Europea en relación con la administración de la fluoxetina, y que la única farmacéutica autorizada a comercializarla (Eli Lilly) era quien estaba en posesión de los documentos, la agencia debía solicitar a Lilly que les

enviara los documentos, porque las empresas farmacéuticas sí están obligadas por ley a conservarlos. Y apunté también que, según nuestras experiencias con otras agencias del medicamento, era imposible que nuestra solicitud supusiera 24 horas de trabajo para ellos, y recordé a la MHRA los principios básicos que rigen el acceso de los ciudadanos a los documentos de la Unión Europea, y que el Reino Unido era un Estado miembro.

Tras mi escrito, aparecieron nuevos obstáculos: «Tras mi primera evaluación de su solicitud, me resulta imposible responder en el plazo de veinte días estipulado por la ley. En mi opinión, el artículo 43 (referente a los intereses comerciales) de dicha ley puede ser de aplicación para parte de la información que se ha solicitado».

¡Madre mía! Recibí este mensaje un año después del comunicado de prensa del Defensor del Pueblo en que acusaba a la EMA de mala gestión y de haber declarado que no existían intereses comerciales que proteger. En su siguiente carta, la MHRA decía que lo había consultado con Lilly, y que ésta se había negado a entregarnos los documentos debido a que dicha acción podía perjudicar a la farmacéutica. ¿En qué se basaban para saber que les perjudicaría? ¿Acaso ocultaban algo? Probablemente sí (véanse los capítulos 17 y 18).

Decidí cambiar de estrategia y pregunté a la MHRA si habían considerado el daño que podía hacer a su imagen pública este tipo de actitud. Me quejé además de que no se hubieran dado cuenta de que era necesario que actualizaran sus políticas y procedimientos para que concordaran con la reciente apertura informativa de la EMA.

¡Y dio resultado! Tres meses más tarde —y pasados siete meses desde que hicieramos nuestra primera solicitud—, la MHRA nos dijo que nos enviaría los documentos. Sin embargo, la MHRA seguía siendo el perrito faldero de las grandes farmacéuticas:

«Por favor, tenga en cuenta que el volumen de información solicitada es muy grande, por lo que hemos tardado tiempo en redactarla y cooperar con la empresa autorizadora para asegurarnos de que estuviera al corriente de toda la información que ahora le hacemos llegar».

Lo bueno es que, en comparación con los documentos que recibimos de la agencia holandesa, en este caso los efectos adversos no figuraban. Únicamente constaban las firmas, los nombres, las direcciones y los currículos de los investigadores, así como la información de los comités y las hojas de consentimiento. ¿Por qué no se nos permitía ver lo referente a los comités éticos? Parece que Lilly tenía miedo de que descubriéramos que sus ensayos clínicos no eran éticos. Ya estamos al corriente de que los formularios de consentimiento mienten constantemente a los pacientes, porque ahí pone que están contribuyendo al progreso científico, cuando

en realidad muchos de los resultados se archivan sin más.<sup>11</sup> No tiene ningún sentido que se elimine esta información, ya que no es información comercial confidencial. Lo único que se consigue es probar cuán arbitrarias son en realidad las decisiones reguladoras.

La FDA no destaca precisamente por ser muy comunicativa.<sup>12</sup> Las solicitudes para obtener datos deben ser muy específicas, algo que resulta complicado cuando desconocemos de qué información dispone. Las búsquedas en su web pueden dar como resultado centenares de documentos mal nombrados, sin indexar y sin portada, y que han sido guardados como imagen escaneada, de manera que es imposible buscar texto en ellos. Es probable que no sepamos de qué va exactamente el documento hasta que no vayamos por la página 20,<sup>13</sup> algo tan descorazonador que hace que sean muchos los que abandonen la tarea, como nos ocurrió a nosotros. Además, faltan datos o directamente han sido eliminados. Por ejemplo, en el caso de celecoxib (Celebrex) los informes de la FDA solicitados por los investigadores según la Ley de Libertad de Información sólo incluían 16 de los 27 ensayos existentes.<sup>33</sup> A pesar de la escasez de información, los investigadores independientes que pudieron acceder a los datos de la FDA confirmaron que el fármaco provocaba daños cardiovasculares.<sup>34</sup>

En el caso de otro inhibidor de COX-2, el valdecoxib (Bextra, fabricado por Searle), la FDA eliminó 28 páginas consecutivas de los informes antes de enviarlos a los investigadores independientes, con la excusa de que contenían «secretos comerciales y/o información confidencial que no estaban autorizados a revelar».<sup>33</sup> Una excusa absurda, ya que las páginas eran parte de un informe estadístico y evaluativo del valdecoxib elaborado por la propia FDA. Este tipo de informes no contienen nunca información confidencial, ni tampoco secretos comerciales no divulgables.

#### LA LETALIDAD DE LAS PASTILLAS ADELGAZANTES

La historia de las pastillas para adelgazar es la terrible demostración de que los reguladores farmacéuticos no están dispuestos a aprender de sus errores. La fentermina fue aprobada en Estados Unidos en el año 1959, y aún está en el mercado, a pesar de su parecido con las anfetaminas (tanto en su composición química como en sus efectos). En la década de los sesenta, en Europa se popularizó otro supresor del apetito con efectos anfetamínicos, llamado aminoxafeno (Aminorex).<sup>33</sup> Este fármaco, no obstante, provocaba hipertensión pulmonar y fue retirado del mercado al

cabo de siete años, después de haber causado la muerte de centenares de pacientes en condiciones terribles.

En 1973 salió al mercado otro fármaco pseudoanfetamínico, la fenfluramina (Pondimin), que provocaba un aumento del neurotransmisor de la serotonina, un efecto que también consiguen los ISRS (véase el capítulo 17). La fenfluramina fue retirada del mercado en 1997 porque causaba hipertensión pulmonar y fibrosis cardiovascular grave que puede resultar mortal. De hecho, el Pondimin estuvo a punto de no salir nunca al mercado, pero el científico de la FDA que había escrito una nota negativa a la aprobación del fármaco fue trasladado a otro departamento y apartado del caso. Este hecho desencadenó una investigación del Congreso de Estados Unidos acerca de una presunta mala praxis de la FDA; el resultado de dicha investigación fue que un alto ejecutivo de la FDA había engañado al Congreso, tras lo cual abandonó su cargo en la agencia y fue contratado como «testigo experto» para las empresas farmacéuticas. No debería sorprenderles el desarrollo de los acontecimientos: como ya he dicho, en el sector de la regulación farmacéutica la historia se repite constantemente.

En la década de 1990, en muchos artículos científicos publicados en Europa se describían los efectos perjudiciales del Pondimin, pero su fabricante, la farmacéutica Wyeth, parecía no haber leído ninguno de los informes de la FDA.<sup>35</sup> Una razón evidente de esta falta de atención de Wyeth hacia los peligros de su fármaco era que estaba tramitando la aprobación de un fármaco igual de letal, la dexfenfluramina (Redux), un enantiómero D de la fenfluramina que consta de dos imágenes especulares de la molécula. Un investigador que había trabajado con el fármaco durante su etapa en la farmacéutica Servier acudió a la FDA para presentar sus resultados en privado: la fenfluramina y la dexfenfluramina provocaban lesiones cerebrales en simios y babuinos. Sin embargo, fue despedido inmediatamente, y nadie tomó ninguna medida que protegiera a los pacientes.

Todo vale para los reguladores farmacéuticos, por lo que la dexfenfluramina fue aprobada para su comercialización en Europa. Sin embargo, su uso se restringió mucho en 1995, después de que investigadores franceses demostraran que tanto el Pondimin como el Redux multiplicaban por diez el riesgo de padecer hipertensión pulmonar. La FDA se mostró muy despectiva e ignoró estos descubrimientos, y la industria farmacéutica se quejó de un oficial de la FDA que se mostró crítico. No obstante, el comité asesor de la FDA rechazó la aprobación del fármaco debido a que existían dudas acerca de su seguridad, lo que hizo que Wyeth declarara su disconformidad y se convocara una reunión para al cabo de dos meses, algo muy poco

habitual. En esta segunda reunión el comité se mostró más a favor del Redux y el fármaco fue aprobado con seis votos a favor y cinco en contra en noviembre de 1995.<sup>36</sup> En cuanto empezaron a aumentar los casos de hipertensión pulmonar, los médicos de la FDA trataron de convencer a Wyeth/Interneuron de que debían añadir una advertencia de peligrosidad especial en la etiqueta. Pero lo que hizo la farmacéutica, en lugar de eso, fue añadir una advertencia de que Redux podía provocar pérdida capilar, algo que ocurría con mucha menor frecuencia que la hipertensión pulmonar.<sup>35</sup>

La increíble historia de los delitos contra los pacientes, sin embargo, aún tiene cuerda para rato: cuatro meses después de que Redux saliera al mercado, los incriminatorios resultados obtenidos por los científicos franceses aparecieron en el *New England Journal of Medicine*, pero con un editorial que alababa el fármaco y que decía que el riesgo de padecer hipertensión pulmonar era pequeño comparado con los beneficios que aportaba. En el editorial no constaba que sus dos autores hubieran cobrado de la farmacéutica, pero cuando el *Wall Street Journal* lo confirmó, los editores se enfurecieron al saber que se les había ocultado este hecho. Los beneficios consistían en una pérdida de peso de sólo el 3%, tal como declaró la farmacéutica; es decir, de 100 kg se bajaba hasta 97 kg. Sin embargo, muchas de las personas que participaron en el ensayo lo dejaron, y el ajuste estadístico convencional fue manipulado. Las farmacéuticas usan el último peso registrado y lo utilizan hasta el final del ensayo. El problema es que no tienen en cuenta que el peso que muchas de las personas pierden al inicio lo ganan de nuevo más adelante, y lo que es aún más importante: si los participantes no toleran el fármaco, no pueden beneficiarse de él. Por lo tanto, sería mucho más coherente utilizar el peso como punto de referencia. En uno de los estudios que realizamos para el rimonabant, la última observación mostraba una pérdida de peso de 6,4 kg más que el placebo, mientras que con el punto de referencia la pérdida de peso era de sólo 1,5 kg.<sup>37</sup>

Mientras seguían muriendo personas por culpa de las pastillas adelgazantes, un investigador universitario, Mike Weintraub, presentaba en la televisión y en otros medios el tratamiento con una combinación de dos productos pseudoanfetamínicos: la fenfluramina (Pondimin) y otro fármaco antiguo, la fentermina, a pesar de que la FDA no había aprobado su uso para ese fin. Las pastillas con esa combinación se llamaban Fen-Phen, y se hicieron extremadamente populares a pesar de que un artículo afirmaba que provocaban problemas de pérdida de memoria. En 1996, el número total de recetas para el Fen-Phen superaba los dieciocho millones.<sup>38</sup> No obstante, un año más tarde, el caso de 24 mujeres que habían desarrollado una valvulopatía mientras tomaban el fármaco

apareció en el *New England Journal of Medicine*\*\* junto con un editorial en el que, esta vez, se atrevía a hablar de la peligrosidad de estos fármacos. Según el artículo, la FDA presionó a Wyeth/Interneuron para que dejara de comercializar tanto el Redux como el Pondimin.<sup>33</sup>

Pero Wyeth hizo oídos sordos. Fue entonces cuando pusieron en marcha sus planes para neutralizar a los médicos más críticos y a la industria de la duda: la farmacéutica contrató a especialistas médicos a modo de mercenarios con objeto de que prestaran sus nombres para estudios con resultados manipulados, y contaron con plataformas donde publicar sus mentiras; la revista que más se prestó a esto fue el *Journal of the American College of Cardiology*, a pesar de que precisamente fueron los cardiólogos los que se mostraron más preocupados por el número de pacientes de su especialidad que morían a causa de las pastillas adelgazantes. Uno de esos cardiólogos, Neil Weissman, publicó en 1999 un artículo en esta revista y otros muy similares en otras revistas afirmando que dicho problema no existía: había recibido cerca de dieciocho millones de dólares de Wyeth para llevar a cabo sus estudios. Richard Atkinson, presidente de la Asociación Estadounidense de Obesidad, organismo que recibía dinero de Wyeth/Interneuron, hizo una firme defensa de los fármacos y declaró que el estudio publicado en el *New England Journal of Medicine* era insuficiente. Por su parte, el American College of Cardiology emitió un comunicado de prensa en el que se declaraba que los problemas cardiovasculares desaparecían una vez los pacientes dejaban de tomar esas pastillas. Una mentira como una catedral.

La farmacéutica contrató a facultativos para que hicieran de topos y pidieran a sus colegas datos médicos que evidenciaran valvulopatías; los topos ocultaron siempre que trabajaban para Wyeth, y en un caso incluso se hicieron pasar por investigadores de la FDA. Wyeth también lanzó campañas para minimizar el mal causado por sus fármacos, en un intento de conseguir que se volvieran a comercializar. George Blackburn, un famoso especialista en obesidad, a pesar de haber dado multitud de charlas a ese respecto, presentó una declaración jurada en un juzgado de Boston afirmando justo lo contrario: que no había dado ninguna charla y que no había cobrado de ninguna farmacéutica. Cuando se le interrogó acerca de sus mentiras, dijo no acordarse de nada.

Wyeth podría haber alertado a la sociedad de los peligros de sus fármacos muchos años antes de que los investigadores independientes descubrieran los daños que provocaban. Otra gran farmacéutica, American Home Products, que comercializaba el Pondimin, tuvo un comportamiento igualmente deplorable: a pesar de tener archivados más de 160 casos de hipertensión pulmonar causados por su fármaco en sus

oficinas, los médicos continuaban recetándolo a sus pacientes. De hecho, desde abril de 1996 American Home Products hizo circular internamente un memorando titulado «Pondimin Monthly Death List» [Lista mensual de muertos por el Pondimin]. La farmacéutica cometió un delito de obstrucción a la justicia al destruir miles de documentos y correos electrónicos cuando ya habían recibido la orden judicial de no hacerlo. No obstante, American Home Products afirmó que no había hecho nada malo, además de negar que conociera con anterioridad la peligrosidad de sus fármacos; no contenta con esto, la farmacéutica llegó a declarar que «en ningún momento hemos promocionado el Pondimin».

Lo único que les faltaba decir para redondear este culebrón era que las personas fallecidas ni siquiera existían; puestos a utilizar la imaginación, puede que ni siquiera existiera la farmacéutica, y que todo fuera causado por una conjunción entre nuestra imaginación y el constructivismo social. ¿Quién sabe?

Cuando los abogados de la acusación tuvieron acceso a los archivos de Wyeth, recopilaron cerca de tres millones de páginas en formato digital, por lo que podían rastrear y analizar todos los documentos: una auténtica proeza. Para que nos hagamos una idea, si apiláramos todas las páginas tendríamos una torre de unos 300 metros de altura. Entre estos documentos los abogados encontraron 101 informes de hipertensión pulmonar y más de 50 casos de valvulopatías que Wyeth había clasificado con otro nombre. Después de que la FDA denegara la aprobación del Redux en la primera reunión conjunta, Wyeth mandó un documento a otra oficina de la FDA en que se habían ocultado 52 casos de hipertensión pulmonar, que sólo aparecían mencionados en un pequeño gráfico de un documento de 40 páginas. Wyeth tuvo la desfachatez de afirmar que ese gráfico era una prueba de que los casos habían sido comunicados.

Otra investigación en las oficinas centrales de Wyeth permitió descubrir que uno de los directivos de seguridad de la farmacéutica había redactado los primeros trece informes acerca de valvulopatías debidas al Fen-Phen detectadas en la Clínica Mayo, y que se habían utilizado los mismos números de registro para otros fármacos con efectos adversos menos graves.<sup>35</sup> No obstante, en lugar de iniciar una investigación penal, la FDA envió una carta a Wyeth en la que decía simplemente que su sistema de alerta no había conseguido garantizar la precisión de sus informes. Esta medida fue percibida como excesivamente indulgente por la acusación, que manifestó su disconformidad y consi

guió que la FDA mandara una segunda carta a Wyeth instándole a reparar los daños causados. Me pregunto en qué sociedad viviríamos si la policía se limitara a castigar a un asesino enviándole un mensaje: «Apreciado malhechor, nos gustaría que por favor no volviera a hacerlo. Rogamos nos disculpe por haberle acusado de asesinato. Que pase un buen día».

Pero hubo más revelaciones. Cuando un directivo de la FDA amenazó a Wyeth de que si la farmacéutica no alertaba de la neurotoxicidad de sus fármacos a los médicos la propia FDA se encargaría de ello, Wyeth llamó a la puerta de la cúpula de la agencia y todo quedó en agua de borrajas. Al parecer, los altos directivos de la FDA están dispuestos a hacer cuanto haga falta para actuar en beneficio de las empresas farmacéuticas. En 1994, la FDA decidió en una de sus reuniones que las cajas de Pondimin debían tener una advertencia especial en que se alertara de los 50 casos de hipertensión pulmonar, pero un apéndice del acta añadía que no se haría nada al respecto. Tal cual, sin explicación alguna. Un científico de la FDA redactó un informe en 1999 en el que se muestra con precisión qué información acerca de las valvulopatías entregan las farmacéuticas a la FDA y cuándo lo hacen, pero el equipo jurídico de la propia FDA se aseguró de que no se pudiera inculpar a la agencia por el hecho de esconderla bajo llave en un cajón.

Respecto a los informes de episodios adversos, la FDA decidió dejar en manos de las farmacéuticas la determinación de su gravedad y qué debía mencionarse, lo que provocó que la mayoría de los casos de problemas valvulares fueran pasados por alto por la sección de seguridad de la FDA —que contaba con un número de empleados claramente insuficiente—, por el simple hecho de que estos problemas no aparecían en la primera página de los informes. A lo largo del proceso judicial se habló de 52 casos de enfermedad en la válvula izquierda (que no está causada por la hipertensión pulmonar, ya que se produce por afectación de la válvula derecha), y ni una de ellas fue tipificada como enfermedad valvular. Wyeth también engañó en un primer momento a la FDA acerca de los estudios realizados con animales: las válvulas coronarias de las ratas habían aumentado de grosor y de rigidez, pero este hecho se ocultó bajo el inocuo nombre de «fibrosis focal», una mera tapadera terminológica de lo que realmente había ocurrido. De hecho, la información que la farmacéutica proporcionó a la FDA sólo mencionaba buenas noticias: las ratas no habían contraído cáncer. Marión Finkel, quien en un primer momento aprobó la comercialización del Pondimin y que ahora trabaja como asesora de diversas farmacéuticas, hizo todo lo que estuvo a su alcance para presentar a su cliente de la manera más positiva.

La hipertensión pulmonar es una enfermedad terrible, y los síntomas pueden aparecer a partir de sólo una semana desde el inicio del tratamiento con el fármaco. Es completamente letal y tiene una tasa de supervivencia menor que la de la mayoría de los cánceres; además, sus síntomas son similares a la estrangulación o el ahogamiento. La valvulopatía, por su parte, es asimismo devastadora. Durante el tiempo en que se presentaron las demandas de lesiones en masa, se calculó que el número de mujeres que había desarrollado alguna de estas dos enfermedades ascendía a 45.000,<sup>35</sup> y que el número de muertes estimado rondaba también esa cifra.

Estos fármacos fueron sustituidos en 2001 por la sibutramina, que además de incrementar los niveles de serotonina en el cerebro también hacía aumentar los de noradrenalina y de dopamina. Por lo tanto, a nadie sorprendió que fuera retirada del mercado en 2010 a causa de las lesiones cardiovasculares que provocaba. En 2007 solicitamos a la Agencia Danesa del Medicamento el acceso a los ensayos no publicados de este fármaco, el cual nos fue concedido al cabo de un año; sin embargo, el abogado de la farmacéutica Abbott consiguió bloquear el permiso un año más presentando una demanda al Ministerio de Sanidad de Dinamarca. Gracias a la Ley de Libertad de Información descubrimos que Christian Torp-Pedersen, un cardiólogo contratado por Abbott, era el firmante de la carta de Abbott destinada al Ministerio con el objetivo de dar más credibilidad a la demanda. Este hecho nos hizo pensar que Torp-Pedersen debería haberse preocupado más por la salud de sus pacientes y los daños cardiovasculares de la sibutramina que por el bien de la farmacéutica.

¿Por qué demonios se siguen aprobando este tipo de fármacos teniendo en cuenta los precedentes? ¿Y por qué el benfluorex (Mediator, comercializado por Servier) no se retiró del mercado europeo hasta 2009, si tiene una estructura muy similar a la fenfluramina y provoca daños parecidos, cuando el Pondimin desapareció en 1997? Ya ven, nada nuevo bajo el sol. También se dieron casos de conflictos de intereses entre varios consejeros expertos, así como «cooperación institucionalizada» con la industria farmacéutica: la famosa y bendecida colaboración entre el sector público y el privado.<sup>39,40</sup> Asimismo salieron a la luz los perjudiciales lazos existentes entre los reguladores farmacéuticos y la industria, lo que levantó las sospechas de que Servier, una farmacéutica francesa, podía ejercer una influencia política excesiva. Este escándalo le costó el cargo a la entonces presidenta de la Agencia Francesa del Medicamento.

Las pastillas adelgazantes son fármacos anodinos que no despiertan la simpatía de los pacientes. En los ensayos farmacológicos, los médicos

reciben incentivos monetarios por cada paciente que sigue el tratamiento; en la vida real, sin embargo, la cosa cambia. Un estudio reveló que, pasado sólo un año, menos del 10% de los pacientes seguían tomando su medicamento (sibutramina o orlistat, un fármaco que disminuye la absorción de grasa), y tras dos años, el porcentaje era inferior al 2%.<sup>41</sup>

Los debates existentes en la actualidad resaltan una vez más que las agencias del medicamento se niegan a aprender de los errores pasados. Los empleados de la FDA explicaron en 2012 el motivo de que la agencia aprobara dos nuevas pastillas adelgazantes, Belviq (la lorcaserina de Arena Pharmaceuticals) y Qsymia (una combinación de fentermina y topiramato comercializada por Vivus).<sup>42</sup> La lorcaserina provoca una disminución de la serotonina y aumenta la incidencia de varios tipos de tumores y de valvulopatía en ratas, además de incrementar un 16% el riesgo de padecer valvulopatía en los pacientes. El topiramato puede causar un aumento del riesgo de presentar labio leporino si se toma durante el embarazo, un problema que la FDA solventó con un parche provisional que sabemos que no funciona: aconsejar a las mujeres que traten de no quedarse embarazadas. Ambos fármacos pueden ocasionar trastornos psiquiátricos y otros efectos adversos graves, por lo que la FDA solicitó que se realizara una evaluación rigurosa de la seguridad cardiovascular a largo plazo para ellos; no obstante, la FDA no tiene autoridad para hacer cumplir este requerimiento, por lo que acaba siendo otro parche provisional para escurrir el bulto. Estoy convencido de que aparecerán muchos más escándalos relacionados con las pastillas para adelgazar.

Los especialistas en obesidad han defendido las pastillas adelgazantes desde siempre, argumentando que el aumento del riesgo de muerte de estas pastillas queda contrarrestado por el hecho de que se salvan más vidas si la sociedad en general consigue perder algo de peso. Un argumento que, en mi opinión, resulta muy pobre: primero, porque no se ha demostrado que sea cierto; y segundo, porque incluso si lo fuera, existe una diferencia abismal entre tomar un fármaco que te mata poco a poco y con gran sufrimiento, y lo que se entiende por un beneficio para la sociedad. Es evidente que un estilo de vida poco saludable reducirá nuestra esperanza de vida, todo el mundo lo sabe. Pero si lo que queremos es reducir el número de muertes por obesidad, antes de nada hemos de hacer frente a la industria alimentaria. Atiborrar a la sociedad con pastillas es otro parche provisional, una medida de emergencia tremendamente peligrosa. Un estudio realizado en 2008 con 5.743 personas que tomaban fenfluramina demostró que la prevalencia de insuficiencia valvular aórtica leve, insuficiencia mitral moderada o dolencias más graves era del 20% en mujeres y del 12% en hombres.

Además, el riesgo aumentaba considerablemente cuanto mayor era el tiempo de tratamiento, y se tuvo que realizar cirugía valvular a uno de los 200 enfermos de valvulopatía causada por los fármacos.<sup>43</sup> Y a pesar de todo esto, la FDA acaba de aprobar un nuevo fármaco de este tipo.

NEURONTIN,  
UN FÁRMACO ANTIEPILÉPTICO PARA TODO

A lo largo de 2.004<sup>se</sup> produjeron varios hechos que supusieron un toque de atención para quienes aún creían que la industria farmacéutica hacía negocios respetables. Dos de las principales farmacéuticas estadounidenses tenían un prestigio muy distinto antes de que se revelaran los escándalos: Pfizer estaba considerada entre las peores, mientras que Merck (véase el siguiente capítulo) tenía fama de ser una de las empresas farmacéuticas con un mayor grado de ética. Pero desde 2004 cuesta diferenciar la una de la otra. En 2004, además, hubo otra farmacéutica, GlaxoSmithKline, que se situó repentinamente en el centro de atención (véase el capítulo 16).

En 2004, Pfizer aceptó declararse culpable de dos delitos graves y tuvo que pagar 430 millones de dólares por las acusaciones de promoción fraudulenta de su fármaco antiepiléptico Neurontin (gabapentina) para usos no aprobados.<sup>1</sup> Un denunciante de la propia empresa recibió 27 millones de dólares. La multa era una nimiedad si se tiene en cuenta que las ventas de la gabapentina ascendieron, sólo en 2003, a 2.700 millones de dólares, y que aproximadamente el 90% de las ventas eran para usos no aprobados;<sup>13</sup> no se considera que la multa tenga un efecto disuasorio.

La farmacéutica Warner-Lambert, que más adelante fue adquirida por Pfizer, pagaba a los médicos para que sus visitantes estuvieran presentes en la consulta y así pudieran recomendar el tratamiento con Neurontin para numerosas dolencias, entre las que se incluyen: trastorno bipolar, diversos dolores, migraña, trastorno del déficit de atención, síndrome de las piernas inquietas o los síndromes de abstinencia del alcoholismo y la drogadicción.<sup>12</sup> Todo esto a pesar de que el fármaco sólo había sido aprobado para los casos de epilepsia resistentes al tratamiento.<sup>2,4,5</sup> La base de datos farmacológica Drugdex recopiló un to-

tal de 48 usos no aprobados del Neurontin, y el sistema Medicaid estaba obligado a abonar el precio del fármaco incluso si se recetaba para una de esas indicaciones no contempladas.<sup>4</sup> Además, la empresa a la que pertenece Drugdex vende «materiales de formación médica», un negocio verdaderamente incestuoso.

Esta práctica habitual de hacer que los visitantes médicos estén en las consultas se conoce con el eufemístico nombre de «tutelaje», término que parece indicar que el médico tiene a un estudiante en prácticas. Sin embargo, creo que sería más apropiado llamar a este fenómeno «ultraje», puesto que supone una agresión y un daño para los pacientes.<sup>5</sup> Los pacientes no siempre se dan cuenta de que el visitador no es un estudiante en prácticas, ni siquiera cuando se les realizan pruebas para el cáncer de mama.<sup>6</sup> En una ocasión, un directivo de una farmacéutica le dijo a un visitador:

Las cenas, los cursos de formación médica continuada y las reuniones de asesoramiento funcionan, pero no podemos olvidarnos del contacto directo. Es el elemento clave, debemos estar ahí dándoles la mano y susurrándoles en la oreja que receten Neurontin para los dolores, Neurontin para el tratamiento con monoterapia, Neurontin para tratar el trastorno bipolar, Neurontin para todo! Y no quiero oír ni una palabra sobre esta mierda de la seguridad.<sup>7</sup>

Buena parte de la promoción ilegal se realizaba en los encuentros destinados teóricamente a formar a los médicos. Un especialista que actuó como denunciante testificó que había sido formado para manipular las pruebas científicas<sup>5</sup> y que, en algunos de los eventos promocionales del Neurontin, la farmacéutica había comprado no sólo al ponente sino también a algunos asistentes, mediante viajes de lujo a Hawaii, Florida y a los Juegos Olímpicos de Atlanta de 1996.<sup>1</sup>

¡Qué fácil resultaba corromper a los médicos! De las 40 personas más influyentes identificadas como ponentes potenciales en el noroeste de Estados Unidos —entre los que se incluyen 26 actuales o futuros presidentes, vicepresidentes y directores de programas o departamentos de investigación clínica—, al menos 35 de ellos habían participado en actividades financiadas por alguna farmacéutica; además, 14 habían solicitado unos honorarios de entre 10.250 y 158.250 dólares por ello.<sup>6</sup> Uno de esos médicos cobró casi 308.000 dólares por glosar las maravillas del Neurontin en diversas conferencias.<sup>6</sup>

La lista de ponentes se iba actualizando regularmente dentro de las estrategias promocionales de Warner-Lambert,<sup>6</sup> hasta el punto de que la propia farmacéutica hizo un seguimiento de los médicos que más

prescribían el fármaco y les recompensaba invitándoles a impartir charlas en eventos, así como ofreciéndoles puestos como asesores o para reclutar participantes para sus estudios. Warner-Lambert también pagaba a los médicos para que aparecieran como autores de artículos redactados por escritores fantasma en que se aseguraba que el Neurontin era eficaz para patologías no aprobadas,<sup>4,6</sup> y en una ocasión un experto llegó a cobrar más de 300.000 dólares por escribir un libro sobre la epilepsia.<sup>5,8</sup> Visto lo visto, seguramente era cierta la información que aparecía en un documento interno de la farmacéutica que salió a la luz durante la investigación judicial: «¡Los cursos de formación médica son lo que mueve el mercado!».<sup>7</sup>

Existe más documentación interna que demuestra hasta qué punto la farmacéutica estaba dispuesta a manipular las pruebas existentes.<sup>6,9</sup> Respecto a la promoción ilegal, tenían una estrategia de publicación muy clara: «Los resultados, siempre y cuando sean positivos, serán [...] publicados», y «Creo que podemos limitar los posibles inconvenientes de los 224 estudios si retrasamos su publicación tanto como nos sea posible».

Esta manipulación también se conseguía mediante los análisis estadísticos selectivos, los informes de resultados selectivos que únicamente mostraban los efectos positivos del fármaco, así como la inclusión o exclusión indebidas de pacientes en los análisis, la publicación múltiple de resultados deseados, citaciones diferenciales de los resultados de Pfizer y la manipulación de los resultados negativos para que parecieran positivos. De hecho, el sesgo estaba presente ya en la fase de diseño del estudio, puesto que se usaban dosis altas del fármaco para que se rompiera el enmascaramiento y los resultados fueran subjetivos. Pfizer llegó a reconocer que el hecho de que se rompiera el enmascaramiento del ensayo a causa de episodios adversos podía conllevar que se corrompiera la validez del ensayo.

Pero quienes remataban la faena a la hora de manipular las pruebas eran los escritores fantasmas: «Debemos ejercer un control editorial»; «contamos con los servicios de una agencia médica para que estructure el artículo antes de presentarlo al doctor Reckless. No vamos a dejar que escriba él personalmente el artículo», y «sabemos que Alison quiere asegurarse de que complementamos los comunicados sobre la publicación con vuestro trabajo de marketing global». En cierta ocasión, un médico llegó a preguntar a Pfizer cómo conseguirían que la explicación de los resultados sonara mejor de lo que mostraban los gráficos.<sup>10</sup>

Kay Dickersin, directora del Centro Cochrane de Estados Unidos, fue quien destapó el escándalo, y éstas son sus palabras al respecto: «Un engaño total a la comunidad biomédica, un comportamiento extremadamente inmoral, nefasto para la ciencia, un despilfarro de recur

«... los públicos y un peligro potencial para la salud pública [...]. Y es que los análisis selectivos de los ensayos que he podido revisar justificaban todos los descubrimientos positivos deseados».<sup>9</sup>

Pfizer no estaba segura de cómo responder a las solicitudes de acceso a los datos no publicados que les hicieron llegar los investigadores de Cochrane.<sup>9</sup> Sus dudas y dilemas tenían su origen en otro caso similar al que la farmacéutica tuvo que hacer frente en el pasado. Tal como he comentado en el capítulo 6, Pfizer no salió muy bien parada cuando mi mujer y yo publicamos un artículo en *JAMA* contando cómo habían amañado una serie de ensayos clínicos para su fármaco antifúngico, el fluconazol, y cómo se habían negado a entregarnos los datos que les pedíamos para completar nuestra investigación.<sup>11</sup> De hecho, incluso después de que el editor adjunto de la revista les instara a respondernos, Pfizer fue incapaz de hacernos llegar ni una sola respuesta a las cuestiones pertinentes que les habíamos formulado. Fue tal la repercusión de este caso que llegó a aparecer en la portada del *New York Times*. Al cabo de poco, el fundador de la Colaboración Cochrane, Iain Chalmers, me contó que el director de Pfizer en el Reino Unido fue a verle para demostrarle lo fácil que resultaba realizar búsquedas en la Librería Cochrane. Escribió «Pfizer» en el buscador del portal web y dio con el apartado de exposición de nuestra revisión Cochrane acerca del fluconazol, en que se podía leer:<sup>12</sup>

Hemos experimentado dificultades imprevistas a la hora de obtener respuestas a nuestras solicitudes para completar o clarificar la información acerca de los ensayos [...]. No conseguimos obtener dicha información de los investigadores ni de la propia Pfizer, la farmacéutica que produce el fluconazol, sobre las cuestiones más relevantes: la razón del uso de anfotericina B por vía oral, el motivo de que los resultados del fármaco se agruparan con los de un fármaco ineficaz [...] y por qué existía una superposición de informes de distintos ensayos.

Tanto nuestro artículo como la repercusión mediática que tuvo forzó a Pfizer a reflexionar acerca del asunto, como quedó demostrado dos años más tarde, cuando su vicepresidente de investigación respondió a otra solicitud de Cochrane con una lista de referencias, aunque fuera totalmente inútil para el caso. El debate en el mundo farmacéutico fue muy interesante.<sup>9</sup>

«No enviaría datos que no han sido publicados a nadie que no trabaje en Pfizer [...]. Pero la decisión la debéis tomar en última instancia

vosotros [...]. El riesgo que corremos es que en la revisión Cochrane se diga que Pfizer ¡se negó a entregar la información solicitada! Y eso en nada beneficiaría a la empresa».

Tres años más tarde el grupo Cochrane recordó de nuevo a Pfizer su solicitud, pero la farmacéutica volvió a hacer oídos sordos. El protocolo Cochrane para la investigación fue finalmente eliminado, y el informe no pudo completarse. En relación con otra revisión Cochrane, Pfizer declaró: «Bajo ningún concepto vamos a presentar datos internos, en eso estamos todos de acuerdo».

Lo que resulta evidente es que la promoción fraudulenta e ilegal es perjudicial, a pesar de que fuera vista con buenos ojos por algunos de los altos directivos de Pfizer.<sup>2\*6</sup> Un memorando interno demostró que los médicos que asistían a las cenas organizadas por la farmacéutica en las que se hablaba de los usos no aprobados del Neurontin posteriormente lo recetaban un 70% más que el resto.<sup>2</sup> Pfizer llegó a presionar a los médicos para que recetaran dosis del fármaco más elevadas de las que habían sido aprobadas, lo que conlleva un aumento de los beneficios para la empresa y un incremento del daño en los pacientes.

El ensayo STEPS, que se realizó con fines promocionales y sin un grupo control, tenía como objetivo comercial aumentar las dosis de Neurontin a la vez que crecía su participación en el mercado. Un total de 772 médicos formaron parte de este ensayo, y cada uno de ellos trataba a cuatro pacientes de media.<sup>13</sup> Para ello se reclutó a médicos con poca o nula experiencia en ensayos clínicos, por lo que los datos eran muy poco fiables, pero nada de esto se mencionó en los artículos que aparecieron publicados. Los visitadores médicos fueron los encargados de recopilar los datos, así como de sugerir a los médicos qué enfermos eran los más adecuados para participar en el ensayo, tarea que realizaron dentro de sus consultas y con los pacientes delante. La falta de ética en el ensayo STEPS era tan evidente que ni siquiera se informó a los pacientes del verdadero objetivo promocional de éste. Y por si esto fuera poco, los médicos eran, sin saberlo, los sujetos reales del ensayo, ya que se realizó un minucioso seguimiento de su contribución al aumento de las ventas del fármaco.

La publicidad del uso de un fármaco para una indicación no aprobada conlleva que los pacientes se vean expuestos a determinados peligros sin que exista la seguridad de obtener algún beneficio para ellos. Esta actividad delictiva ha ido en aumento, y ha costado la vida de muchas personas que han padecido infartos de miocardio y derrames cerebrales, daños neuronales e incluso pérdida de la capacidad visual.<sup>14</sup> En 2010 un jurado declaró a Pfizer culpable de violar la Ley federal *Racketeer Influenced and Corrupt Organizations Act* (RICO) y de un delito de asociación delictiva de conspiración durante un período de diez años. La

farmacéutica tuvo que pagar una multa de 142 millones de dólares como indemnización.<sup>15</sup> Pfizer nunca alertó a los médicos ni a sus pacientes de que sus ensayos habían dado como resultado que el Neurontin no era más eficaz que el placebo en algunos de sus usos no aprobados.

## MERCK, DONDE LOS PACIENTES MUEREN PRIMERO

El 30 de septiembre de 2004 Merck retiró del mercado su inhibidor de la COX-2, el fármaco contra la artritis Vioxx (rofecoxib). Por aquel entonces yo me encontraba en Canadá y me enteré de la noticia en el informativo del canal Fox una noche haciendo zapping para convocar a las musas del sueño. Lo que me pareció más impactante aún que la retirada del mercado del fármaco fue el hecho de que el presidente de la Fundación Estadounidense de la Artritis se pasara diez largos minutos lamentando la gran pérdida que este hecho suponía para las personas con artritis. Si no fuera porque sabía de quién se trataba, hubiera dicho que el que hablaba era el presidente ejecutivo de la propia Merck. Propaganda comercial, y durante diez largos minutos. A mí nunca me han concedido más de medio minuto en las noticias.

Este hecho dice mucho acerca de la connivencia entre las asociaciones de enfermos y las grandes farmacéuticas. No pude evitar echar un vistazo a la web de la fundación, y lo primero que vi fue el logo de Pfizer en su página de inicio. El jurado del juicio contra Merck, sin embargo, tenía una opinión bien distinta al respecto. Consideró que la conducta de la farmacéutica había sido «maliciosa, opresiva e indignante» y la declaró culpable de cuatro cargos de fraude por su promoción del rofecoxib.<sup>1</sup>

Hace tiempo que se sabe que el mecanismo de acción de los inhibidores de la COX-2 aumenta el riesgo de padecer trombosis. En 1996 los científicos de Merck decidieron estudiar el riesgo de presentar infarto de miocardio,<sup>1</sup> e investigadores pagados por Merck determinaron que el Vioxx reducía casi a la mitad los metabolitos de prostaciclina urinarios en los participantes sanos,<sup>3</sup> un signo determinante para demostrar que el fármaco causaba trombosis. No obstante, Merck logró convencer a los autores del estudio para que cambiaran lo que habían escrito en el informe por algo totalmente carente de sentido: «La Cox-2 puede tener un papel clave en la biosíntesis sistémica de la prostaciclina». Ese mismo año, un científico de Merck dijo que si no se permitía

que en sus ensayos los pacientes tomaran aspirina (que disminuye el riesgo de padecer infarto de miocardio), el riesgo de que los pacientes que tomaban Vioxx tuvieran un infarto era mayor, y que «eso acabaría con el fármaco». <sup>4</sup> Merck sí sabía cómo ocultar la peligrosidad del Vioxx. Uno de los directores científicos de Merck propuso dejar fuera del ensayo clínico que preparaban, el conocido como ensayo VIGOR, a aquellas personas con alto riesgo de presentar problemas cardiovasculares, de manera que la diferencia entre las complicaciones cardíacas de los pacientes que tomaran Vioxx frente a las de los que tomaban otros AINE «no fueran evidentes». <sup>5</sup> Ninguno de los ensayos que se presentaron para que la FDA aprobara el Vioxx estaba diseñado para evaluar los riesgos cardiovasculares. <sup>6</sup>

Tal como he explicado en el capítulo 10, la FDA tenía serias dudas sobre este fármaco. Pero cuando, en mayo de 1999, aprobó la comercialización del rofecoxib (a pesar de las confusas evidencias que presentaba), manifestó que había una falta de «absoluta certeza» de que el fármaco incrementara el riesgo de padecer problemas cardiovasculares. <sup>4,7</sup>

Esto ya es algo fuera de lo común. Imaginemos por un instante lo absurdo que sería que un médico le dijera a su paciente: «No estoy completamente seguro de si este medicamento puede o no matarte, así que, aquí tienes. Tómatelo». Si el comité asesor hubiera contado con representantes de las asociaciones de enfermos, muy probablemente éstos habrían rechazado la solicitud y hubieran pedido a Merck que probara su fármaco con más cuidado, ya que resultaba evidente que causaba trombosis. Aún más, hubieran alegado también que no había necesidad de aprobarlo, ya que hay muchos otros AINE en el mercado.

El escándalo de los inhibidores de la COX-2 es verdaderamente gigantesco. Y es que se aprobó basándose en ensayos muy reducidos, y de muy corta duración, que no tenían en cuenta las lesiones cardiovasculares que podía provocar en pacientes con un riesgo mínimo de padecerlas, a pesar de que casi la mitad de los enfermos de artritis presentan o han presentado enfermedades cardiovasculares. <sup>8,9</sup> Merck llevó a cabo estos dos ensayos clínicos (el ensayo 090 <sup>10,12</sup> y el ensayo VIGOR), y ambos probaron que el rofecoxib aumentaba el riesgo de padecer accidentes cardiovasculares. El ensayo 090 acabó en 1999, pero no fue publicado hasta siete años más tarde, en 2006; <sup>12</sup> para entonces el Vioxx llevaba dos años fuera del mercado, por lo que la publicación del ensayo ya no podía tener un impacto negativo en las ventas.

El otro ensayo, bautizado con el simpático nombre de VIGOR, vio la luz en 2000 en la revista *New England Journal of Medicine*. <sup>13</sup> En él

se comparaba el Vioxx con el naproxeno. Un año después, la farmacéutica Jennifer Hrachovec llamó a un programa de radio en el que colaboraba el director de la revista, Jeffrey Drazen, y le pidió que corrigiera el artículo porque en la web de la FDA aparecían registrados tres casos más de infarto de miocardio con respecto a los que aparecían en el artículo de su revista; sin embargo, la respuesta de Drazen fue cuanto menos evasiva.<sup>14</sup> Pasados dos meses, Hrachovec mandó otra carta a la revista, que fue rechazada argumentando una supuesta falta de espacio disponible en sus páginas, una excusa a la que las revistas prestigiosas no deberían jamás acogerse para esconder malas praxis científicas cuando está en riesgo la seguridad de los pacientes.

El ensayo VIGOR hubiera cambiado por completo si no se hubieran omitido deliberadamente estos tres casos adicionales de infarto de miocardio. De haberlos incluido, hubiera quedado invalidado el razonamiento de que sólo los participantes con alto riesgo de padecer infarto de miocardio presentaban un riesgo mayor después de ser tratados con Vioxx, y es que los tres casos de infarto de miocardio que se omitieron pertenecían al grupo clasificado como de bajo riesgo.<sup>14</sup>

Y hubo más meteduras de pata: los editores no podían asegurar que las trombosis hubieran sido descritas y tratadas debidamente. El artículo incluía dos tablas de los efectos gastrointestinales adversos y ninguno sobre las trombosis; de hecho, sólo aparecían mencionadas en unas pocas líneas, y en forma de porcentajes, por lo que era imposible calcular el número real de casos. ¡Y ni siquiera se incluyeron todos! Según los porcentajes, calculé que hubo 32 casos de trombosis en el grupo del Vioxx y 17 en el grupo de naproxeno, pero resulta que en realidad hubo 15 y 3 casos más, respectivamente, que no se incluyeron.<sup>15</sup> Y la cosa no acaba aquí: el revisor de la FDA descubrió que hubo una muerte causada por un infarto de miocardio en el grupo del Vioxx que se había clasificado como otra cosa, y que por el contrario en el grupo de naproxeno se habían incluido dos muertes que no le correspondían; además, comprobó que se habían omitido más problemas en el grupo de Vioxx que en el de naproxeno. Todo para que los resultados fueran más favorables. A mi entender, estos hechos sólo pueden clasificarse como de auténtico fraude.

Los editores permitieron que Merck argumentara que el motivo por el cual el Vioxx causaba un mayor número de trombosis que el naproxeno era porque éste resultaba más protector y no porque el Vioxx fuera más perjudicial. Esta interpretación era completamente especulativa, y fue refutada con posterioridad. Además, ¿qué relevancia podía tener esta explicación para los pacientes? En resumen: el hecho de que, en total, se hubieran detectado más problemas graves en el grupo de Vioxx sólo podía entenderse como que el naproxeno era mejor fármaco.<sup>11</sup>

Al revisar los documentos informáticos forenses incluidos en el disco que se les entregó, los editores descubrieron que esos tres casos de infarto de miocardio habían sido eliminados del artículo sólo dos días antes de su presentación a la revista.<sup>16</sup> También descubrieron que Merck había modificado la fecha límite con el fin de que el ensayo acabara antes para los casos de trombosis, pero no para los de gastroenteritis; huelga decir que Merck ocultó estas modificaciones a la revista con la clara intención de engañarles.<sup>15</sup> Los editores culparon a Merck y a los investigadores clínicos que participaron en el ensayo, pero se olvidaron de asumir su parte de culpa por permitir que un artículo tan fraudulento fuera publicado en su revista. Tras cinco años de silencio, cuando el fármaco ya había sido retirado del mercado y la revista empezó a temer que se la acusara de algún delito, sus editores finalmente publicaron una nota en la que mostraban su preocupación por el asunto.<sup>16</sup> De haber actuado antes, quizás hubieran acabado con las ventas del Vioxx en lugar de acabar con las vidas de muchos enfermos, ya que la revista *New England Journal of Medicine* es una revista muy influyente. Aunque, claro, también hubiera disminuido el número de separatas de la revista...<sup>14</sup> La revista vendió 929.400 separatas del artículo (más de una por cada médico del país), lo que supuso unos ingresos de entre 697.000 y 836.000 dólares.<sup>14</sup> La revista no ha hecho públicos sus beneficios, pero lo que sí sabemos es que su propietaria, la Massachusetts Medical Society, registró 88 millones de dólares en concepto de ingresos de publicación anuales en fecha del 31 de mayo de 2005.

En 2001, investigadores independientes documentaron, mediante los datos de la FDA, que el Vioxx doblaba el riesgo de padecer problemas cardiovasculares graves en el ensayo VIGOR (en el que participaron 8.076 pacientes).<sup>17</sup> En 2004, un metaanálisis realizado también por investigadores independientes demostró que existía una relación evidente entre el Vioxx y el aumento del riesgo de padecer infarto de miocardio con los datos de finales de 2000. Cuando este metaanálisis se publicó, la Agencia Francesa del Medicamento creyó que se trataba de una acusación a su incompetencia,<sup>18</sup> por lo que redactaron una carta al editor para defender su trabajo. Irónicamente, lo que consiguió esa carta fue probar lo contrario. La agencia alegaba que, hasta 2005, no existían pruebas de que el riesgo hubiera aumentado, y ofreció la explicación falsa de Merck en que se afirmaba de nuevo que si el Vioxx causaba más trombosis era porque el naproxeno era más seguro, y no

porque el Vioxx fuera más perjudicial. Hay veces que más vale quedarse callado y simular ignorancia que abrir la boca y demostrarlo. El resto del mundo (incluyendo la FDA) sabía desde 1999 que el Vioxx podía causar trombosis.<sup>7,13,17</sup>

Dos metaanálisis más, realizados en 2001 y 2002, y con 28.465 y 5.435 pacientes, respectivamente, no encontraron pruebas de que el Vioxx incrementara el riesgo de presentar problemas cardiovasculares comparado con el placebo, algo realmente sorprendente si consideramos el gran número de participantes; esta sorpresa, sin embargo, se desvaneció cuando se supo que sus autores eran todos empleados o asesores contratados por la propia Merck.<sup>19,10</sup> Resulta muy revelador que los dos metaanálisis realizados por investigadores independientes aparecieran en *JAMA* y en *The Lancet*, mientras que los dos subvencionados por Merck fueran publicados por dos revistas especializadas, *Circulation* y *American Journal of Cardiology*.<sup>19,20</sup> La revista *Circulation* es propiedad de la *American Heart Association*, organismo que recibe financiación de Merck;<sup>11</sup> la asociación, de hecho, recaudó más de 1.000 millones de dólares en becas de investigación de la farmacéutica.<sup>12</sup> Una cantidad surrealista para cualquier persona que no sea estadounidense. La web de la revista *American Journal of Cardiology* publicita muchos cursos de formación médica continuada gratuitos e, al igual que ocurre con *Circulation*, también publica suplementos. El primer suplemento que vi de la revista era un artículo en el que, en los agradecimientos, se podía leer: «La financiación de esta publicación y de la ayuda a la redacción médica fue proporcionada por Novo Nordisk Inc.». <sup>13</sup> Todavía en 2012 seguimos oyendo hablar de «ayuda a la redacción médica», que no es más que un eufemismo para decir que el artículo no ha sido redactado por sus autores, sino por un escritor fantasma.

Los documentos internos de la compañía prueban que en 2003 Merck consiguió publicar en la prestigiosa revista *Annals of Internal Medicine* un monumental ensayo promocional, el ensayo ADVANTAGE, en el que participaron 600 centros y 5.557 pacientes.<sup>14,15</sup> En él se comparaba el Vioxx con el naproxeno y, al igual que ocurrió en el ensayo VIGOR, se percibía la mala praxis científica.<sup>16</sup> Ocho participantes padecieron infarto de miocardio o muerte súbita de causa cardíaca en el grupo del Vioxx, mientras que en el grupo del naproxeno sólo hubo una muerte. Pero cuando salió publicado, sin embargo, tres de las muertes por Vioxx se habían esfumado, por lo que la diferencia entre ambos fármacos ya no era estadísticamente significativa. A modo de ejemplo, uno de los

científicos de Merck determinó que una mujer había muerto por infarto de miocardio, pero uno de sus superiores invalidó su criterio «para evitar que se creen dudas». Por lo tanto, la causa de la muerte de esa mujer fue finalmente clasificada como «desconocida», tanto en el ensayo como en los informes que Merck presentó a la FDA. Uno de los principales científicos de Merck, Edward Scolnick, apuntó en diversos correos electrónicos que se encargaría personalmente de presionar a los directivos de la FDA que decidieran posicionarse en contra del Vioxx.<sup>26</sup>

De hecho, el primer autor del informe sobre el ensayo confesó que Merck acudió a él cuando el estudio ya había terminado para pedirle ayuda en las tareas de edición. Y cobró por su trabajo, algo poco frecuente para el primer autor de un informe de un ensayo que Merck ya había redactado; la farmacéutica también dio las gracias a uno de sus empleados por su «ayuda en la preparación del artículo».<sup>25</sup>

Esto confirma la idea de que no podemos confiar en las empresas farmacéuticas: los metaanálisis independientes sobre los ensayos de Vioxx han desvelado que los que contaban con un comité externo informaban de cuatro veces más infartos de miocardio en los pacientes que tomaban Vioxx que en los que tomaban el fármaco de referencia, mientras que los ensayos que contaban con comités externos informaban de un número menor de infartos de miocardio en el grupo del Vioxx.<sup>6</sup> Aunque los miembros de los comités de supervisión de datos y de vigilancia en los ensayos farmacéuticos son teóricamente independientes (algo que reconoce incluso Merck), lo cierto es que el presidente del comité del ensayo VIGOR fue recompensado con un contrato de dos años como asesor en la misma farmacéutica sólo dos semanas antes de que el ensayo llegara a su fin, y además reveló que su familia poseía acciones de Merck por valor de 70.000 dólares.<sup>3</sup> Antes de que saliera publicado el ensayo, en 2000, Edward Scolnick reconoció internamente que el Vioxx causa trombosis.

Los documentos internos de Merck prueban que ésta contó con autores invitados y fantasmas para que redactaran muchos de sus informes.<sup>27</sup> Con el fin de investigar el grado de errores en la literatura médica y el engaño que supone para los médicos, decidimos estudiar un total de 397 resúmenes de ensayos sobre el Vioxx.<sup>28</sup> Desde el principio esperamos que el fármaco fuera un arma de doble filo si lo comparábamos con otros AINE, es decir, que causara menos casos de hemorragia digestiva y más casos de trombosis. Desde la perspectiva de los pacientes, ambos efectos eran relevantes y debían ser investigados, destacados y relatados de igual manera. Sin embargo, antes de que el Vioxx fuera retirado del mercado, existían 3,4 veces más resúmenes centrados en las hemorragias gastrointestinales que sobre los efectos trombóticos. Y por el

contrario, una vez se dejó de comercializar, los resúmenes sobre los efectos trombóticos eran 1,8 veces más frecuentes. Por lo tanto, los daños que provocaba el Vioxx salieron a la luz demasiado tarde, cuando el fármaco ya no estaba a la venta.

Merck también engañó a los lectores al publicar una revista falsa, llamada *Australasian Journal of Bone and Joint Medicine*. La revista tenía un aspecto parecido al de una revista médica con revisión externa, pero era una mera herramienta publicitaria.<sup>29</sup> La mayoría de sus artículos presentaban datos favorables a los productos de Merck, incluyendo el Vioxx, ocultando que la propia farmacéutica era quien la financiaba.

Igual que Merck, la FDA también falló gravemente en su deber hacia los pacientes: consideraron que el hecho de que el número de infartos de miocardio aumentara en cinco veces en los enfermos que tomaban el fármaco no era una emergencia sanitaria.<sup>7,50,31</sup> Las revisiones del prospecto del Vioxx, a pesar de ser una medida salvavidas, tardaron dos años en realizarse, ya que «estamos tratando de determinar exactamente cuál es la mejor solución para ambas partes».<sup>7,30</sup> Me gustaría saber qué tienen que decir las miles de personas que enviudaron en esos dos años acerca del ritmo en que avanza la regulación farmacéutica. La mayoría de los decenas de miles de pacientes que murieron a causa del Vioxx no deberían haber sido tratados con un AINE. Porque lo cierto es que hubieran podido tomar paracetamol (acetaminofeno), e incluso podrían no haber recibido ningún tratamiento, y los efectos hubieran sido los mismos.

En febrero de 2001, la FDA se reunió con Merck para hablar del ensayo VIGOR; un encuentro propiciado por el hecho de que los infartos de miocardio se multiplicaran por cinco en los pacientes tratados con rofecoxib en comparación con el naproxeno. La FDA solicitó a Merck que alertara de estos resultados a los médicos,<sup>4,32</sup> pero al día siguiente la farmacéutica hizo llegar a los tres mil miembros de su equipo de ventas la siguiente disposición: «NO HABLEN DEL ASUNTO DEL COMITÉ ASESOR PARA LA ARTRITIS DE LA FDA [...] NI TAMPOCO DE LOS RESULTADOS [...] DEL ENSAYO VIGOR».

Si algún médico especialista preguntara a un representante acerca del ensayo VIGOR, éste debía responder que los resultados indicaban un beneficio gastrointestinal, para a continuación añadir: «No puedo darle más detalles del ensayo en este momento».

Merck también redactó un panfleto para su equipo de ventas en el que se indicaba que el rofecoxib tenía que ver con una octava parte de las muertes producidas por problemas cardiovasculares descubiertas en otros

AINE.<sup>32</sup> El panfleto presentaba un análisis engañoso de los ensayos a corto plazo y no incluía dato alguno del principal ensayo, el VIGOR. Las únicas dos referencias que aparecían de él incluían la nota «datos clasificados» y un breve resumen de la investigación.<sup>33</sup>

Una completa manipulación de la verdad. En mayo de 2001 la compañía publicó un comunicado de prensa titulado «Merck confirma de nuevo los resultados positivos de seguridad cardiovascular del Vioxx».<sup>34</sup> Los visitantes médicos sólo estaban autorizados a hablar sobre los resultados aprobados con los médicos, es decir, de los estudios que aportaban «pruebas sólidas de por qué [los médicos] deben recetar los productos de Merck». La distribución de estudios que crearan dudas acerca de la seguridad de los fármacos de Merck estaba considerada como «una violación evidente de las políticas de la empresa».<sup>32</sup>

Uno de los portavoces de Merck, Kenneth C. Frazier, mintió cuando el senador Henry A. Waxman le presentó una lista detallada de todos estos asuntos,<sup>32</sup> y dijo que «Nuestros representantes reciben instrucciones claras de ofrecer una descripción equilibrada de los riesgos y los beneficios del Vioxx», así como que los datos derivados de los ensayos aleatorizados (con más de 28.000 participantes en total) no mostraban un riesgo mayor en el grupo del Vioxx. Cuenta Waxman que su respuesta fue que era curioso que Merck pusiera tanto énfasis en los resultados de un metaanálisis con 28.000 participantes, cuando la FDA ya había determinado en 2001 que dicho análisis tenía serias limitaciones metodológicas.<sup>35</sup>

El cardiólogo Eric Topol, de Cleveland, escribió acerca de este tema tres semanas después de que se retirara el Vioxx del mercado,<sup>4</sup> y dos empleados de Merck respondieron engañando a los lectores<sup>36</sup> al declarar que el aumento del riesgo de padecer problemas cardiovasculares aparecía únicamente tras dieciocho meses de tratamiento. Esta estrategia de marketing funcionó, ya que la mayoría de gente la dio por cierta, a pesar de que los farmacólogos clínicos deberían haber sido más astutos. Les comenté que desde el momento en que uno toma la primera dosis de un fármaco trombogénico ya existe el riesgo de padecer trombosis. Esta falsa afirmación de Merck tenía su origen en un ensayo de adenomas colorrectales que la propia farmacéutica incluyó en —sorpresa, sorpresa— un resumen en la revista *New England Journal of Medicine*.<sup>\*7</sup> Merck había empleado una prueba estadística inadecuada, excluyendo así todos los incidentes ocurridos dos semanas más tarde del fin del tratamiento, a pesar de que se esperaba que algunos de esos pacientes presentaran accidentes trombóticos, como así fue.<sup>38</sup> Pasaron quince meses antes de que Merck se viera obligada a retirar dicha información de la revista.<sup>39</sup> Topol escribió que los daños eran visibles desde bien pronto,<sup>40</sup> y dijo que

en la publicación del ensayo VIGOR no se habían incluido un total de dos muertes, cuatro infartos de miocardio y tres accidentes cardiovasculares en el grupo del Vioxx, que sí aparecían en los datos de los que disponía la FDA, mientras que el número total de estos episodios era el mismo para el fármaco de referencia (el naproxeno) en las dos bases de datos. Más y más fraude.

Los ensayos clínicos para la enfermedad de Alzheimer fueron igualmente reveladores.<sup>41</sup> Existían documentos internos de Merck fechados en abril de 2001 en que se demostraba que el Vioxx provocaba un aumento significativo de la mortalidad por un factor 3; sin embargo, estos análisis no se entregaron a la FDA hasta dos años más tarde, y nunca fueron divulgados. Merck seguía con la tarea de seleccionar pacientes para otro ensayo clínico dos años después de que se supiera que el Vioxx era letal. A pesar de las muertes, se publicaron dos artículos en los que se afirmaba que el Vioxx tenía «un buen nivel de tolerancia». Ésta debe ser la interpretación de datos más obscena de toda la historia, pero lo que está claro es que las personas que fallecieron no tienen la posibilidad de quejarse de esta falta de tolerancia. Lo que hizo Merck fue descartar todas las muertes ocurridas dos semanas después de que los participantes dejaran el tratamiento, debido por ejemplo a episodios adversos, violando así el protocolo de Merck en que se determinaba que dichas muertes debían ser incluidas en los resultados.<sup>41</sup> De hecho, el riesgo de trombosis puede aumentar incluso un año después de que los pacientes dejen de tomar el fármaco. Los portavoces de Merck mintieron a la FDA y al Congreso de Estados Unidos acerca de lo que sabía exactamente la farmacéutica de los peligros letales del Vioxx, y cuándo lo supo.

Es decir, mintieron sobre todo aquello en que se podía mentir. Dos meses después de que el Vioxx fuera retirado del mercado, el director médico de la filial sueca de Merck escribió en el *Swedish Medical Journal* que ninguno de los ensayos realizados antes del ensayo dedicado a los adenomas de 2005 había mostrado un aumento del riesgo del fármaco comparado con placebo.<sup>43</sup>

El mismo año en que Merck dejó de comercializar el rofecoxib, su director ejecutivo recibió más de 36 millones de dólares en bonificaciones por rendimiento como complemento a su salario,<sup>44</sup> y a pesar de ello no fue acusado de ningún delito. En 2012, Merck se declaró culpable de los cargos penales por infracción de la legislación federal por sus estrategias de promoción y marketing del Vioxx, y tuvo que pagar cerca de 1.000 millones de dólares de multa y como indemnización por daños y perjuicios.<sup>45</sup> Cinco años antes la farmacéutica ya había anunciado un acuerdo extrajudicial por valor de 485 millones de dólares;<sup>46</sup> por aquel entonces Merck llevaba ya gastados más de 1.200 millones de dólares en

honorarios para sus abogados.<sup>47</sup> Los delitos estaban relacionados con la promoción ilegal del Vioxx y la falsedad de las declaraciones acerca de su peligrosidad cardiovascular. En relación con nuestro estudio de los resúmenes de 852 ensayos con Vioxx, recopilamos las enfermedades (aparte de la artritis) que se proponían para el rofecoxib, y aunque casi la mitad de dichos resúmenes fueron publicados cuando el rofecoxib ya no se comercializaba —y por lo tanto no existía ningún interés en sugerir nuevas indicaciones de uso del fármaco—, el número y la variedad de enfermedades por las que se recomendaba su tratamiento era simplemente increíble: en ellos el rofecoxib resultaba indicado en más de treinta enfermedades.<sup>28</sup> Daba la impresión —como ocurrió con el Neurontin— que se podía recetar rofecoxib prácticamente para cualquier dolencia, ya fuera esquizofrenia, esclerosis, ocho tipos distintos de cáncer, e incluso para el acné premenstrual (véase anexo 11). Y eso que sólo analizamos los resúmenes. Estoy convencido de que aparecían aún más enfermedades dentro de los informes.

¿Con cuántas vidas acabó Merck con el Vioxx a resultas de la trombosis? En su ensayo sobre los adenomas colorrectales, Merck evaluó los incidentes trombóticos: los resultados indicaron que por cada 100 pacientes hubo 1,5 más casos de infarto de miocardio, muerte súbita de causa cardíaca e infarto cerebral en el grupo tratado con rofecoxib que en el tratado por placebo.<sup>37</sup> Más de 80 millones de pacientes fueron tratados con rofecoxib.<sup>4</sup> Puesto que el 10% de estos incidentes resultan letales, una estimación aproximada nos revela que el rofecoxib ha acabado con la vida de más de 120.000 personas. Los pacientes estuvieron en tratamiento durante una media de 2,4 años. No obstante, dado que en los hospitales la mayoría de pacientes reciben un tratamiento más corto, esta diferencia podría suponer una sobreestimación. Sin embargo, existen otros factores que pueden provocar una infraestimación: sólo se registraron los incidentes ocurridos dos semanas después de que los pacientes dejaran de tomar el fármaco, y además los pacientes tenían 59 años de edad y un bajo riesgo de padecer trombosis.<sup>37</sup> Éste es un problema recurrente en los ensayos realizados por Merck. La farmacéutica sólo incluyó a los pacientes que tenían un riesgo bajo de trombosis, algo harto infrecuente. Por ejemplo, los pacientes del sistema Medicare en Tennessee que fueron tratados con rofecoxib en el hospital tenían una línea base de riesgo de padecer una trombosis ocho veces mayor que los que participaron en el ensayo.<sup>6</sup> Por lo tanto, creo que si se tiene en cuenta que los enfermos de artritis suelen tratarse con AINE durante muchos años, esto demostraría que mi estimación de 120.000 muertes por trombosis es verosímil. Además, cabe decir que el Vioxx también ha acabado con la vida de miles de pacientes a causa de complicaciones de úlcera.

En 2006 vi en la CNN estadounidense un anuncio que concluía con una voz profunda que decía «Merck, donde los pacientes acuden primero». No pude evitar pensar que el eslogan debería ser: «Merck, donde los pacientes mueren primero».

## UN ENSAYO FRAUDULENTO SOBRE EL CELECOXIB Y OTRAS MENTIRAS

No podemos esperar que las farmacéuticas sean juez y parte, pues existe un alto riesgo de fraude.

*Prescrire International*, acerca del ensayo CLASS<sup>1</sup>

Pharmacia, que posteriormente fue adquirida por Pfizer, publicó en 2000 en la revista *JAMA* un gran ensayo clínico sobre el celecoxib (Celebrex), el CLASS,<sup>2</sup> que era totalmente fraudulento. Todos los autores del ensayo eran empleados o asesores de la farmacéutica, y contaba con colaboradores de ocho facultades de Medicina estadounidenses.<sup>3</sup>

Según decía el artículo sobre el ensayo, el celecoxib causó un menor número de úlceras gástricas que sus dos comparadores, el diclofenaco y el ibuprofeno, y dos expertos clínicos escribieron sendos editoriales favorables en *JAMA*.<sup>4</sup> Uno de ellos montó en cólera al saber —pasado un tiempo y gracias a ser miembro del comité asesor de la FDA— que en realidad no se trataba de un ensayo, sino de dos ensayos fusionados para que parecieran uno solo, y que no duraron seis meses (como se indicaba en *JAMA*) sino entre doce y quince meses.

Los protocolos de ambos ensayos eran considerablemente diferentes de lo que aparecía publicado en la revista en cuanto a diseño, resultados, duración del seguimiento posterior y análisis; así, la ventaja del celecoxib respecto a los dos fármacos de referencia se esfumó cuando investigadores independientes realizaron los análisis tal como se indicaba en los protocolos.<sup>5</sup>

La farmacéutica era plenamente consciente de lo que hacía: en un correo electrónico, un director médico asociado de Pharmacia ironizaba sobre la manera en que se presentaba el ensayo con las palabras «manipulación de datos» con «la única intención de que parezca mejor de lo que es». <sup>6</sup> En otro correo, un director médico de Pfizer lo describía

como «selección interesada de datos» a pesar de que sus directivos no hicieran más que jactarse del éxito del ensayo. Existen documentos internos que demuestran el plan estratégico que la farmacéutica tenía preparado si los resultados no eran los esperados: «En el peor de los casos, si no nos gustan los resultados de este estudio, debemos arremeter contra el diseño del ensayo [...]. Y si los resultados no cuadran, también tendremos que decidir la manera en que presentamos los datos». Una de las soluciones era la de justificar los malos resultados alegando que se produjeron «fallos estadísticos».

El comité asesor de la FDA concluyó que, de acuerdo con la totalidad de los datos, el celecoxib no presentaba ninguna ventaja a la hora de reducir las complicaciones de úlcera con respecto a los otros dos fármacos, más antiguos y mucho más baratos. El analista estadístico de la FDA explicó los motivos por los que las argumentaciones de la farmacéutica para justificar los análisis de seis meses evidentemente no eran válidas.<sup>7</sup> También fueron clarificadoras las conclusiones de otra reunión del comité celebrada en 2005. Los 32 participantes en el ensayo consideraban que tanto el celecoxib, como el rofecoxib y el valdecoxib, provocaban un aumento del riesgo de presentar accidentes cardiovasculares.<sup>8</sup>

No obstante, las agencias del medicamento siguieron dando largas al asunto y minimizando la gravedad de los hechos. Por ejemplo, la Agencia Danesa del Medicamento modificó la información del producto para el etoricoxib (Arcoxia, fabricada por Merck) una semana después de que se celebrara la reunión de la FDA, por lo que de golpe la opinión oficial era que «Los estudios clínicos sugieren que el grupo de inhibidores selectivos de la COX-2 puede estar asociado con un riesgo de padecer accidentes tromboembólicos». ¡Venga ya! ¿En serio? Los términos *sugerir*, *poder* y *estar asociado con* son una prueba evidente de lo difícil que les resulta a las agencias del medicamento reconocer la peligrosidad de los fármacos que ya han aprobado. A continuación les ofrezco el significado real de esta oración: «Los estudios clínicos han demostrado que el grupo de inhibidores selectivos de la COX-2 provoca un aumento de los accidentes tromboembólicos». Como pueden ver, eliminé también la expresión «un riesgo de». Porque cuando los ensayos aleatorizados demuestran que se produce un daño, deja de ser un riesgo de sufrir un daño. Simplemente, existe un daño real. ¿Verdad que no se habla de «posibilidad de beneficios», sino directamente de beneficios? Lo mismo debe ocurrir con los daños. Es algo casi inherente a los reguladores y a la industria farmacéutica utilizar un lenguaje distinto cuando hablan de resultados que les gustan respecto a cuando prefieren negar la mayor.

A la sucursal de Merck en Dinamarca debió de gustarle esta declaración tan traída por los pelos, porque cinco días después mandó una carta a todos los médicos daneses en que podía leerse lo mismo, es decir, que «los inhibidores selectivos de la COX-2 podían estar asociados con un riesgo de episodios tromboembólicos». ¡Vaya por Dios! A pesar de haber matado a más de cien mil pacientes con el Vioxx, parece que en esta ocasión Merck tampoco era muy proclive a reconocer la relación de causa y efecto demostrada por los hechos, y volvió a utilizar expresiones como «puede estar asociado con un riesgo». Minimizar los hechos desagradables hasta en tres niveles, y en sólo seis palabras, es todo un logro.

En 2002 apareció publicado en el *BMJ* un metaanálisis financiado por Pfizer<sup>9</sup> en el cual se demostraban los peligros que entraña colaborar con la industria farmacéutica, incluso para un estadístico profesional que ha realizado muchos y buenos proyectos para la Colaboración Cochrane. El artículo sorprendió a muchos de sus compañeros de Cochrane cuando lo leyeron. En él se afirmaba que el celecoxib provocaba un menor número de problemas gastrointestinales graves, y el resumen sólo mencionaba un beneficio relativo (y no absoluto), lo que ya resulta una conclusión mucho más modesta. Los autores sólo incluyeron los datos engañosos de los seis meses del ensayo CLASS, ya que era el mayor que se había realizado en ese campo. Lo más extraño del caso, sin embargo, era que aunque los problemas gastrointestinales fueron descritos con gran detalle a lo largo de varias páginas (y aparecían numerosos gráficos que lo complementaban), *no había dato alguno referente a la trombosis*, lo que convertía el análisis en papel mojado.

Los autores, entre los cuales había un empleado de Pfizer, explicaron que el análisis se limitaba a determinar únicamente la seguridad gastrointestinal, alegando que los ensayos no trataban sobre la trombosis. Una excusa lamentable. Resulta irresponsable no informar del número de trombosis, dado que es el perjuicio más grave que provocan los inhibidores de la COX-2. Es más, los médicos están obligados a informar inmediatamente de todos los incidentes adversos graves a la farmacéutica, lo que significa que ésta tenía todos los datos de los casos de trombosis, independientemente de que prefirieran ignorarlos y mirar para otro lado. De hecho, en el ensayo CLASS sí se informó de los casos de trombosis; además, incluso contando únicamente con los datos engañosos de los seis meses de ensayo, se produjeron un 4,3% de episodios adversos graves con celecoxib respecto al 4,2% con los otros dos fármacos. Como puede observarse, ni siquiera así se demostraba una ventaja del celecoxib.<sup>1</sup>

La manipulación dio resultado, como siempre: se vendieron cerca de 30.000 separatas de la revista, y antes de que pasaran dos años desde su publicación el ensayo CLASS ya había sido citado 169 veces y las ventas del fármaco aumentaron de 2.600 a 3.100 millones de dólares en un año.<sup>5</sup> El fraude en *JAMA*, propagado por multitud de metaanálisis, ha supuesto unos beneficios de miles de millones de dólares para Pfizer.

La decisión de incluir únicamente los datos de los seis primeros meses del ensayo fue tomada a posteriori, cuando el ensayo ya estaba en marcha. Por lo tanto, la farmacéutica debía conocer de antemano que ocultar parte de los datos beneficiaría al fármaco. En respuesta a las críticas, los autores del ensayo declararon que su decisión «fue tomada antes de que se completara el análisis del ensayo».<sup>10</sup> ¡Cómo apesta esta explicación! Estoy convencido de que si Pharmacia/Pfizer (los otros dos autores del metaanálisis no trabajaron en el ensayo, aunque en la carta de respuesta se habla siempre de «nosotros») hubiera tomado esta decisión antes, durante la realización del ensayo, lo hubieran dicho. Y si hubieran tomado esa decisión antes de saber los resultados, también nos lo hubieran dicho, ya que su credibilidad se habría visto reforzada. Otro de los problemas del ensayo CLASS es que sólo se registraron los episodios adversos que se produjeron en las 48 horas posteriores al final del tratamiento si el paciente había abandonado el ensayo a causa de los daños sufridos. Esta increíble mala praxis científica hace que la farmacéutica desconozca infinidad de casos de infarto de miocardio y otras trombosis en el grupo del celecoxib.

Las mentiras siguen. El vicepresidente de investigación clínica de Pharmacia en Estados Unidos declaró en 2002 que los análisis y los resultados estaban especificados con anterioridad, y que el estudio CLASS era un único ensayo, no dos fusionados." Evidentemente, sus mentiras fueron refutadas por los investigadores independientes, quienes además apuntaron que en el ensayo posterior al CLASS, el llamado estudio SUCCESS-i, la farmacéutica había mezclado resultados de distintos protocolos con distintos fármacos de referencia." La analista estadística de la FDA también refutó las mentiras de Pharmacia cuando afirmó que *la farmacéutica había realizado por lo menos 24 análisis de subgrupos que no aparecían especificados*, una infracción del protocolo del ensayo que determina que el resultado primario es el que muestra una diferencia estadística importante antes de que se realice un análisis de subgrupos.<sup>7</sup><sup>13</sup> Tal como ocurrió con el Vioxx, los ensayos que afirman que no se ha detectado riesgo alguno de trombosis consiguieron aparecer en las revistas de cardiología, como el *American Journal of Cardiology*.<sup>14</sup>

Incluso en 2009, unos años después, Pfizer seguía negando los problemas provocados por sus fármacos. Pfizer también patrocinó un

ensayo en medicina general que comparaba el celecoxib con otros AINE; ahora bien, su financiación se ocultó bajo el aspecto de una invitación para asistir a un encuentro de investigadores en el que se afirmó que el ensayo estaba financiado por la Universidad de Dundee.<sup>15</sup> Hubo una fase de prueba de dos semanas antes de que se realizara la aleatorización de los participantes; durante esa fase se administró celecoxib a todos ellos, lo que invalida el ensayo, porque los pacientes que no han tolerado el fármaco no participan en él. La información que se ofreció indicaba que las pruebas no eran concluyentes sobre si el celecoxib provocaba un mayor número de episodios cardiovasculares y accidentes cerebrales. Esta mentira tendría que haber provocado instantáneamente que el comité ético de investigación rechazara el ensayo. Tengo guardado un resumen de un producto de febrero de 2005 que menciona los problemas cardiovasculares y una carta de Pfizer para todos los médicos en que reconoce que el fármaco provoca dichos problemas, además de afirmar que el celecoxib no debería ser recetado a pacientes con cardiopatías isquémicas o con enfermedades cardiovasculares.

Asimismo, en 2005 el US National Cancer Institute publicó un ensayo sobre el celecoxib para prevenir los adenomas colorrectales en el *New England Journal of Medicine*; este ensayo se interrumpió prematuramente debido a razones de peligrosidad, ya que se descubrió que incrementaba el número de accidentes cardiovasculares.<sup>16</sup> Otro metaanálisis realizado por investigadores independientes con los datos de la FDA probó en 2006 que el celecoxib dobla el número de infartos de miocardio en comparación con el placebo.<sup>17</sup> Sus autores se pusieron en contacto con Pfizer para solicitarles algunos detalles acerca de sus ensayos, pero la farmacéutica no les proporcionó ninguno.

Esto demuestra que debería prohibirse a las farmacéuticas la realización de ensayos clínicos por la responsabilidad inherente que ello conlleva. Les permitimos salir impunes de sus fraudes y mentiras con demasiada facilidad. Cuando Merck retiró el Vioxx del mercado en 2004, Pfizer decidió aprovechar la situación sin pensárselo dos veces: al día siguiente enviaron una carta a todos los médicos daneses en que se afirmaba que el celecoxib se había utilizado en más de cincuenta millones millones de pacientes en todo el mundo, y que la farmacéutica había analizado los ensayos clínicos de más de 400.000 personas (bueno, eso dijeron, aunque me inclino a pensar que fue un error de mecanografía y querían decir 40.000) y habían concluido que no existían indicios de que el fármaco aumentara el riesgo de presentar efectos secundarios cardiovasculares. La multa que tuvo que pagar Pfizer por esta sarta de mentiras fue de 2.000 dólares.<sup>18</sup>

Cincuenta millones de participantes. ¿Cuántas muertes por trombosis

conlleve esta cifra astronómica? Si nos basamos en los mismos cálculos que utilizamos para el rofecoxib, obtenemos una estimación de 75.000 muertes. Además, es importante recordar que el celecoxib también ha acabado con la vida de miles de pacientes por complicaciones de úlcera. Y esto sólo hasta finales de 2004. Porque el fármaco sigue en el mercado.

Ésta es una cifra similar a la estimación de muertes causadas por Vioxx. Me pregunto por qué las agencias del medicamento no han retirado aún del mercado el celecoxib y otros AINE igual de peligrosos. La Agencia Danesa del Medicamento, sin embargo, sí reaccionó: decidió retirar la cobertura de pago del celecoxib y otros fármacos similares un mes después de que el Vioxx dejara de comercializarse, lo que evitó la muerte de muchas personas. Comparado con el año 2003, el uso del celecoxib en 2005 fue sólo del 10%, porcentaje que disminuyó en 2007 hasta sólo el 4%.

Pfizer siguió protegiendo su fármaco en vez de preocuparse de los pacientes. Cuatro días antes de que se retirara la cobertura del Vioxx, la farmacéutica mandó una carta a todos los médicos daneses en que se quejaba del dilema que la situación había creado en los médicos, y de que esto suponía dar un paso atrás para los pacientes, pues se les negaba el acceso a los nuevos medicamentos. La carta de Pfizer incluía un formulario para que los médicos pudieran solicitar el reembolso del fármaco para cada uno de sus pacientes, y a tal fin también se abrió una línea telefónica destinada a atender las llamadas de los médicos para informarles de lo que debían hacer. Publicaron asimismo anuncios en el *Journal of the Danish Medical Association* en que se veía a una anciana bailando encima de una mesa con el eslogan: «La vida es demasiado larga para soportar el dolor». No pude resistirme y reproduje el anuncio en un artículo que publiqué en esa misma revista, en la que añadí «y demasiado corta para morir de un infarto de miocardio».<sup>19</sup>

Aparte de retirarlos del mercado, la otra gran herramienta de la que disponen las autoridades es, efectivamente, la de retirar la cobertura a un fármaco. El comité encargado de estas decisiones ha recibido quejas por escrito muy similares de médicos de todo el país, todo bien orquestado por la propia Pfizer. He aquí otro ejemplo de *camellos* de los fármacos. Tras haberse descubierto que el artículo sobre el ensayo CLASS publicado en *JAMA* era fraudulento, uno de sus directores adjuntos, Drummond Rennie, dio una charla en la que explicó que la FDA había demostrado la falta de honestidad del informe del ensayo. Rennie pasó varias diapositivas, y en la última de ellas se decía que los autores del ensayo (todos en nómina de Pfizer) debían de estar riéndose a carcajadas de camino hacia el banco.

Era tal la preocupación de Pfizer de que este fraude pudiera

desencadenar un sinfín de procesos judiciales, que hizo comparecer a Rennie, quien pasó largo tiempo hablando con sus abogados. También le costó dinero a la propia *JAMA*. Los abogados de Pfizer no estaban de humor y le preguntaron a qué banco se refería exactamente en su diapositiva, y cómo podía estar seguro de que los autores se reían. Rennie les trató de explicar que no era más que una broma, pero cuando vio que esto no les bastaba, decidió cambiar de perspectiva y comentarles que ellos, los abogados, también se servía de las bromas. Por ejemplo, les dijo, hacen broma cuando empiezan una frase diciendo «con el debido respeto...» para a continuación soltar un insulto tremendo. No se trata de una expresión real de respeto ¡sino de una broma!

Estos abogados no sólo acosaron a *JAMA*, sino también a otras revistas de prestigio.<sup>20,21</sup> Se presentaron más de tres mil demandas contra Pfizer acusándola de promocionar el celecoxib y el valdecoxib con la afirmación de que no tenían los efectos adversos del resto de AINE.<sup>20</sup> Pfizer mandó citaciones para poder acceder a todas las revisiones científicas externas, rechazó manuscritos y se opuso a las decisiones editoriales de la revista sobre los artículos presentados que hablaban de ambos fármacos. Evidentemente, si estos artículos hubieran sido finalmente publicados, tampoco habrían afectado lo más mínimo a la reprochable estrategia promocional de Pfizer, por lo que el juez desestimó las citaciones presentadas por la farmacéutica. A pesar de que los revisores externos tienen garantizado su anonimato, Pfizer exigió conocer sus nombres, aunque no consigo entender con qué motivo. ¿Quizá para denunciarles? ¿Para acosarles por todos los medios posibles, llegando incluso a presionar a sus superiores? (véase el capítulo 19).

La costumbre de mentir dio un giro en 2012, cuando el equipo jurídico de los inversores de Pfizer les acusó de haber destruido, malintencionadamente, documentos sobre el desarrollo del celecoxib y el valdecoxib, y de haber agravado su mala praxis inicial haciendo falsas declaraciones sobre la existencia de bases de datos centralizadas.<sup>22</sup> Pfizer negó la existencia de bases de datos electrónicas con millones de archivos sobre los fármacos, y afirmó que la existencia de dichas bases no era más que «un mero producto de la imaginación de los demandantes». Sin embargo, los directivos de Pfizer reconocieron más tarde que dichas bases de datos existían, y que se dedicaban a recopilar todos los documentos archivándolos en formato electrónico. Los abogados también denunciaron que el personal técnico de la farmacéutica llevó a cabo «dos proyectos de desmantelamiento cuando el caso aún no había concluido». En respuesta a esta denuncia, los abogados de Pfizer recurrieron de nuevo al engaño al afirmar que «Pfizer no mintió en ningún momento a la acusación en lo referente a la existencia de tales bases de datos».

## EL MARKETING ES NOCIVO

Un estudio realizado en Canadá demostró que el bombardeo de charlas promocionales sobre inhibidores de la COX-2 al que se ven sometidos los médicos, en que se afirma que dichos fármacos tienen un menor número de efectos gastrointestinales adversos que el resto de inhibidores, no ayudan precisamente a mejorar la situación. Las ventas totales de los AINE (incluyendo el celecoxib y el rofecoxib) aumentaron, y eso provocó que la tendencia a la baja de ingresos hospitalarios por hemorragia gastrointestinal se invirtiera y acabara aumentando<sup>23</sup>

Los inhibidores de la COX-2 son el ejemplo ideal para demostrar que la investigación y el marketing fraudulento son tremendamente nocivos para los pacientes y tremendamente lucrativos para las farmacéuticas, y que las revistas especializadas más prestigiosas prestan sus páginas para que en ellas se publiquen auténticas mentiras. Un artículo sobre los coxibs publicado en 2001 en el *New England Journal of Medicine* estaba plagado de errores e imprecisiones.<sup>24</sup> Los dos autores tenían vínculos económicos con los fabricantes del Vioxx y del Celebrex, y el artículo en conjunto era un anuncio descarado de los fármacos, hasta el punto de llegar a hablar de una ventaja inexistente del Celebrex que la propia FDA había prohibido a la farmacéutica mencionar.<sup>25</sup> Los graves daños causados por ambos fármacos eran minimizados de la manera menos profesional imaginable. Me pregunto cuántos millones de dólares obtuvo de beneficio la revista con la venta de un artículo tan engañoso como éste. El mismo año, ambos fármacos se situaron entre los diez más vendidos en Estados Unidos.<sup>25</sup>

Y es que la popularidad de los nuevos fármacos sólo puede entenderse si tenemos en cuenta el enorme poder del marketing. El riesgo de tomar un fármaco nuevo es mayor que el de usar uno ya existente, y eso es debido al tiempo que se necesita para conocer realmente los efectos nocivos de uno nuevo. Como ejemplo, el lumiracoxib (Prexige, de Novartis), otro inhibidor de la COX-2, fue aprobado por la EMA en 2006 y retirado del mercado un año más tarde, debido a los graves problemas hepáticos y las muertes que causó. La FDA, sin embargo, nunca llegó a aprobarlo.

Los AINE son muy peligrosos. Incluso antes de que aparecieran los inhibidores de la COX-2, este tipo de fármacos había provocado ya un gran número de muertes. Se calcula que en el Reino Unido cada año mueren 3.700 personas tratadas con AINE debido a complicaciones de úlceras gastroduodenales,<sup>26</sup> lo que supone unas 20.000 muertes en Estados Unidos. De acuerdo con esto, en 1999 calculamos que más de estadounidenses murieron por úlceras de estómago causadas por los

AINE, aproximadamente el mismo número de muertes que las causadas por el sida.<sup>27</sup> Esto convierte a los AINE en uno de los grupos de fármacos más letales (véase el capítulo 21 acerca de las muertes por fármacos). Lo más trágico es que muchas de estas personas podrían haber disfrutado de un buen nivel de vida sin tomar ningún AINE, pero el marketing, con la colaboración de reumatólogos prostituidos, ha hecho creer a los médicos que estos fármacos pueden acabar con prácticamente cualquier dolencia. Una periodista especializada en los casos del Vioxx y del Celebrex se puso en contacto con la Sociedad de Reumatología de Estados Unidos en 2000 y pidió hablar con un experto que no recibiera dinero de ninguna de las dos farmacéuticas que fabricaban estos fármacos, y le dijeron que no había nadie que cumpliera ese requisito.<sup>27</sup>

Quienes se atreven a decir la verdad son castigados (véanse también los capítulos 13 y 19). En 2002, en un boletín farmacéutico español se afirmó que las supuestas ventajas del celecoxib y del rofecoxib no eran más que un fraude científico.<sup>28</sup> Merck decidió denunciarlos, pero Pfizer no, quizá porque creyera que emprender acciones legales tendría un resultado aún peor para la imagen de la empresa. Merck tergiversó el veredicto del tribunal, que decía que el artículo era correcto y que reflejaba el debate acerca de la ética de las publicaciones en la investigación médica, haciendo referencia también a las advertencias que la FDA lanzó a Merck en referencia a la información engañosa de los efectos cardiovasculares adversos del rofecoxib en sus contenidos promocionales.<sup>29</sup>

Seis meses antes de la retirada del mercado de Vioxx, Merck afirmó que *«MSD [Merck, Sharp & Dohme] tiene un compromiso absoluto con los más altos patrones de integridad y ética científica, así como con la protección del bienestar de los pacientes en nuestro trabajo de investigación. Nuestra empresa ha colaborado históricamente con los principales líderes de la comunidad de investigadores académicos»*.<sup>30</sup> Fantástico, ¿no? Permitamos pues que sigan adelante estas supuestas colaboraciones éticas, y obviemos el hecho de que a menudo se enriquecen a costa de acabar con la vida de los pacientes.

Quizá no es mala idea que los Ángeles del Infierno adopten este sistema de promoción y digan: *«Tenemos el firme compromiso con los más altos patrones de integridad, ética y de protección del bienestar de los ciudadanos durante nuestras actividades de fomento del tráfico de estupefacientes. Hemos colaborado históricamente con los principales líderes de la comunidad policial»*.

## TRUEQUE DE FÁRMACOS BARATOS POR OTROS MÁS CAROS EN EL MISMO PACIENTE

Los ensayos promocionales incitan a los médicos a recetar nuevos fármacos más caros en lugar de otros más económicos que son igual de buenos o mejores (véanse los capítulos 8 y 9). Algunos de estos ensayos están diseñados con el único fin de convencer a los médicos de que modifiquen el tratamiento efectivo con el que han tratado siempre a sus pacientes. Puesto que los médicos cobran por cada paciente a quien modifican el tratamiento, este soborno empaña el criterio clínico de sus decisiones.

NOVO NORDISK ABOGA POR LA INSULINA CARA  
PARA LOS PACIENTES

Las campañas de cambio de fármacos tienen lugar, en ocasiones, sin ni siquiera disimular la falta de investigación al respecto. Hasta la década de los ochenta, la insulina se obtenía del páncreas de animales; a partir de entonces empezó a ser reemplazada por insulina humana biosintética, un hecho que supuso importantes modificaciones por lo que se refiere al suministro, pero que no aportaba ninguna ventaja clínica.<sup>1</sup> Para contrarrestar esta complicación promocional se lanzaron las primeras campañas de cambio de insulina a nivel mundial. En el año 2006, Novo Nordisk sobornó a los participantes y a una cadena de farmacias para que cambiaran el tratamiento de los pacientes con diabetes y promovieran su nueva insulina, que tenía un precio muy elevado. El gerente regional de Novo mandó el siguiente mensaje a sus visitantes médicos:<sup>2</sup>

El objetivo es conseguir cincuenta o más recetas a la semana en cada zona [...]. Y si no llegáis a ese número, tendréis que preguntaros si esa relación de confianza que decís tener con los médicos es realmente tan buena. ¡Hacedlos responsables de todo el tiempo invertido, de las muestras,

de las comidas y cenas y de los eventos que les habéis proporcionado y cerrad el trato! ¡Está en vuestras manos!

Esto es ilegal, puesto que los estatutos federales antisoborno prohíben a las empresas farmacéuticas ofrecer incentivos económicos a los médicos o farmacéuticos con el fin de influir o de recompensarles por recetar determinados fármacos. Sin embargo, es una práctica delictiva muy extendida y eficaz. De hecho, mientras que las ventas de insulina de Novo aumentaron un 364%, las de Eli Lilly sólo lo hicieron un 13%. Los profesionales médicos ya habían alertado de que el cambio de tratamiento con insulinas nuevas y de efecto más rápido podía ser peligroso, e incluso mortal, si no se había informado debidamente de ello a los pacientes. Y eso no siempre se produjo. Algunos pacientes se dieron cuenta del cambio cuando fueron a recoger sus medicamentos en la farmacia.<sup>2</sup>

También tuvo lugar otro cambio cuando la insulina humana fue sustituida por análogos de insulina creados genéticamente, que de nuevo tenían un precio mucho más elevado.<sup>1</sup> Los informes de la farmacéutica, fechados en 2010, muestran que la insulina glargina, el análogo de insulina más vendido, había supuesto un incremento de las ventas de insulina de Sanofi-Aventis, cuya cifra se situó alrededor de los 5.100 millones de dólares, muy superior a los 4.700 millones de Novo y los 3.100 millones de Eli Lilly. Sin embargo, los análogos de insulina suponen un beneficio mínimo respecto a sus precedentes para los pacientes con diabetes tipo 2, a excepción de los que presentan problemas de hipoglucemia.<sup>1</sup>

En 2012 apareció en el *BMJ* un artículo en el que se explicaba que Novo había seleccionado cerca de 360.000 pacientes para que participaran en «ensayos» de cuestionable calidad.<sup>3</sup> La mayoría de esos ensayos se llevaban a cabo en países de renta per cápita media o baja, a pesar de que los enfermos de esos países pueden tener problemas a la hora de pagar la insulina más cara. En la India, por ejemplo, la nueva insulina era nueve veces más cara que la insulina humana más barata. Uno de los ensayos, además, no disponía de grupo de control y ni siquiera de una pregunta bien formulada, de modo que sus resultados eran altamente inverosímiles, ya que prácticamente ninguno de ellos informó de que se hubieran presentado casos de hipoglucemia. Es evidente que si alguien quiere conocer más a fondo los efectos de una nueva insulina no necesita contar con centenares de miles de pacientes, sino con un grupo de referencia al que se le suministre la antigua insulina. Algunos de los «resultados» de los ensayos de Novo fueron publicados, pero con subanálisis seleccionados que ofrecían resultados positivos, y con coautores y equipos de redacción de la propia empresa.<sup>1</sup> Además, Novo pagó a los médicos, lo que puede constituir un delito de

soborno. Parece que aquí todo el mundo medra, excepto los enfermos con menos recursos económicos, que además tienen que pagar facturas más elevadas; difícilmente esto puede ser visto como un ejemplo de la «colaboración ética» entre la industria farmacéutica y los médicos de la que tanto se habla.

#### ASTRAZENECA CAMBIA A UN OMEPRAZOL DE IMITACIÓN MÁS CARO

El mejor ejemplo del poder del dinero a la hora de corromper las decisiones de los médicos nos lo ofrecen los estereoisómeros. Normalmente, sólo una de las dos mitades (que son imágenes especulares) es activa. Ahora bien, cuando la patente llega a su fin, la farmacéutica puede patentar la mitad activa, un truco llamado «perennidad» o «imitación». La legislación sobre patentes suele ser bastante peculiar, ya que permite que esto ocurra, cuando supone únicamente un beneficio para la empresa y no para la sociedad en general.

El omeprazol, un inhibidor de la bomba de protones (comercializado como Losec o Prilosec), empleado para combatir las úlceras gástricas y otras condiciones afines, fue el fármaco más vendido a escala mundial durante la década de los noventa. Cuando en 2001 la patente caducó, AstraZeneca extrajo la mitad con más poder activo, que tiene su propio nombre químico: esomeprazol (Nexium). Las versiones genéricas del omeprazol estaban a punto de invadir el mercado a un precio mucho menor que el Losec; esto, en una sociedad racional, significaría que todos los pacientes serían tratados con una versión más barata del omeprazol. Pero no fue así. AstraZeneca usó métodos ilegales para mantener su ventaja respecto a sus competidores.<sup>4</sup> La farmacéutica abusó de su posición de liderazgo en el mercado, mintiendo a los abogados de los pacientes, a las oficinas de patentes y a los tribunales de varios países acerca de la fecha en la que el omeprazol obtuvo la aprobación de comercialización, cambió la fórmula del fármaco de cápsulas a pastillas y retiró la autorización para las cápsulas, lo que hizo que los fabricantes de los genéricos no pudieran comercializar sus cápsulas.

Además, realizó ensayos clínicos defectuosos que pretendían demostrar que el Nexium era ligeramente mejor que el Losec. El truco estaba en que, en lugar de comparar dosis equivalentes de ambos productos, AstraZeneca comparó dosis de 40 mg de Nexium con 20 mg de Losec.<sup>5</sup> Es absurdo «demostrar» que algo es mejor que una copia exacta de ello. Si me tomo cuatro cervezas en lugar de una mi capacidad mental estará más deteriorada, pero eso no significa que una cerveza

sea más fuerte que la otra. Sin embargo, lo que hizo AstraZeneca fue realizar un metaanálisis de tres de esos ensayos para demostrar que, tras cuatro semanas de tratamiento, se habían curado más personas con reflujo gastroesofágico tomando las dosis altas que aquellas que tomaron las dosis bajas.<sup>5</sup> El resultado fue presentado como un riesgo relativo de 1,14, una cifra muy poco relevante. Por eso decidí volver a realizar el metaanálisis, y descubrí una diferencia del riesgo de sólo 0,08. Es decir, por cada trece pacientes tratados (= 1/0,08) con la dosis alta, un paciente más conseguiría experimentar efectos positivos, pero a un precio casi treinta veces más elevado.

Ni dos, ni tres ni cuatro veces más caro. ¡Treinta veces! Con estos datos, cuesta creer que se pueda convencer a algún médico para que recete dicho fármaco, pero la verdad es que los médicos están dispuestos a casi cualquier cosa, por estúpida que sea, mientras sigan creyendo que la información que les proporciona la industria es muy valiosa para ellos (véase el capítulo 9). El virulento ataque de AstraZeneca contra el sentido común, junto a algunas carísimas técnicas de marketing bastante opacas, dieron resultado. La farmacéutica destinó, en un solo año, un total de quinientos millones de dólares en su campaña de promoción en Estados Unidos.<sup>6</sup> *Quinientos millones de dólares para vender un fármaco que resulta treinta veces más caro que otro que contiene la misma sustancia activa.* Un auténtico despilfarro.

AstraZeneca lanzó en Alemania varios ensayos promocionales, un timo en el que participaron uno de cada cuatro médicos del país, que cobraban por convencer a los pacientes de que tomaran Nexium y realizar un seguimiento de los tratamientos.<sup>7</sup>

Estos ensayos promocionales hicieron que el presupuesto del fármaco en Alemania alcanzara los 1.000 millones de dólares en 2008.<sup>8</sup> Las farmacéuticas pagan a los médicos hasta 1.000 euros por paciente, y a menudo sin dar su consentimiento informado. Y lo más grave del caso es que las aseguradoras pagan por estos fármacos. Parece que estamos de nuevo ante un caso de soborno, pero estas acciones son legales en Alemania si las realizan médicos con consulta privada.<sup>9</sup> Los médicos que trabajan por cuenta propia (un tercio del total de médicos del país) pueden aceptar hasta 10.000 euros en efectivo o en regalos (ordenadores, equipamiento e incluso vacaciones pagadas) de las farmacéuticas sin ser acusados de un delito de corrupción. El Tribunal Supremo alemán determinó en 2012 que las farmacéuticas no podían ser penalizadas por pagar a médicos privados para que receten sus fármacos. El caso que sentó jurisprudencia tenía que ver con un representante farmacéutico que pagaba en efectivo a los médicos un extra del 5 % de cada uno de los productos que recetaban. La declaración oficial de la

farmacéutica fue que el dinero se entregaba en concepto de remuneración por dar charlas académicas, pero la verdad es que estos supuestos seminarios nunca existieron. Lo que resulta aún más chocante es que el director de la Asociación Alemana de Médicos, Frank Ulrich Montgomery, estaba de acuerdo con la opinión del tribunal de que debía protegerse el derecho de los médicos privados a ejercer su trabajo libremente. También afirmó que la cobertura mediática del caso era parte de un plan secreto mucho más amplio para mancillar la reputación de los profesionales médicos. Dudo mucho que los medios de comunicación mancillen más la reputación de los profesionales médicos de lo que la mancillan ellos mismos.

AstraZeneca también actuó «de manera creativa» en Dinamarca vendiendo el Losec a los hospitales al 1% de su precio de venta al público. Así, los pacientes tenían que pagar el precio completo una vez el hospital les daba el alta. Este truco también fue utilizado para incrementar las ventas del Nexium, en este caso proporcionándolo a los hospitales a un 2% del precio. A causa de estas maniobras, actualmente los hospitales están obligados a usar los mismos fármacos que sus pacientes comprarán después en la farmacia.

Hace ya un par de años, durante un evento, tuve la oportunidad de hablar sobre los fármacos para la úlcera péptica con un reputado gastroenterólogo. Me dijo que él creía firmemente que el Nexium era mejor que el Losec, y que por lo tanto él usaba Nexium para sus pacientes. Es algo que no logro comprender: ¿qué son mis colegas? ¿Tontos o corruptos? No creo que existan más explicaciones que esas dos. Aproximadamente la mitad de las personas en tratamiento con inhibidores de la bomba de protones no cuentan con una indicación adecuada,<sup>10</sup> pero aun así las ventas de estos fármacos supusieron mil millones de euros en todo el mundo en el año 2006. Para los pacientes es muy complicado dejar de tomarlos, puesto que a lo largo del tratamiento el fármaco produce alteraciones de la homeostasis hormonal. Esto conlleva una producción excesiva de hormonas contrarreguladoras, que pueden causar síntomas gástricos graves si se interrumpe el tratamiento de forma brusca.<sup>11</sup>

El efecto rebote es un problema provocado por la mayoría de los fármacos actuales, y a menudo se malinterpreta como un signo de que se debe aumentar la dosis a los pacientes, o de que éstos deben seguir tratándose de por vida. Una opción mucho mejor sería la de ir disminuyendo progresivamente el fármaco, o tomarlo sólo de manera intermitente, por ejemplo cuando se tenga acidez gástrica. Este fenómeno de rebote es el principal motivo por el cual padecemos una epidemia de antidepresivos (véase el capítulo 17).

Los ejemplos más raros de fármacos de imitación nos los da de nuevo Pfizer. El Aricept (donepezilo) era la estrella del lucrativo mercado de los fármacos para el alzhéimer y suponía unas ventas anuales de más de millones de dólares sólo en Estados Unidos.<sup>12</sup> Cuatro meses después de que caducara la patente, la FDA aprobó una nueva dosis, el donepezilo de 23 mg, que tenía una patente de tres años más, mientras que las dosis de 5 y 10 mg quedaban libres. La campaña publicitaria estaba dirigida claramente a los pacientes y contenía información falsa; a pesar de esto, la campaña fue un éxito.

Me gustaría pensar que la sociedad es suficientemente inteligente como para decidir si tomar 20 o 25 mg del fármaco con el fin de ahorrar dinero. Pues no fue así. La FDA tiene su parte de culpa por haber fallado gravemente a la sociedad una vez más. Los revisores médicos y los estadísticos de la agencia recomendaron no aprobar el Aricept, puesto que la dosis de 23 mg no produce un beneficio clínico relevante pero sí un mayor número de episodios adversos, en concreto vómitos prolongados. Además, los revisores afirmaron que los episodios adversos podían consistir en neumonía, hemorragias gastrointestinales graves, rotura esofágica y muerte.<sup>13</sup> Parece que estos posibles daños no impresionaron al director de la división de neurología de la FDA, Russel Katz, quien desoyó el criterio de los científicos.

Espero que me perdonen por el lenguaje que voy a utilizar ahora: ¿Qué coño está pasando? Sabemos que las grandes farmacéuticas son malvadas,<sup>14</sup> pero ¿y las agencias del medicamento? ¿Por qué se posicionan siempre a favor de las nocivas y fraudulentas empresas farmacéuticas?

## LOS NIVELES DE GLUCOSA EN SANGRE ERAN CORRECTOS, PERO LOS PACIENTES MURIERON

La historia de la rosiglitazona está sembrada de muerte, avaricia y corrupción [...]• La confianza entre el médico y el paciente, entre el investigador y el participante, o entre el autor y el editor se ve perjudicada cuando las bases sobre las que se han creado las pruebas son tratadas con tanto menosprecio.

Editorial de la revista *The Lancet*<sup>1</sup>

La FDA aprobó la comercialización de la rosiglitazona (Avandia) en 1999, <sup>a</sup> pesar de que en los ensayos se contabilizaron más accidentes trombóticos cardiovasculares en el grupo del fármaco que en el del placebo o sus comparadores activos (riesgo relativo, 1,8; intervalo de confianza del 95%, 0,9 a 3,6).<sup>1</sup>

El revisor de la FDA encargado del caso había ajustado el tiempo del fármaco, por lo que el riesgo relativo disminuyó hasta 1,1. Sin embargo, tal como se podía leer en las instrucciones de uso, este fármaco aumentaba el colesterol LDL en un 19%, lo que explica su efecto lesivo para el corazón. La ezetimiba, un fármaco hipolipemiante, fue aprobada en 2002 basándose en una reducción de entre el 15 y el 18% del colesterol LDL, lo que se suponía que proporcionaba beneficios cardiovasculares. Es decir, una reducción del colesterol LDL en esos porcentajes sin pruebas de beneficios clínicos hizo que se aprobara el fármaco en un caso, mientras que un aumento del colesterol de ese mismo porcentaje con las mismas pruebas clínicas de daños pareció no ser suficiente para que la FDA rechazara la aprobación de la rosiglitazona. De nuevo constatamos otro error de las agencias del medicamento en cuanto a la protección de la salud de la sociedad.

En Europa, la preocupación de la EMA acerca de este fármaco fue

tal que se negaron a aprobarlo, pero un año más tarde decidieron cambiar de opinión y lo aprobaron, a pesar de que no existía ninguna prueba que sostuviera su decisión. Aún se desconocen los motivos, pero Silvio Garattini, que formaba parte del comité de la agencia, explicó que las farmacéuticas contratan a líderes de opinión para que asistan a sus reuniones y presenten argumentos favorables sobre el fármaco.<sup>3</sup>

Un miembro del comité explicó en la revista *BMJ* que en una ocasión una importante figura de la comunidad experta en diabetes se puso en contacto con él para rogarle que aprobara un «fármaco maravilloso». Garattini opinaba que no era necesario aprobar el fármaco puesto que ya se comercializaban muchos otros muy similares.<sup>3</sup> Tal como él explicó, existe una gran necesidad de realizar ensayos de larga duración una vez el fármaco ya ha sido aprobado, y eso es beneficioso para las propias farmacéuticas, que a su vez esgrimen una lista interminable de razones para ser tan lentas como sea posible en realizarlos a fin de lograr que la patente del fármaco caduque antes de que se descubran resultados negativos. Una estrategia aún más efectiva era la de ignorar completamente las peticiones de las agencias del medicamento; de hecho, únicamente se han llevado a cabo un tercio de las peticiones de la FDA para la realización de estudios posteriores a la comercialización de fármacos.<sup>3</sup>

En 1999 esa farmacéutica, que entonces se llamaba SmithKline Beecham, completó un ensayo que reveló que la rosiglitazona provocaba más problemas cardíacos que la pioglitazona. Sin embargo, según un correo interno de la empresa, «Estos datos no deberían ser conocidos por nadie fuera de la empresa».<sup>3,4</sup> En lugar de publicar los resultados, se pasaron los siguientes once años tratando de ocultarlos.<sup>4</sup> Mary Anne Rhyne, portavoz de GlaxoSmithKline, afirmó que si no habían hecho públicos los resultados del estudio era porque «no suponían ninguna contribución relevante».<sup>4</sup> Pues parece que sí la suponían, incluso para Glaxo, pues provocaron que la farmacéutica ¡se negara a realizar más estudios comparativos!

En 2004, la OMS hizo llegar a Glaxo una advertencia referente a los accidentes cardíacos que provocaba el fármaco, tras lo cual la farmacéutica decidió realizar un metaanálisis que confirmó este punto; dos años más tarde, Glaxo informó de estos resultados tanto a la FDA como a la EMA. No obstante, ninguna de las agencias del medicamento hizo públicos los resultados debido a que son propiedad de las farmacéuticas.<sup>3</sup> Esta absurda interpretación de la legislación de propiedad de los datos y los resultados no sólo es extremadamente poco ética, sino también errónea, pues infringe los principios fundamentales en los que fue fundada la Unión Europea (véase el capítulo n).<sup>5</sup> Pero mientras sigamos permitiendo que los reguladores se crean sus propias ideas

absurdas y prioricen los beneficios económicos antes que la vida de los pacientes, damos vía libre a las farmacéuticas para que sigan «promocionando sus fármacos de manera agresiva y deseando ganar miles de millones de dólares antes de que las pillen», en palabras del exdirector del *New England Journal of Medicine*, Jerome Kassirer.<sup>6</sup> La rosiglitazona era el segundo fármaco más vendido de Glaxo, y le reportaba unos tres mil millones de dólares anuales; lo cierto es que la farmacéutica actuaba como un traficante de drogas callejero, ya que podría haber revelado los peligros del fármaco y no lo hizo.

En el año 2006, Glaxo hizo llegar a la FDA un análisis actualizado con cinco ensayos clínicos más que confirmaban los daños, pero de nuevo la FDA no advirtió a los pacientes ni a los médicos sobre ello.<sup>2</sup> Quizá no lo hizo debido a que alguno de los ensayos presentados por Glaxo eran obra de un vendedor comercial y les timó al afirmar que no se había detectado un aumento de los riesgos. Sin embargo, Glaxo evitó por todos los medios informar a la FDA acerca de los resultados del ensayo en que se comparaba la rosiglitazona con la pioglitazona. Y es que en este ensayo comparativo se descubrió que la rosiglitazona provocaba un mayor número de hospitalizaciones por infarto de miocardio que la pioglitazona.<sup>2</sup> Creo que este tipo de omisiones constituyen también una mala praxis científica, puesto que Glaxo sabía que la pioglitazona era mejor.

La rosiglitazona se convirtió entonces en el fármaco para el tratamiento de la diabetes más vendido en todo el mundo. Sin embargo, un año después las cosas cambiaron, y mucho. Glaxo, como parte del acuerdo judicial por el delito de fraude cometido en relación con la paroxetina (véase el capítulo i8),<sup>3,7</sup> tuvo que colgar en su web los resultados de sus ensayos clínicos. Esto permitió a los investigadores independientes Steven Nissen y Kathy Wolski poder analizar detalladamente la rosiglitazona. Ambos demostraron, gracias a su metaanálisis de 42 ensayos (27 de los cuales no habían sido publicados), que el fármaco causa infarto de miocardio y muerte de origen cardiovascular.<sup>5,8,9</sup>

Los fármacos para la diabetes se comercializan, en principio, con el fin de reducir la mortalidad cardiovascular, no para aumentarla. Pero cuando se descubrió que no era así, Glaxo no pareció tan sorprendida como el resto de los mortales.<sup>10</sup> Resulta que la farmacéutica lo sabía desde hacía ocho años, pero no alertó a las autoridades reguladoras ni a la sociedad. Al cabo de tres años, el Comité Financiero del Senado de Estados Unidos publicó una investigación de 334 páginas sobre la rosiglitazona y Glaxo. En ella se revelaban correos internos y documentos que permiten conocer detalles ocultos sobre el funcionamiento de una gran empresa farmacéutica.<sup>9</sup>

Nissen y Wolski enviaron su metaanálisis al *New England Journal of Medicine* el 1 de mayo de 2007. El manuscrito fue reenviado al cabo de dos días para ser revisado por científicos externos. Uno de los revisores externos incumplió las normas y envió el documento a Glaxo por fax.<sup>9</sup> A pesar de la confidencialidad inherente a este tipo de documentos, Glaxo lo envió a más de cuarenta altos cargos científicos y directivos de la empresa.<sup>11</sup> El 8 de mayo, el director de investigaciones de la farmacéutica admitió internamente que Glaxo había obtenido las mismas conclusiones que la FDA acerca del aumento del riesgo provocado por la rosiglitazona, como se afirma en el metaanálisis.<sup>11</sup> No obstante, al día siguiente Glaxo ya tenía una lista con las mentiras pertinentes (también llamadas «mensajes clave») que defendían el argumento de que el metaanálisis se basaba en pruebas no concluyentes y que la farmacéutica estaba en total desacuerdo con las conclusiones.

Poco después, concretamente el 10 de mayo, cuatro científicos y directivos de Glaxo accedieron a la petición de Steven Nissen para encontrarse y hablar.<sup>9</sup> Teniendo en cuenta los antecedentes (Glaxo ya había amenazado a John Buse, véase el capítulo 19), Nissen decidió llevar una grabadora escondida al encuentro. Debido al metaanálisis realizado por Nissen, Glaxo determinó hacer públicos los datos recopilados hasta el momento en su ensayo RECORD, que por aquel entonces aún no había terminado. Este ensayo había sido solicitado por la EMA debido a las sospechas que se tenían acerca de la seguridad cardiovascular del fármaco cuando fue aprobado en 2000.<sup>3</sup> Un correo electrónico interno parece indicar que, en el caso de que el comité académico independiente del ensayo no aceptase publicar los resultados provisionales, Glaxo seguiría con su actitud de «la decisión ya está tomada. Ahora os aguantáis».<sup>11</sup> Glaxo convenció al comité de que los resultados provisionales debían ser publicados, pero lo que desconocía el comité era que, antes de que hicieran pública su determinación, ya hacía dos semanas que Glaxo había publicado los resultados. Al parecer, el comité creyó realmente que la decisión de publicar el estudio era suya.

Durante la reunión con Nissen, uno de los directivos le dijo: «Supongamos que mañana realizáramos el ensayo RECORD y el cociente de peligrosidad fuera de 1,12».<sup>9</sup> Este comentario se dijo cuatro días antes de que Glaxo anunciara que había hecho público su ensayo, y catorce días antes de que el comité diera «su consentimiento» para que esto ocurriera. El cociente de peligrosidad fue prácticamente el mismo: 1,11.

Dos semanas después de que Nissen y Wolski publicaran su metaanálisis en el *New England Journal of Medicine*, Philip Home et al. publicaron, con la financiación de Glaxo, lo que ellos bautizaron como «un análisis provisional no planificado» en la edición digital de esa misma revista. Glaxo logró publicar un ensayo a gran escala, en que se estudiaba

a 4.447 participantes a lo largo de cuatro años. Casualmente, decidieron publicarlo sólo siete semanas después de conocer la existencia de este metaanálisis, que ponía en riesgo la supervivencia de su producto estrella. Este hecho contrasta con la tendencia habitual, ya que las farmacéuticas suelen tardar entre cinco y diez años en publicar los resultados menos favorecedores, si es que alguna vez llegan a hacerlo. Esto demuestra que si uno de sus fármacos está en peligro, sí son capaces de actuar rápidamente.

¿Qué impulsó al *New England Journal of Medicine* a publicar un análisis provisional no planificado de un ensayo no concluido? ¿Por qué lo publicaron con tanta rapidez? ¿Por qué decidieron aceptarlo si tenía un diseño pésimo (ni siquiera se había aplicado el enmascaramiento para los fármacos utilizados)? Uno de los científicos de la FDA, Thomas Marciniak, explicó que la agencia había determinado que el diseño del ensayo era inaceptable.<sup>3</sup> En mi opinión, creo que la revista tiene unos niveles de exigencia más permisivos para los ensayos de las farmacéuticas que para otros tipos de investigación, y eso ha hecho que su integridad se vea corrompida por los grandes incentivos económicos de las grandes farmacéuticas.

El ensayo tenía nada menos que ocho autores: uno de ellos era empleado de Glaxo, y los otros siete trabajaban como «asesores» para la farmacéutica.<sup>11</sup> En el estudio hablaban de «circunstancias excepcionales» (sin especificar que esas circunstancias eran las de haber robado el manuscrito de Nissen) que les habían impulsado a redactar un informe no planificado sobre los resultados y que consideraban que «no eran concluyentes».<sup>12</sup> Me parece increíble y vergonzoso que una revista como *New England Journal of Medicine* les permitiera este comportamiento. En ningún momento se aclaraba al lector cuáles eran esas «circunstancias excepcionales», y los editores no exigieron a los autores que lo explicaran en el artículo. Cuando por fin, dos años más tarde, los resultados definitivos aparecieron publicados en *The Lancet* parecían ser falsos.<sup>9</sup> El índice de infartos de miocardio era de menos de un tercio de los que aparecían en un ensayo muy parecido sobre la pioglitazona, y el artículo afirmaba que la rosiglitazona se había administrado durante el 88% del tiempo de seguimiento. Esto es matemáticamente imposible, pues no concuerda con el resto de información sobre el ensayo.<sup>9</sup>

Desde la década de 1950, la FDA exige a las farmacéuticas que incluyan todos los informes de cada uno de los participantes en sus ensayos. Esto permite el reanálisis de la manera en que se ha clasificado cada caso.<sup>3</sup> Gracias a eso, por ejemplo, Marciniak pudo realizar el escrutinio de los datos del ensayo RECORD.<sup>3</sup> La EMA había dado por válidas las conclusiones de la farmacéutica de que el riesgo de presentar complicaciones era el mismo (del 14,5% para la rosiglitazona y del 14,4

para el fármaco comparador).<sup>3</sup> Sin embargo, cuando Marciniak analizó los 549 informes de casos descubrió que faltaban muchos episodios de problemas cardíacos, lo que suponía un favorecimiento de cuatro a uno para la rosiglitazona.<sup>3,14</sup> Se habían redactado 1.438 páginas para un solo participante, y la mayoría de los otros 4.500 participantes contaban también con informes de casos de cientos de páginas, por lo que el análisis de todos ellos resultaba una tarea ciclópea.<sup>3</sup> Marciniak llegó a la conclusión de que los informes de casos resultan básicos para entender un estudio. También descubrió que en el ensayo RECORD la rosiglitazona provocaba un aumento del riesgo cardiovascular,<sup>3</sup> lo contrario de lo que promulgaban los resultados manipulados del estudio de Glaxo.

Marciniak concluyó que «incluso con la adjudicación a ciegas, la referencia sesgada para la adjudicación de casos y datos para los investigadores a ciegas puede suponer un sesgo en los índices de incidentes».<sup>14</sup>

No podemos subestimar la relevancia de esta declaración. La farmacéutica que financia el ensayo tiene acceso a los datos, y sabe qué fármaco tomó cada participante, por lo que la selección sesgada de «casos poco claros» para su posterior revisión por los comités independientes es un motivo fundamental para desconfiar de los ensayos de las farmacéuticas [véase también el capítulo 5].

Por aquel entonces ya existían serias sospechas sobre este ensayo. En el editorial que acompañaba a la publicación de los resultados provisionales del ensayo RECORD se decía que los resultados mostraban un índice de incidentes excepcionalmente bajo en los participantes con diabetes catalogados como de alto riesgo, y se añadía que muy probablemente esto se debía al hecho de que no se había completado la verificación de dichos incidentes.<sup>15</sup> El editor también afirmó que la rosiglitazona provocaba un aumento del riesgo de padecer infarto de miocardio en el mismo grado en que las estatinas hipolipemiantes lo disminuían.

No obstante, de nuevo la FDA hizo caso omiso de la realidad. Según los documentos publicados por el Senado de Estados Unidos, un alto cargo de la FDA, John Jenkins —director de la oficina para nuevos fármacos de la agencia—, prefirió continuar poniendo en peligro a los pacientes. Jenkins confirmó a otros miembros de la agencia que la rosiglitazona debía seguir en el mercado, y explicó a Glaxo los entresijos del debate de la agencia. Según un documento privado, un alto cargo de la farmacéutica escribió, después de hablar con Jenkins, que «es evidente que la oficina para nuevos fármacos de la agencia está tratando de encontrar las palabras idóneas para disipar las dudas de la oficina de

seguridad farmacéutica». En el documento, Rosemary Johann-Liang —exsupervisora de la oficina de seguridad farmacéutica, que dejó su puesto en la FDA después de que se la expedientara por recomendar que las advertencias sobre los peligros cardiovasculares provocados por la rosiglitazona fueran más enérgicas—, afirmaba que las conversaciones que Jenkins mantuvo con GlaxoSmithKline «no deberían haber tenido lugar» y sugería que «se debe tomar una determinación sobre la dirección actual en la FDA».

La rosiglitazona fue retirada del mercado europeo en septiembre de 2010, mientras que el proceso en la FDA sigue siendo sospechoso. En julio de 2010 la FDA convocó una nueva reunión del comité asesor para decidir si el fármaco debía seguir en el mercado o no. Esto ocurrió cinco meses después de que el Senado hiciera público su informe, y no obstante parecía que la FDA seguía determinada a no enmendar sus errores. En una decisión sin precedentes, la FDA decidió invitar a la reunión a personas que habían tomado parte en un encuentro similar tres años antes pero que ya no eran miembros activos del comité.<sup>16</sup> La mayoría de esas personas habían votado tres años antes a favor de mantener el fármaco en el mercado, por lo que el hecho de que participaran en la reunión de 2010 sólo hizo que los votos a favor superaran con una mayor diferencia a los votos en contra, y por lo tanto la decisión final de la FDA fue la de seguir permitiendo su comercialización.

El escándalo planeaba de nuevo. En 2009 Glaxo empezó el ensayo TIDE, programado para que se complete en 2015.<sup>10</sup> Se trata de un ensayo inmoral, porque compara los peligros cardiovasculares de la rosiglitazona y los de la pioglitazona, a pesar de que la farmacéutica ya sabe que los riesgos de padecer infarto de miocardio son mayores con la rosiglitazona que con la pioglitazona.<sup>10</sup> Además, la información proporcionada a los pacientes cuando se les pide que tomen parte en el ensayo es altamente engañosa.<sup>17</sup> Los directivos de la oficina de seguridad de la FDA también sugirieron la posibilidad de detener el ensayo debido a su inmoralidad y su carácter abusivo, así como de retirar la rosiglitazona del mercado porque cada mes provoca en Estados Unidos quinientos infartos de miocardio y trescientas muertes por fallo cardiovascular.<sup>11</sup> Aunque en un primer momento no se tomaron medidas, al cabo de un tiempo la FDA decidió detener el ensayo.<sup>17</sup>

Este mismo año Glaxo tuvo el descaro de afirmar en un comunicado publicado en el *BMJ* que el ensayo RECORD había demostrado que

su fármaco tenía un efecto similar al de los comparadores.<sup>3</sup> Glaxo afirmó también que un ensayo comparativo directo demostraría que la rosiglitazona no incrementa el riesgo de padecer infartos de miocardio, y que las pruebas existentes en contra del fármaco «no eran científicas».<sup>18</sup> Las falsedades de Glaxo no son de este mundo.

En 2010, Steven Nissen publicó «The rise and fall of rosiglitazone» [Ascenso y caída de la rosiglitazona], un editorial para la versión digital del *European Heart Journal*. Moncef Slaoui, director del departamento de investigación y desarrollo de Glaxo, mandó una carta a la revista en la que decía que el editorial de Nissen estaba «plagado de representaciones y especulaciones imprecisas que distan mucho del debate científico convencional. Estamos en total desacuerdo con varios de los puntos clave del editorial, especialmente con los que acusan de mala praxis científica a GSK».<sup>19</sup> Slaoui pidió a la revista que retirara el editorial de su web y que no lo publicase en su versión en papel «hasta que se hayan investigado todas las imprecisiones y acusaciones infundadas». Cuando la revista no claudicó y decidió publicar el editorial en su versión en papel, Slaoui afirmó que «no habría ningún intento de suprimir el editorial». Glaxo dijo que el metaanálisis de Nissen era una hipótesis que no había sido confirmada con pruebas más recientes y sólidas sobre los estudios de los resultados cardiovasculares prospectivos a largo plazo.<sup>20</sup> ¡Qué sarta de mentiras! Porque precisamente los metaanálisis de ensayos aleatorizados son la fuente de pruebas más segura que existe, y no es una hipótesis: se trata de una prueba definitiva. Glaxo también puntualizó que «La American Heart Association y la American College of Cardiology Foundation han declarado que no existen datos suficientes que sostengan la elección de la pioglitazona por encima de la rosiglitazona». Si estas declaraciones son ciertas, se trata de otra prueba de la corrupción existente en estas organizaciones. ¡Deberían ser las primeras en llevarse las manos a la cabeza al descubrir que un medicamento provoca infarto de miocardio!

¿Qué hizo la FDA después de negarse a retirar el fármaco del mercado (algo que sí hizo la EMA) para disminuir el número de muertes entre los enfermos de diabetes? Decidió incluir advertencias sin sentido en las cajas del medicamento. La chapuza de última hora más habitual en estos casos.<sup>21</sup> En ellas se decía que sólo debían tomar rosiglitazona dos tipos de pacientes: los que ya estuvieran tomándola y los que sin tomar ningún fármaco para la glucemia, después de consultarlo con un profesional sanitario, decidieran no tomar la pioglitazona.

¿Han detectado los errores de este consejo? Por lo menos hay cuatro:

Primero, ¿por qué demonios debería alguien seguir tomando un fármaco nocivo únicamente porque ya ha empezado a tomarlo? Si un enfermo prefiere tomar un fármaco menos perjudicial tiene que poder hacerlo; de todas formas, los infartos de miocardio aparecen sin previo aviso.

Segundo, no recetamos fármacos para controlar la glucemia, sino para reducir el riesgo de presentar complicaciones diabéticas, como por ejemplo accidentes cardiovasculares. En resumen: deja de tomar el fármaco, diga lo que diga la FDA.

Tercero, como los endocrinos creyeron que era un medicamento maravilloso, quizá no es tan buena idea acudir a los profesionales sanitarios para pedir su opinión. De hecho, se ha demostrado que los médicos que reciben dinero de los fabricantes de la rosiglitazona son mucho más proclives a recomendarla que el resto de médicos, incluso después de las advertencias de la FDA acerca de sus riesgos cardiovasculares.<sup>12</sup>

Cuarto, ¿qué razón puede haber para que un enfermo no quiera tomar pioglitazona cuando parece ser más segura que la rosiglitazona? (véase a continuación).

La testarudez de la FDA constituye una amenaza a la salud pública. En 2009, incluso los endocrinos más allegados a la industria farmacéutica (véase el capítulo 8) abrieron los ojos, y un grupo de consenso en las asociaciones de diabetes europeas y estadounidenses decidió desaconsejar a la población el tratamiento con rosiglitazona.<sup>1</sup>

Esta situación es tan poco habitual que genera algunas preguntas incómodas. ¿Acaso Glaxo compensó a algún alto cargo de la FDA ingresando una gran cantidad de dinero en una cuenta bancaria secreta o entregándole un maletín para no dejar rastro? Teniendo en cuenta las grandes ventas de la rosiglitazona, un soborno de cien millones de dólares supondría sólo unas migajas. Con esto no quiero decir que realmente ocurriera, pero la verdad es que si no fue así, ¿qué otra explicación hay para una serie de hechos tan poco probables? ¿Recompensas en un futuro próximo?

Las rarezas no acaban aquí. El riesgo de que se produzca un infarto de miocardio con la rosiglitazona es, al parecer, un 80% más elevado, y en 2010 la FDA decidió que los ensayos con los fármacos para la diabetes debían mostrar un riesgo de accidentes cardiovasculares inferior a ese porcentaje.<sup>13</sup> Que la FDA permita un nivel de riesgo tan elevado es algo increíble, especialmente si tenemos en cuenta que tomamos fármacos para la diabetes para disminuir el riesgo cardiovascular, no para permitir que el riesgo  *aumente*.

La asimetría y la incoherencia de las decisiones de los reguladores de

las farmacéuticas son peligrosas para los pacientes. El comité asesor de la FDA llegó, en 2007, a un acuerdo casi unánime de que la rosiglitazona incrementaba el riesgo cardiovascular, pero a pesar de eso recomendó de todas formas que el fármaco siguiera estando a la venta. Si se hubiera dado este acuerdo casi unánime sobre los peligros del fármaco antes de que fuera aprobado para su comercialización, difícilmente hubiera salido al mercado.<sup>24</sup>

Las reivindicaciones de que las agencias del medicamento consideran que los beneficios de un fármaco son más importantes que sus daños (algo que se oye a menudo cuando se acumulan los casos polémicos, como el de la rosiglitazona en 2007)<sup>24</sup> no resultan de gran ayuda. No es sencillo comparar los beneficios y los daños, ya que no se miden con la misma vara y las agencias nunca hacen público el modo en que toman las decisiones, unas decisiones que parecen ser declaraciones de conveniencia destinadas a quedar libres de pecado y evitar el enfado de sus amigas las farmacéuticas y sus poderosos aliados en la clase política.

Las advertencias carentes de sentido de la FDA sobre la rosiglitazona son un clásico. Si se analiza el texto de las instrucciones de uso, a menudo es fácil darse cuenta de que no tienen ninguna lógica. Durante años he ironizado sobre las advertencias genéricas para los fármacos que deben ser tomados con precaución durante el embarazo. ¿Cómo se consigue eso de tomarlos con precaución? Un fármaco se toma o no se toma, no hay punto intermedio. Tengo guardadas las instrucciones de uso de un fármaco de Janssen-Cilag de 1998, de cuando mis hijos a menudo tenían lombrices y de rebote teníamos que tratarlos toda la familia. Allí se dice que el uso de mebendazol (Vermox) durante el embarazo y la lactancia debe haber sido aprobado por el médico, porque no se ha estudiado el fármaco en estas circunstancias. Fantástico. Muy útil todo esto. ¿Y qué esperan que diga el médico? En mi caso, tanto mi esposa como yo éramos médicos. Ella no estaba embarazada por aquel entonces, pero de haberlo estado hubiéramos preferido vivir con picores anales en lugar de correr el riesgo incierto de dar a luz un hijo con malformaciones.

La pioglitazona provoca fallos cardiovasculares, y sin embargo sigue en el mercado debido a la creencia de que es más segura que la rosiglitazona.<sup>11</sup> No obstante, a lo largo de los años han aparecido serias dudas acerca de cómo se han realizado los ensayos para este fármaco. El estudio PROactive, un ensayo clínico a gran escala —contaba con un total de 5.238 participantes— que comparaba la pioglitazona con placebo, no logró encontrar un beneficio significativo ( $p = 0,10$ ) en sus resultados primarios, que era una variable combinada de varios accidentes cardiovasculares.<sup>25</sup> Éste fue el verdadero resultado. En resumen, la pioglitazona no funcionaba. El protocolo del ensayo ya había sido

publicado, y en él se decía que se había escogido ese resultado porque su objetivo era evaluar los efectos totales en enfermedades macrovasculares.<sup>26</sup> Sin embargo, cuando el ensayo salió publicado en la revista *The Lancet*, se había añadido un resultado compuesto que consistía en los pacientes que habían fallecido o habían padecido un infarto de miocardio o un infarto cerebral y habían sobrevivido, cuya *p* era de 0,03. *Esto fue llamado principal criterio de valoración secundario, pero no aparecía en el protocolo.*

Esta divergencia fue detectada por diversos especialistas, y sus autores —entre los que había dos empleados de las farmacéuticas que lo habían financiado, Eli Lilly y Takeda— se defendieron alegando que el nuevo resultado compuesto fue introducido en el plan de análisis estadístico definitivo, que fue publicado y enviado a la FDA en mayo de 2005.<sup>27</sup> También dijeron que era legítimo cambiar los resultados durante un ensayo, siempre que se hubiera decidido «antes de que los científicos que lo realizan tengan conocimiento de datos enmascarados». Finalmente, declararon que «el comité ejecutivo del estudio PROactive no conocía los resultados del estudio antes de que se realizara el enmascaramiento oficial el 25 de mayo de 2005».

Alguien tiene que hacer de abogado del diablo en estos casos, puesto que todos sabemos que las farmacéuticas no son de fiar. Las visitas finales a todos los participantes se acabaron en enero de 2005, cuatro meses antes de que se modificara el plan de análisis y se incluyeran los nuevos resultados. Ambas compañías tenían su representación en el comité de dirección y en el comité ejecutivo. Además, las declaraciones en defensa de sus autores fueron cuidadosamente reformuladas, lo que hace pensar que quizá fueron modificadas por un equipo de abogados. ¿Es posible que un estadístico de la farmacéutica echara un vistazo a los datos a escondidas de los investigadores antes de sugerirles modificar el plan de análisis?

Esta teoría es más plausible de lo que parece. Tal como se explica en el capítulo 5, analizamos 44 protocolos de ensayos financiados por las farmacéuticas y descubrimos que en 16 de ellos se decía claramente que ésta tuvo acceso a los datos cuando el ensayo aún no había terminado.<sup>28</sup> Quién sabe en cuántos otros casos también tuvieron acceso a los datos, pero fueron lo suficientemente astutos como para no mencionarlo en el protocolo. Esto refleja la mala conducta habitual en alguno de los ensayos, y es algo de lo que las farmacéuticas no quieren hablar, puesto que sólo aparece mencionado en una de las 44 publicaciones.

Si éste fuera el caso del estudio PROactive, todas las frases que aparecían en la carta publicada en la revista *The Lancet* podrían ser técnicamente ciertas. Los científicos del ensayo podrían no haberlo

sabido, y por lo tanto el comité ejecutivo tampoco podría haber conocido los resultados. Pero es muy probable que el estadístico de la farmacéutica conociera los resultados, porque el ensayo contaba con un comité de vigilancia de datos y seguridad, cuyo trabajo consistía en alertar de los daños excesivos que pudieran surgir durante la realización del ensayo.

Por razones obvias, podemos adoptar una posición de gran escepticismo hacia las farmacéuticas que ponen fin a los planes de análisis estadístico cuando ya disponen de una gran cantidad de datos. El incentivo de este tipo de engaños es enorme y, como ya he explicado antes, la diferencia entre un análisis de datos honesto y otro menos honesto puede suponer miles de millones de beneficio en el mercado mundial. No debería sorprender a nadie que abunden las maniobras de este tipo. Sin embargo, hasta hace poco eran muy difíciles de demostrar, ya que los protocolos de ensayos tenían un estatus confidencial. En una ocasión conseguimos acceder a un buen número de protocolos presentados al comité de ética de investigación en Copenhague, por lo que pudimos estudiar el nivel de engaño que contienen los resultados presentados antes de tiempo.<sup>29</sup> Identificamos 102 protocolos, tanto de ensayos financiados por la industria (que representaban una tercera parte del total) como de financiación pública, todos ellos publicados. Para nuestra sorpresa, en el 63 % de ellos observamos que al menos uno de los resultados primarios definidos en el protocolo había sido modificado. Además, en el 33 % de los ensayos se había introducido un nuevo tipo de resultado primario en el informe publicado que no aparecía en el protocolo. Y ahora viene lo peor:

¡Ni una sola publicación admitía que los resultados primarios habían sido modificados!

El motivo de que estas prácticas resulten tan perjudiciales para la credibilidad de los ensayos clínicos es que a menudo tienen varios resultados, que a su vez pueden dividirse o combinarse, creando así aún más opciones de dar justo en el blanco deseado. Imaginemos que disparamos con un arma a muchos objetivos que están parcialmente sobrepuestos: incluso si tenemos mala puntería, sigue habiendo una alta probabilidad de acertar justo en el centro de alguno de los objetivos. Si uno quiere hacer trampas, sólo tiene que decir que el objetivo al que dio la bala es realmente al que estaba apuntando. Y aún más, incluso puede estar a tiempo de borrar las marcas de bala en el resto de objetivos antes de invitar a todo el mundo para que vea qué buen tirador es. Borrar el rastro de otros objetivos equivale a no mencionar los resultados que el protocolo dice que vas a mencionar, otra práctica habitual en los ensayos clínicos. También descubrimos que al 71% de los ensayos analizados les faltaba un resultado; en ellos, una media de cuatro resultados de eficacia

y tres de daños habían desaparecido al ser publicados.<sup>19</sup>

Gracias a este conjunto de protocolos de ensayos hemos publicado otros artículos reveladores. Por ejemplo, descubrimos que existían discrepancias no reconocidas entre los protocolos y las publicaciones en cuanto a los cálculos del tamaño de la muestra (en 18 de 34 ensayos), así como en los métodos de actuación ante desviaciones del protocolo (en 19 de 43), en la falta de datos (en 39 de 49), en el análisis de los resultados primarios (en 25 de 42), en el análisis de subgrupos (en 25 de 25) y en análisis ajustados (en 23 de 28).<sup>30</sup> Los análisis provisionales eran descritos en 13 protocolos, pero sólo aparecían mencionados en 5 de las publicaciones posteriores a los ensayos.

Está claro que no podemos confiar en los informes de los ensayos, y que necesitamos tener acceso a los protocolos completos y a los datos brutos, y en eso también está de acuerdo la EMA. El escándalo de la rosiglitazona provocó que el nuevo director de la EMA, Guido Rasi, declarara en 2012 que la agencia necesitaba analizar los datos brutos en lugar de aceptar la información agregada por las farmacéuticas para conseguir que el fármaco fuera aprobado.<sup>31</sup>

Hablando de estadísticas, hay otro aspecto del ensayo PROactive que huele a chamusquina: el informe del ensayo menciona catorce casos de cáncer de vejiga en el grupo del fármaco y seis en el grupo placebo. Esta diferencia no es estadísticamente significativa ( $p = 0,07$ ) y puede explicarse fácilmente por la injerencia de los visitantes médicos.<sup>31</sup> Ahora bien, cuatro años más tarde se descubrió que uno de los casos del grupo placebo era benigno, por lo que la diferencia de catorce y cinco sí es estadísticamente significativa ( $p = 0,04$ ). Si digo que esto huele a chamusquina es porque este tipo de «errores» siempre benefician a la farmacéutica que controla el análisis de datos y la redacción del informe.

Una última observación sobre este tipo de fármacos ilustra perfectamente que no podemos fiarnos de los criterios de valoración indirectos: la rosiglitazona y la pioglitazona reducen los niveles de glucosa en la misma medida que incrementan el riesgo de fallos cardiovasculares. Sin embargo, mientras que la rosiglitazona definitivamente provoca un mayor número de accidentes cardiovasculares, el efecto total de la pioglitazona es más confuso.<sup>14,15,33</sup> En 2011, cuatro miembros del comité de la EMA encargados de una solicitud de pioglitazona genérica ofrecieron una declaración divergente: «Parece imposible definir un subgrupo de pacientes diabéticos en que los beneficios de la pioglitazona sobrepasen los riesgos asociados a ella».<sup>33</sup>

En ocasiones, los investigadores afirman haber validado un marcador indirecto. En tal caso, no debemos creerles. Es algo imposible. Todos los fármacos provocan multitud de efectos, y resulta imposible seleccionar

sólo uno de ellos y afirmar que nos dice lo que necesitamos saber. Por ejemplo, tanto la rosiglitazona como la pioglitazona provocan un aumento de peso y fracturas, y la rosiglitazona también tiene un efecto adverso en el colesterol LDL, y ninguna de estas acciones está relacionada con su efecto en la glucosa.<sup>15-25</sup> En el estudio PROactive, la pioglitazona causaba un aumento de peso de 4 kg más que el placebo, un efecto negativo para los diabéticos.<sup>25</sup> También era preocupante que por cada 62 pacientes tratados con pioglitazona, un paciente más fuera ingresado en el hospital por fallo cardíaco, un efecto muy grave. En 2011, la FDA advirtió que la pioglitazona «podía estar asociada con un aumento del riesgo de cáncer de vejiga».<sup>34</sup> Volvemos a encontrarnos con nuestro viejo amigo: *puede estar asociado con un aumento del riesgo*. Tres palabras eufemísticas en una frase de ocho. Las agencias del medicamento son incapaces de reconocer los daños que provoca un fármaco que acaban de aprobar. La pioglitazona dobla con creces la incidencia de cáncer de vejiga, y debido a esto en 2001 dejó de comercializarse en Francia.<sup>35</sup> Cuando me tomo un whisky o practico sexo, no puedo decir que esto *puede estar asociado con un aumento de las posibilidades de bienestar*. Simplemente es algo que disfruto haciendo.

La troglitazona (Rezulin) fue retirada de los mercados británico y estadounidense en 1997 y 2000, respectivamente, debido a esa posibilidad de *estar asociada a un aumento del riesgo* de fallos hepáticos. Disculpen, quería decir que *causa* fallos hepáticos.<sup>3</sup> Dicho fármaco fue aprobado a pesar de que existían dudas acerca de su eficacia y su seguridad,<sup>36</sup> y de que el experimentado oficial médico de la FDA que revisó el fármaco fue apartado del caso a petición de la farmacéutica Parke-Davis, antes de que el comité se pronunciara sobre su solicitud de aprobación.<sup>37</sup> (Aprovecho para decir que saber que existen tantos casos de fraude y de abuso de poder que provocan daños y matan a los pacientes les pone a ustedes furiosos, lo comprendo; es exactamente por ese motivo por el que me decidí a escribir este libro: para que la sociedad abra los ojos ante esta situación. Aunque también les aviso de que lo peor aún está por llegar. Ya lo verán en los siguientes dos capítulos, que tratan sobre los fármacos antipsicóticos). Parke-Davis engañó al comité asesor al afirmar que el riesgo de toxicidad hepática del fármaco era «muy, muy similar»<sup>38</sup> al que presentaba el placebo, como demostraban los datos adicionales. Cuando una semana después de que la troglitazona fuera aprobada se presentaron dichos datos adicionales, éstos demostraban que existía un riesgo sustancialmente mayor con el fármaco que con el placebo. Como es habitual, la FDA quiso solucionar el problema con un parche provisional,

es decir, una solución falsa. La agencia recomendó que se realizaran pruebas del funcionamiento hepático cada mes, pero esto pocas veces se cumplió: de hecho, sólo se realizaron en el 1 % de los participantes durante los cuatro meses siguientes.<sup>39</sup> Aún es más grave la asunción mortalmente falsa de que estas pruebas sirvan para evitar fallos hepáticos.<sup>37</sup>

El fraude descarado también se convirtió en un grave problema. A medida que se acumulaban los casos de fallos hepáticos graves, ParkeDavis estrechó el criterio de «anomalías» para aquellos pacientes tratados con su fármaco, pero no para los tratados con placebo, a la vez que ocultaban a la FDA el riesgo real que conllevaba.<sup>38</sup> Cuando un nuevo comité asesor decidió revisar el fármaco, en marzo de 1999, la votación resultó en once votos a favor y uno sólo en contra de mantener el fármaco en el mercado, pero *nueve de los diez médicos que informaron de su seguridad habían sido contratados como asesores por la farmacéutica*,<sup>37</sup> ¿Hay algo que la FDA no permita?

En Europa, Glaxo Wellcome retiró el Rezulin del mercado en el Reino Unido sólo tres meses después de que fuera aprobado debido al rápido aumento de los casos de lesiones hepáticas, y Glaxo y la farmacéutica japonesa que producía el fármaco retiraron las solicitudes de comercialización en otros 26 países.<sup>38</sup>

Para la FDA, sin embargo, el caso seguía empeorando de una manera tan triste como siempre: intimidación a los científicos que alertaron acerca de la peligrosidad del fármaco y blindaje ejercido por los altos cargos de la agencia.<sup>39</sup> Por ejemplo, David Graham comunicó que el fármaco provocaba un mayor riesgo de fallos hepáticos en un factor de 1.200, mientras que la farmacéutica —y otros nueve expertos en diabetes, que más adelante se descubrió que cobraban de la propia empresa— seguían defendiendo que la incidencia era sólo de 1 entre 100.000. Admiro profundamente a las personas como Graham, quien, contra todo pronóstico, mantuvo su cargo en la FDA e hizo cuanto pudo para proteger a los pacientes. La mayoría de la gente, si estuviera en su piel, hubiera huido despavorida de una institución como ésta.

Parke-Davis continuó con sus mentiras. Mandó una carta a todos los médicos estadounidenses en la que explicaba que Glaxo-Wellcome había suspendido temporalmente la venta del fármaco y que sólo contaba con una muestra de 5.000 pacientes, a pesar de que su decisión se basaba en casos de fallo hepático de todo el mundo, incluyendo los que ocurrieron en Estados Unidos.<sup>38</sup> La empresa también aseguró a los médicos que los nuevos informes no presentaban un índice mayor de riesgo al esperado de padecer daños graves.

Paralelamente a esto, los NIH estadounidenses llevaron a cabo un ensayo clínico para descubrir si la troglitazona podía evitar que las personas sanas enfermaran de diabetes. El director de su división de diabetes, Richard Eastman, escribió a los médicos que habían inscrito a sus pacientes en el ensayo diciendo que la decisión de Glaxo no era más que una decisión de marketing, y que los NIH estadounidenses estaban decididos a que la troglitazona siguiera en el mercado. Eastman cobró más de 78.000 dólares de la farmacéutica en calidad de asesor, pero cuando la prensa se hizo eco de este hecho, ni sus superiores ni el rector de la universidad en que se realizaba el ensayo vieron problema alguno en su actitud.<sup>38</sup> Pasados seis meses de la carta de Eastman, un profesor que gozaba de buena salud falleció debido a un fallo hepático de evolución rápida, y quedó demostrado que ninguna prueba hepática podría haberlo evitado. Llegados a este punto, los NIH estadounidenses eliminaron el grupo de troglitazona de su ensayo, pero el fármaco siguió vendiéndose en Estados Unidos durante dos años más. ¿Por qué? ¿Por qué pasaron tres años más que en el Reino Unido antes de que dejara de comercializarse en Estados Unidos?

Los investigadores independientes fueron los que evitaron que la FDA se viera inmersa en otro escándalo por la diabetes. El muraglitazar tiene un mecanismo de acción similar al de las glitazonas, y a pesar de eso un comité asesor de la FDA decidió aprobar su comercialización. Fueron precisamente los investigadores independientes que analizaron los datos del ensayo presentados a la FDA quienes descubrieron que BristolMyers Squibb y Merck habían modificado los análisis para ocultar los daños que provocaba el fármaco.<sup>40,41</sup> Las presentaciones que las farmacéuticas realizaron ante el comité asesor concluían que no existía riesgo excesivo de muertes o de accidentes cardiovasculares provocados por el muraglitazar. Sin embargo, lo cierto es que el riesgo era doble para los resultados de muerte, infarto de miocardio y accidente cerebro vascular, y siete veces mayor en fallo cardíaco (a pesar de contar con un intervalo de confianza muy amplio). El muraglitazar también provocaba aumentos de peso y edemas, igual que las glitazonas. La Ley de Libertad de Información permitió que se realizaran estos estudios independientes, y por lo tanto se pudo salvar un gran número de vidas. A pesar de que la FDA ya tenía lista su carta de aprobación para el fármaco, se negó a aprobarla una vez comprobados los resultados del estudio.

Si me diagnosticaran diabetes tipo 2, tengo muy claro qué haría: comer menos y hacer más ejercicio. Se trata de dos acciones muy eficaces, y realmente las mejores que hay, si tenemos en cuenta que ninguna de las dos va a matarnos. No obstante, cuando la American Diabetes Association (una organización sin ánimo de lucro) anunció en su web que el control de la diabetes no se limita al control de los valores de glucemia, sino también de la presión sanguínea y del colesterol, no se mencionó en ningún momento dos de los métodos más eficaces: la pérdida de peso y el ejercicio físico.<sup>42</sup> Esto puede ser debido a que las llamadas organizaciones sin ánimo de lucro que impulsaron estas iniciativas contaban con los recursos de multitud de empresas patrocinadoras: AstraZeneca, Aventis, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, GlaxoSmithKline, Merck/Schering-Plough, Monarch, Novartis, Pfizer y Wyeth.

Si tuviera que escoger un fármaco y empezar a tomarlo, éste sería la metformina, que lleva muchos años en el mercado y tiene un precio muy asequible y que, comparada con otros fármacos, realmente *disminuye* la morbilidad cardiovascular y la mortalidad general, e incluso provoca una leve pérdida de peso. Sin lugar a dudas es el mejor fármaco;<sup>43</sup> empezó a comercializarse en el Reino Unido en 1958 y en Canadá en 1972, aunque no salió al mercado estadounidense hasta 1995.<sup>44</sup> Puede que el hecho de que la FDA aprobase tan rápidamente fármacos nocivos y de precio muy elevado, mientras que fármacos más eficaces y baratos tuvieran que esperar tanto tiempo hasta ser comercializados, nos dé algunas pistas sobre el capitalismo desenfrenado que rige el sistema sanitario estadounidense (véase también el capítulo 21).

El grado de corrupción en el campo de la diabetes es repugnante. La Endocrine Society de Estados Unidos cumple supuestamente la función de una sociedad académica para los médicos especialistas en diabetes, pero invita a las farmacéuticas a «tener un acceso completo al mercado de la endocrinología mediante la colaboración con la Endocrine Society», que ofrece «un amplio abanico de endocrinos necesarios [...] para satisfacer sus necesidades».<sup>37</sup> Sólo leer esto ya me produce arcadas. Las primeras directrices prácticas de esta sociedad recomendaban que se midiera la testosterona de los pacientes varones mayores de cincuenta años, así como que se garantizara el tratamiento a todos ellos, aunque sus valores no fueran bajos, si presentaban síntomas de deficiencia hormonal.<sup>37</sup> Disculpen, de nuevo, las arcadas. Se trata de directrices tremendamente peligrosas, puesto que la testosterona incrementa el riesgo de padecer cáncer de próstata, y no hay pruebas de cribado que puedan decirnos si esto tiene más efectos positivos que negativos. La verdad es que un cribado de estas características ni siquiera es necesario. Estoy convencido de que sus resultados indicarían que un cribado de «niveles

de testosterona bajos» (sea cual sea su significado) es perjudicial. No logro comprender por qué mis colegas han puesto en venta su sentido común. El dinero no es tan importante, especialmente para aquellos que ya son muy, muy ricos. Esto tiene un nombre: codicia.

## Novo NORDISK INTERFIERE EN UNA PUBLICACIÓN ACADÉMICA

En 2011, un equipo de investigadores académicos publicó un artículo en la revista *Gastroenterology* en que se describía el aumento del riesgo de pancreatitis y de cáncer de páncreas en enfermos con diabetes tratados con dos fármacos de tipo péptido similar al glucagón tipo i. Los investigadores habían usado la base de datos de la FDA, que contenía los casos de episodios adversos notificados que fueron provocados por estos fármacos, y el diseño del estudio era muy elegante. Sus resultados eran convincentes y concordaban con los de los experimentos realizados con animales, así como con un análisis realizado por la Comisión de Fármacos de la Asociación Alemana de Médicos, que encontró once informes de cáncer de páncreas con uno de los fármacos, una cifra inusualmente elevada si se compara con la de otros fármacos para la diabetes.<sup>45</sup>

El estudio fue publicado en la web de la revista en febrero de 2011, y allí se decía que se trataba de un manuscrito no editado del cual se había aprobado su publicación, pero que antes el manuscrito sería revisado y corregido, y que sus resultados serían analizados previamente a la publicación de su versión definitiva.

Novo Nordisk tiene un fármaco de tipo péptido similar al glucagón tipo 1 en el mercado, la liraglutida (Victoza). El director de investigaciones de la empresa, Mads Krogsgaard Thomsen, redactó una carta de seis páginas al editor de la revista titulada «Potentially damaging controversial analysis to be published in *Gastroenterology*» [Se va a publicar un análisis controvertido y potencialmente pernicioso en la revista *Gastroenterology*]. La carta finalizaba con la siguiente frase: «En nombre de Novo Nordisk, y a fin de asegurar la óptima guía para los pacientes y la reacción pública, queremos solicitar a *Gastroenterology* que detenga la publicación de Elashoff et al. hasta que sus resultados hayan sido confirmados por un análisis estadístico independiente».

Aunque no hubiera ninguna amenaza a una posible demanda, todo editor sabe que, cuando algo compromete las ventas de una empresa, no debe descartar esa posibilidad. El editor decidió entonces dar marcha atrás y no publicar el artículo, aunque posteriormente apareció en la revista en julio de 2011, después de que sus autores volvieran a analizar los datos y confirmaran los resultados.<sup>46</sup>

Resulta terrible ver que una empresa farmacéutica interfiere de esta forma en una publicación académica. La publicación de un artículo en la web de una revista sigue siendo una publicación, y según el Comité internacional de editores de revistas médicas, una revista no debería bajo ningún concepto retirar un artículo de su web.<sup>47</sup> Ya existe la opción de expresar todas las opiniones posibles al respecto por medio de una carta al editor y, de ser necesarias, se pueden publicar enmiendas y correcciones. El editor cometió un error al retirar el artículo. Es esencial enfrentarse a este tipo de acciones camorristas y hacer lo posible para proteger nuestra libertad académica, ya que sin ella el progreso científico moriría. No deberíamos amedrentarnos ante las amenazas de pleitos cuando hemos realizado un ejercicio de honestidad científica. Al contrario, debemos defenderlo. Los elefantes a menudo amenazan, pero muy pocas veces atacan.

La actitud de Novo resulta especialmente absurda si volvemos a analizar los hechos. Durante el tiempo en que Novo estaba pendiente de la aprobación de su fármaco, dos revisores farmacológicos y un revisor de seguridad clínica de la FDA declararon tener importantes dudas acerca de la liraglutida.<sup>48</sup> El revisor de seguridad clínica dijo en su declaración que recomendaba que el fármaco no fuera aprobado porque «en Estados Unidos ya se han aprobado once fármacos para el control glucémico de la diabetes tipo 2 [...]. Actualmente no tenemos una necesidad tan urgente de nuevos tratamientos para la diabetes tipo 2 como para permitir un grado importante de inseguridad en cuando a los riesgos graves que pueden generarse».

Victoza fue aprobado por la FDA en enero de 2010, en contra de la opinión de los propios revisores de la agencia. El director de la segunda oficina de evaluación de fármacos de la FDA, Curtís Rosebraugh, borró del mapa las críticas y explicó que mientras «muchos patrocinadores pueden introducir un fármaco en el mercado de manera responsable, el suyo es un negocio basado en los beneficios y existen fuertes presiones para lograr elevados ingresos. Además, como ocurre con la mayoría de medicamentos, las empresas competidoras están desarrollando otros similares, y eso supone aún más presión añadida para generar beneficios económicos antes de que aumente la competencia de mercado». Sidney Wolfe, de la organización Public Citizen, comentó estas declaraciones diciendo que era el tipo de argumentos que uno esperaría de una farmacéutica, o de algún corredor de bolsa de Wall Street, pero nunca de un alto cargo de la FDA.

En junio de 2011, Novo advirtió a los médicos estadounidenses de los efectos adversos de la Victoza. La FDA les solicitó que lo hicieran después de que un estudio demostrara que los médicos tenían un conocimiento

muy limitado de los daños que provocaba el fármaco.<sup>49</sup> La agencia también alertó de que el fármaco podía provocar tumores de tiroides y pancreatitis, uno de los factores de riesgo del cáncer pancreático. Además, declaró asimismo que la Victoza no debería tomarse como tratamiento inicial hasta que existieran estudios adicionales, y solicitó que se realizaran estudios de seguridad cardiovascular y que se estableciera un registro de enfermos con cáncer para estudiar la incidencia del cáncer de tiroides y de otros tipos.<sup>50</sup>

En abril de 2012, Public Citizen mandó una petición a la FDA para que la agencia prohibiera la Victoza.<sup>51</sup> Los experimentos realizados en ratones demostraban que éstos estaban genéticamente predispuestos a sufrir cáncer pancreático de manera más rápida de lo habitual en respuesta a uno de los fármacos de tipo péptido similar al glucagón tipo 1.

Creo que los investigadores académicos tenían razón y que pronto seremos testigos de la retirada del mercado de la Victoza debido a los daños que provoca, como ya ha ocurrido con muchos otros fármacos para la diabetes, e incluso con los que deberían haber sido retirados del mercado y aún siguen comercializándose (es el caso de la tolbutamida, como ya he explicado en el capítulo 10) y la rosiglitazona en Estados Unidos.

LA PSIQUIATRÍA, EL PARAÍSO  
DE LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA

Probablemente no existe otro campo de la medicina donde la literatura académica diverja tanto de los datos brutos.

**DAVID HEALY, psiquiatra<sup>1</sup>**

Dejar estrictamente a merced de los psiquiatras la determinación de si las enfermedades mentales existen o no es como dejar la determinación de la validez de la astrología en manos de los astrólogos profesionales [...]. La gente rara vez se cuestiona las premisas subyacentes a su profesión, pues tienen puesta en ella grandes intereses económicos y emocionales.

**JUDI CHAMBERLIN, antigua enferma mental<sup>1</sup>**

He dedicado la mayor parte de mi vida profesional a evaluar la calidad de las investigaciones clínicas, y creo que es especialmente mala en psiquiatría. Los estudios financiados por las farmacéuticas [...] se publican de forma selectiva, suelen tener una duración muy limitada, están diseñados para favorecer al fármaco de la compañía y muestran unos beneficios tan limitados que difícilmente van a compensar los daños que provocan a largo plazo.

**MARCIA ANGELL, exeditora del *New England Journal of Medicine*<sup>3</sup>**

¿ES QUE ESTAMOS TODOS LOCOS?

La psiquiatría es el paraíso de la industria farmacéutica, porque las definiciones de los trastornos mentales son poco claras y muy fáciles de

manipular.<sup>2,4</sup> Debido a ello, los psiquiatras más influyentes resultan fáciles de corromper, y de hecho son los especialistas que más dinero reciben de los fabricantes de fármacos.<sup>5,6</sup> Los que más se enriquecen son también los más proclives a recetar con mayor frecuencia antipsicóticos a los niños.<sup>5</sup> También es la especialidad médica en la que las farmacéuticas ofrecen mayores favores a sus profesionales.<sup>7</sup>

Y eso tiene consecuencias funestas para los pacientes. El conocido *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales* (DSM) editado por la American Psychiatric Association (APA) se ha convertido en algo infame, hasta el punto de que Alien Francés, que fue presidente de la comisión encargada del DSM-IV (en que aparecen hasta 374 tipos distintos de trastornos mentales, 77 más que en su versión anterior, DSM-III),<sup>2</sup> cree que la responsabilidad de definir las condiciones psiquiátricas no debería corresponder a la APA.<sup>4</sup> Francés ya ha alertado de que el DSM-V puede crear multitud de nuevos enfermos imaginarios, no sólo debido a la presión económica ejercida por la industria farmacéutica, sino también porque los investigadores ansían descubrir nuevos trastornos gracias a los cuales puedan ganarse el reconocimiento de la sociedad. También afirmó que ya en el DSM-IV aparecían tres enfermedades inexistentes debido a la falta de limitación en los criterios de diagnóstico. Estas tres falsas enfermedades eran el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), el autismo y el trastorno bipolar durante la infancia.

Según afirma Francés, los nuevos diagnósticos son tan peligrosos como los nuevos fármacos: «Tenemos importantes procedimientos para definir la naturaleza de cada trastorno, y sin embargo esto ha supuesto el tratamiento de decenas de millones de pacientes con fármacos que realmente no necesitan y que pueden perjudicarles».<sup>4</sup> Las agencias reguladoras de medicamentos deberían evaluar no sólo los nuevos fármacos, sino también supervisar la aparición de nuevos trastornos. Es tal la confusión y la incompetencia, que el DSM-IV no puede ni siquiera definir exactamente qué se considera un trastorno mental.<sup>2</sup> He aquí un fragmento de su definición, en la que he marcado en cursiva los fragmentos más insulsos y poco claros:

Un *síndrome o patrón conductual o psiquiátrico relevante* experimentado por un sujeto y asociado con el estrés (por ejemplo, un síntoma de dolor) o la incapacidad (por ejemplo, una deficiencia en una o más áreas) o con un *aumento sustancial del riesgo* de sufrir dolor o incapacidad, de fallecer o de experimentar una importante pérdida de libertad. Además, no debe tratarse de un síndrome o patrón como una *respuesta predecible y socialmente aceptable* a un

hecho en particular, como por ejemplo el fallecimiento de un ser querido. Sea cual sea su causa original, ésta *debe considerarse en la actualidad* como una manifestación de una *disfunción* psicológica, biológica o del comportamiento del sujeto. No se consideran trastornos mentales ni las desviaciones del comportamiento ni los conflictos basados *principalmente* en la relación del sujeto con la sociedad, a menos que dichos trastornos y desviaciones sean un *síntoma* de una *disfunción* existente en el sujeto.

Lo cierto es que sería muy sencillo desembarazarnos de la ambigüedad y de la subjetividad para lograr una definición mucho más específica y sólida de qué se considera realmente un trastorno mental. El DSM es un documento de consenso, lo que hace que pierda su estatus científico. El Royal College of Physicians no está muy a favor de que este organismo publique comentarios acerca del diagnóstico del cáncer de mama en su web, y «la ciencia real no determina la existencia o la naturaleza de los fenómenos con los que trata mediante la participación de aquellos con intereses ocultos, ni por medio del patrocinio de la industria farmacéutica».<sup>8</sup> La homosexualidad estuvo incluida en el manual como trastorno mental hasta 1974, cuando el 61% de los científicos votaron a favor de que fuera retirada, aunque se mantuvo un trastorno llamado homosexualidad egodistónica, nombre que recibió algo tan aberrante como la incomodidad de ciertas personas acerca del rechazo ajeno a la propia orientación sexual.

La psicóloga Paula Caplan formó parte del proceso de actualización de la cuarta edición del DSM, y tuvo que pelear intensamente para conseguir eliminar del manual las ideas más absurdas,<sup>5</sup> como cuando, en 1985, la APA decidió incluir el trastorno masoquista de la personalidad para las mujeres maltratadas por sus maridos. Caplan, junto con otros psiquiatras, creyó que la única manera de contrarrestar la inclusión de dicho trastorno era incluir también el síndrome de hipermasculinidad para los hombres agresivos, aunque al final se llegó al acuerdo de bautizarlo como trastorno de la personalidad dominante delirante. También se propuso al comité de la APA que un hombre sería diagnosticado con este trastorno si cumplía seis de catorce criterios, el primero de los cuales era la «incapacidad de establecer y mantener relaciones interpersonales significativas». El presidente de la asociación, Alien Francés, les preguntó qué documentación empírica respaldaba ese criterio, y les advirtió de que sería un disparate abrir las puertas de par en par para nuevos diagnósticos infundados. Una observación interesante si tenemos en cuenta que dicho trastorno ya estaba incluido en el DSM-III.

Los creadores de este manual presentan fuertes conflictos de

intereses, puesto que el hecho de crear nuevos diagnósticos implica abrir grandes fuentes de negocios de todo tipo, así como que sus máximos responsables aumenten su fama y su poder.<sup>1</sup> Pero dejando esto de lado, ¿qué efectos positivos conlleva esta tendencia a colgar una etiqueta a las personas? Algunos aún recordamos el llamado trastorno del daño cerebral mínimo, un supuesto trastorno que cayó como una losa en millones de familias y que sólo provocó desgracias, ya que los padres nada podían hacer para solucionar el problema, si es que tal problema existía. Otros diagnósticos moldeables que se podrían aplicar a la mayoría de personas sanas serían el trastorno negativista desafiante, para los niños, y el trastorno de la personalidad autodestructivo para las mujeres.

El hecho de diagnosticar a las mujeres con un trastorno disfórico premenstrual, por ejemplo, puede impedirles conseguir un trabajo u obtener la custodia de sus hijos en caso de divorcio.<sup>2</sup> La cuestión es que cuando se analizan los criterios de estos diagnósticos, resulta que es imposible distinguir entre una mujer con síntomas premenstruales intensos de cualquier otra que no los presente. De hecho, incluso hay hombres que responden de manera similar ante estos síntomas... Pero claro, a quién le importa, ¿verdad? A quien tengo claro que no le importa es a la FDA. Y lo demuestra el hecho de que aprobara el antidepresivo de Eli Lilly, el famoso Prozac (fluoxetina), como tratamiento para esta no-enfermedad que los psiquiatras estadounidenses tuvieron la desfachatez de bautizar como depresión.<sup>9</sup> Lilly fue lo suficientemente astuta para dar al fármaco otro nombre, Sarafem, a pesar de que era básicamente Prozac pero con un envoltorio de tonos rosados mucho más bonito.<sup>10</sup> Resulta bastante irónico que usaran el rosa como símbolo de una pastilla que arruina la vida sexual de quienes la toman (véase a continuación). Dado que estos síntomas también pueden presentarse en los hombres, tendría sentido que del mismo modo ellos fueran tratados con Sarafem, ¿verdad? En Europa, la EMA prohibió a Lilly que promocionara la fluoxetina como remedio de algo que ni siquiera estaba considerado como enfermedad, y criticó con dureza los ensayos realizados por la farmacéutica, que estaban plagados de errores. La revisión Cochrane sobre esta enfermedad inexistente recopiló cuarenta ensayos, y el resultado fue que los ISRS eran altamente efectivos, como era de esperar.<sup>11</sup> Los ISRS tienen efectos similares a los de las anfetaminas, y hay personas que se sienten mejor cuando toman speed.

Sin embargo, son pocos los psiquiatras dispuestos a admitir que su especialidad está fuera de control, por lo que seguirán diciendo que existen muchos pacientes no diagnosticados. Ésta es su defensa más

habitual, pero en el fondo son conscientes de que tanto ellos como sus pacientes tienen un gran problema entre manos. En una encuesta realizada en 2007, el 51% de los 108 psiquiatras daneses encuestados afirmaron que recetaban demasiados fármacos, en contraposición con el 4% que afirmó recetar demasiado pocos.<sup>12</sup> En 2009, las ventas de fármacos para el sistema nervioso en Dinamarca eran tan elevadas que un cuarto de la población podía tomarlos a diario,<sup>13</sup> y eso que en las encuestas Dinamarca aparece una vez sí y otra también como uno de los países con una población más feliz a pesar de las inclemencias de nuestro clima, algo que siempre se ha dicho que hace que la gente se deprima.

En Estados Unidos la situación es aún peor: los fármacos más vendidos en 2009 fueron los antipsicóticos, y los antidepresivos quedaron en cuarta posición, por detrás de los fármacos hipolipemiantes y los inhibidores de la bomba de protones (usados para problemas estomacales).<sup>14</sup> Cuesta imaginarse que tantos estadounidenses presenten problemas mentales para que las ventas respondan a una necesidad real, pero esto no hace sino empeorar con el tiempo, y con una rapidez alarmante. Entre 1990 y 1992, el 12% de los estadounidenses de entre 18 y 54 años estaban en tratamiento por problemas emocionales, un porcentaje que aumentó hasta el 20% entre los años 2001 y 2003.<sup>15</sup> A pesar de que existen cientos de diagnósticos en el DSM-IV, sólo la mitad de los pacientes en tratamiento cumplían los criterios de diagnóstico para estos trastornos. En 2012, los US Centers for Disease Control (organismos estadounidenses de control de enfermedades) informaron de que el 25% de los habitantes del país padecía algún trastorno mental.<sup>16</sup>

Ni siquiera nuestros hijos se han librado de esta promoción de enfermedades: en el estado de Nueva Jersey, se estima que uno de cada treinta niños padece un trastorno relacionado con el autismo,<sup>16</sup> y una cuarta parte de los niños que asisten a campamentos de verano en Estados Unidos se medican para el TDAH, trastornos del estado de ánimo u otros problemas psiquiátricos.<sup>17</sup> *Uno de cada cuatro, ¿y estamos hablando de niños!* Ya en la década de los noventa, en el estado de Iowa una cuarta parte de los niños en edad escolar tomaba fármacos para el TDAH,<sup>18</sup> y en California el número de niños diagnosticados de TDAH aumentó de manera espectacular a la vez que el presupuesto de las escuelas disminuía. Aproximadamente el 20% de los médicos no seguían el protocolo oficial a la hora de diagnosticarlos, y en su lugar se basaban en la intuición personal.<sup>19</sup>

La psiquiatría es verdaderamente un área muy flexible, y a lo largo del tiempo la asistencia se ha ido sustituyendo por los fármacos. Igual

que los ISRS, los fármacos para el TDAH tienen efectos similares a las anfetaminas.<sup>9</sup> El hecho de que los niños se estén quietos y sentados en su mesa en la escuela no puede ser la prueba de que el diagnóstico es el adecuado. Simplemente demuestra que el speed surge efecto (junto con otros efectos, como son la apatía, el mal humor o el aislamiento social).

En 2011, una misteriosa empresa —que evidentemente actuaba en representación de una farmacéutica anónima— mandó una carta a todos los especialistas que trataban a niños y adolescentes con TDAH.<sup>20</sup> Es la carta más extraña que he visto nunca. En ella se explicaba a los médicos que se les dividiría en dos grupos para que jugaran a una especie de Juegos de Guerra que consistían en defender un producto (es decir, dos fármacos diferentes para el TDAH) por medio de sus argumentaciones y de una presentación visual. El ejercicio sería grabado en vídeo para evaluar sus esfuerzos, y además la misteriosa farmacéutica estaría viendo lo que ocurría desde otra sala. Pues bien: este ejercicio tan propio del Gran Hermano de Orwell es ilegal. Los médicos daneses no tienen permitido colaborar con las farmacéuticas para promocionar sus productos.

Los fármacos para el TDAH son muy peligrosos; desconocemos muchos de los peligros que ocasionan a largo plazo, pero lo que sí sabemos es que pueden causar los mismos episodios cardiovasculares que sufren los adictos a la cocaína, y que pueden provocar la muerte incluso a los niños.<sup>18</sup> También sabemos que *los fármacos para el TDAH causan trastornos bipolares en aproximadamente el 10% de los menores que los toman*, unas consecuencias terriblemente graves.<sup>21</sup>

En 2010, los US Centers for Disease Control and Prevention publicaron un informe en que se indicaba que el 9% de los adultos entrevistados cumplían los criterios para ser diagnosticados de depresión.<sup>22</sup> Los criterios eran los que figuran en el DSM-IV. Según el manual, tenías depresión si mostrabas poco interés o alegría al realizar al menos la mitad de las actividades diarias durante las últimas dos semanas, más otro síntoma adicional que podía ser, por ejemplo, alguno de éstos:<sup>23</sup>

- Problemas para conciliar el sueño.
- Comer poco, o comer en exceso.
- Estar tan nervioso o inquieto como para moverse más de lo normal.

¡Qué locura! ¿Cómo hemos llegado al punto de considerar normal un sistema que diagnostica a uno de cada diez ciudadanos estadounidenses de depresión? Las personas que los diagnostican ¿están cuerdas,

o deberíamos inventar algún trastorno para ellas? ¿Quizás algo como trastorno compulsivo de promoción de enfermedades? La mayoría de gente no experimentará un gran placer haciendo las actividades rutinarias durante ocho días cada dos semanas, por más positiva y extrovertida que sea. Los problemas para conciliar el sueño son algo muy habitual; mucha gente come en exceso (de no ser así, no tendríamos estas tasas de sobrepeso en la sociedad); y mucha gente se pone de los nervios cuando intenta conseguir algo que desea intensamente.

Con un enfoque como éste a la hora de diagnosticar a los pacientes, es muy fácil ver por qué los casos de depresión se han multiplicado por mil desde la época en que no existían los antidepresivos.<sup>24</sup> Según el DSM-IV, yo he estado deprimido numerosas veces a lo largo de mi vida, pero según mi propio parecer y el de los que me conocen bien, la verdad es que nunca he estado ni remotamente cerca de padecer depresión.

Alien Francés creía que era espantoso que se considerara que el 10% de los estadounidenses padecía depresión, y que la receta de antidepresivos estaba cada vez más fuera de control debido a que son las empresas farmacéuticas quienes los controlan y las que más se benefician de esta situación.<sup>25</sup> También declaró que el DSM-V aumentará el sobretratamiento con antidepresivos, medicalizando el duelo, reduciendo el umbral del trastorno generalizado por ansiedad e introduciendo nuevos y altamente cuestionables trastornos para los casos de ansiedad, depresión y consumo de alimentos excesivo. Esto es realmente perverso. Todos sufrimos cuando fallece un familiar, pero de acuerdo con el DSM-V, el duelo es un trastorno depresivo si tiene una duración superior a las dos semanas.<sup>26</sup> En el DSM-III se estipulaba que este período podía ser de un año, y en el DSM-IV ya se redujo a únicamente dos meses. ¿Cuál será el límite en el DSM-VI? ¿Dos horas? Deberíamos permitir que la gente esté triste de vez en cuando, es algo totalmente normal, en lugar de endosarles el diagnóstico de depresión.

A lo largo de los años se han creado multitud de trastornos, y en ocasiones los ya existentes se han fragmentado para crear otros nuevos, como ocurrió en el DSM-II con la neurosis ansiosa, que fue dividida en siete nuevos trastornos.<sup>27</sup> Otro cambio fue el producido por la introducción de un método de diagnóstico basado en los síntomas, algo que ha sido muy criticado debido a que multiplica los trastornos existentes y considera el estrés y la tristeza normales como enfermedades para las cuales se deben tomar fármacos. Los criterios para la depresión ya no hacen distinción entre un trastorno y la reacción normal ante un contexto o situación, como sería la pérdida de un ser querido, el divorcio, padecer una enfermedad grave o la pérdida del trabajo. Estos hechos ya no son considerados como criterios excluyentes a la

hora de diagnosticar a una persona. Todas estas modificaciones, que resultan muy beneficiosas para la industria farmacéutica, pueden tener que ver con el hecho de que el 100% de los miembros del comité encargado de clasificar los trastornos anímicos del DSM-IV tenían lazos económicos con alguna farmacéutica.<sup>27</sup>

La psiquiatría se está convirtiendo en un campo fuera de control. El comité del DSM-V tenía planeado disminuir el umbral de muchos otros trastornos, como el TDAH o el síndrome de psicosis atenuada, que describe experiencias muy comunes en la sociedad en general, pero este último diagnóstico ha sido eliminado.<sup>28</sup> Existe una plataforma de protesta a nivel internacional contra el DSM-V, e incluso el expresidente del comité encargado del DSM-III, Robert Spitzer, se ha mostrado crítico respecto a las grandes revisiones de los trastornos de personalidad que se han propuesto, que a menudo tienen una base empírica muy pero que muy limitada.

Después de mi deprimente experiencia con los criterios del DSM-IV para el diagnóstico de la depresión (perdonen la redundancia) eché un vistazo en *Psych Central*, una web muy completa, admirada por investigadores neutrales y que ha recibido varios premios. En ella se presenta una gran cantidad de pruebas, incluyendo una sobre los psicópatas, y su eslogan es el siguiente: «*You're going to be okay, we're here to help*», que en español sería «se pondrá bien, estamos aquí para ayudarle». Es reconfortante saber que si te desmoronas debido al peso de los diagnósticos después de haberte sometido a las correspondientes pruebas, la propia web te ofrece un acceso inmediato a un psiquiatra. Puedes informarte acerca de los psicofármacos y descubrir qué códigos del DSM-IV son los más apropiados para tu caso. Realicé un pequeño experimento y descubrí que es muy probable que exista un diagnóstico para cada una de las personas de este planeta. Para ello nos juntamos ocho personas totalmente normales y exitosas con el fin de realizar las pruebas sobre depresión, TDAH y manía, y ninguno de nosotros sobrevivimos a las tres. Dos de nosotros sufríamos depresión, y cuatro más fueron diagnosticados con evidente, probable o posible TDAH. Siete padecíamos manía, otro necesitaba tratamiento urgente (puede que eso fuera por haber escrito un libro en que criticaba la industria farmacéutica), tres teníamos manía leve o grave, y tres más presentábamos trastornos de menor gravedad. Por cosas como ésta no me sorprende nada que cada vez que un psiquiatra tiene que basar sus decisiones en los criterios que aparecen en el DSM, una cuarta parte de la población sana acabe con un diagnóstico psiquiátrico.<sup>2</sup>

Una de las enfermedades más recientes es la del trastorno bipolar tipo 2.<sup>19</sup> A diferencia del trastorno bipolar tipo i, no presenta rasgos maniacos o

psicóticos, y el criterio de diagnóstico es realmente indulgente. Sólo se necesita haber padecido un episodio de depresión y otro de hipomanía que duren más de cuatro días. Esto abre las puertas a una vorágine de tratamientos con fármacos neurolépticos para un gran número de personas, lo que les provoca un daño enorme y un elevado gasto económico. Incluso el tratamiento con un fármaco tan antiguo como la quetiapina tuvo en 2011 un precio de dos mil libras anuales por persona en el Reino Unido. El diagnóstico de la hipomanía se basa en una serie de preguntas simplistas, entre las cuales se incluye: «¿Toma usted más cantidad de café?». En los ensayos, los casos de trastorno bipolar de tipo 1 y de tipo 2 se mezclaban, de manera que fuera imposible ver si los fármacos neurolépticos tenían un efecto en el trastorno bipolar de tipo 2, que se supone que es más leve. Una maniobra de marketing muy astuta.

*Los casos de trastorno bipolar en los menores se han multiplicado por 35 en los últimos veinte años en Estados Unidos.*<sup>2-1</sup> Este desastre no ha sido provocado únicamente por la vaguedad de los criterios de diagnóstico; tanto los ISRS como los fármacos para el TDAH causan trastorno bipolar, y ambos tipos de fármacos pueden hacer que una depresión o un TDAH acaben desembocando en un trastorno bipolar en uno de cada diez menores.<sup>30</sup> No obstante, los psiquiatras proclaman que se trata de una mejora en el diagnóstico, o incluso afirman que es gracias al fármaco que pueden llegar a establecer este diagnóstico.<sup>11</sup>

Se ha descubierto incluso que los personajes de los dibujos animados *Winnie the Pooh* padecen algún trastorno psiquiátrico. Sí, sí, sólo hace falta fijarse un poco para ver que el cerdito Piglet sufre un trastorno de ansiedad generalizada, y que el asno Ígor tiene un trastorno distímico.<sup>31</sup>

Existe un riesgo importante de síntomas recurrentes en este asunto. Si sale al mercado un nuevo tipo de fármacos que afectan al carácter, al apetito y a los patrones de sueño, los psiquiatras aliados con las farmacéuticas pueden diagnosticar casos de depresión justificándolos precisamente así: que existen problemas que afectan al carácter, al apetito y a los patrones de sueño.<sup>32</sup>

Des Spence, médico de familia británico, ha descrito elocuentemente la manera en que se ha corrompido la psiquiatría:<sup>33</sup>

La psiquiatría se ha convertido en la gallina de los huevos de oro de las grandes farmacéuticas gracias a un plan de negocios muy sencillo. Se trata de buscar a un grupo de especialistas que pertenezcan a una institución prestigiosa. La farmacéutica entonces se convierte en una especie de rey Midas que financia todos los proyectos de investigación de dichos

especialistas. Las investigaciones siempre suelen tener como resultado que existe una falta de diagnósticos, y por lo tanto también de tratamientos. Nunca lo opuesto. A continuación, se debe tener control sobre todos los datos y hacer que el estudio sea corto. Asimismo, se deben usar los medios de comunicación, crear noticias frescas y subvencionar a los grupos de apoyo a los pacientes. Y, por supuesto, pagar grandes sumas de dinero en concepto de honorarios de asesoramiento a los especialistas. No podemos olvidarnos de presionar a los dirigentes políticos. Después, hay que lograr que los especialistas a los que se ha pagado y mimado sean quienes asesoren al Gobierno. Una vez conseguido esto, la opinión general estará en manos de un reducido grupo de especialistas con intereses económicos. También se puede hacer uso de personajes famosos para que promocionen el producto y crear un aura de emoción y sentimiento como guinda del pastel. Por último, expandir mercados enviando cuestionarios online que consigan ensanchar aún más los criterios de diagnóstico. En resumen, hacer que lo ilegal sea legal.

Spence explica que un pequeño grupo de especialistas de Harvard confesó haber recibido pagos de empresas farmacéuticas por un valor total de 4,2 millones de dólares.

Un análisis de 43 ensayos sobre el TDAH, de los cuales 34 habían sido aleatorizados, apoya la idea del rey Midas ofrecida por Spence. Muy pocas de las reacciones adversas al fármaco aparecían como graves, a pesar de que muchos menores abandonaron el estudio debido precisamente a esto: reacciones adversas de gravedad.<sup>34</sup> Los encargados de realizar muchos de estos ensayos fueron el mismo grupo de autores, siempre con la financiación de las farmacéuticas que fabrican el producto. No es precisamente una situación propicia para conocer los efectos indeseados graves de un fármaco, ¿verdad? Muchos de los estudios, además, fueron alterados, bien excluyendo a los menores que experimentaron una mejoría con el placebo antes del inicio del ensayo, o bien lo opuesto, teniendo en cuenta sólo a los que habían tolerado bien el fármaco antes de que se aleatorizara a los participantes en dos grupos, uno para el fármaco y otro para el placebo.<sup>18</sup> Este tipo de manipulaciones son muy habituales en los ensayos clínicos de psicofármacos, así como en los ensayos de ISRS,<sup>24</sup> y eso hace creer a la sociedad que los fármacos son mucho mejores de lo que son en realidad. Algunos de los ensayos llegan incluso a utilizar ambas maniobras de manipulación de los participantes antes de que se llegue a la fase de aleatorización.<sup>21</sup>

## LOS PSIQUIATRAS COMO CAMELLOS

A menudo los psiquiatras más célebres son los mejores *camellos*. En 1999,

Charles Nemeroff y Alan Schatzberg publicaron un manual de psiquiatría que había sido redactado directamente por GlaxoSmithKline.<sup>35</sup> Siete años después, en 2006, Nemeroff fue el principal autor de un informe sobre la eficacia de un dispositivo de neuroestimulación vagal para el tratamiento de la depresión grave,<sup>36</sup> una idea realmente extraña. El artículo había sido redactado por escritores fantasma, y salió publicado en la revista de la cual Nemeroff era el director,<sup>37</sup> y todos sus supuestos autores tenían lazos económicos con la empresa que fabricaba estos dispositivos, aunque esta información siempre fue ocultada.<sup>36</sup> La FDA aprobó el dispositivo basándose en la decisión de uno de sus altos directivos, sin tener en cuenta la opinión de más de veinte científicos de la agencia, así como de otros directivos, que tras revisar los datos habían concluido que no se demostraba una garantía razonable sobre su seguridad y eficacia.

También hubo un caso de corrupción en la Universidad de Emory, donde trabajaba Nemeroff, y en el hospital asociado a la universidad, el Grady Hospital, pero el caso se mantuvo en secreto durante más de una década.<sup>38</sup> En 2008, el senador estadounidense Charles Grassley publicó un informe donde condenaba las acciones de Nemeroff y demostraba que el único motivo por el que el engaño duró tanto tiempo era que los denunciantes (que por lo menos eran quince) fueron enviados al Departamento de Psiquiatría de la Universidad de Emory para ser sometidos a evaluaciones psiquiátricas. Los psiquiatras escogidos por la universidad supuestamente redactaron dichas pruebas sin ni siquiera examinar a los médicos a los que iban destinados o recoger pruebas reales, tras lo cual varios de ellos fueron despedidos.<sup>39</sup> Me pregunto si esos mismos psiquiatras no realizarán ensayos clínicos para las farmacéuticas... Por lo menos cuatro de esas «evaluaciones» corrieron a cargo del propio Nemeroff, algo parecido a los procesos de Stalin en la Unión Soviética. El denunciante más leal, que formaba parte del comité para conflictos de intereses de la Universidad de Emory, se negó a que se le realizara una evaluación tras desvelar un fraude relativo a la financiación de las investigaciones y fue víctima de más de doce años de litigios, que finalmente ganó.

En 2000 la revista *New England Journal of Medicine* publicó un ensayo sobre antidepresivos en el que los autores tenían tantos conflictos de intereses que no había espacio suficiente en la revista para nombrarlos, por lo que tuvieron que aparecer en la web.<sup>40</sup> Los conflictos de intereses de los tres psiquiatras que cito son los siguientes:

El Dr. Nemeroff ha sido asesor, o ha recibido honorarios, de Abbott, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Forest Laboratories, Janssen, Eli Lilly, Merck, Mitsubishi, Neurocrine Biosciences, Organon, Otsuka, Pfizer, Pharmacia-Upjohn, Sanofi, SmithKline Beecham, Solvay y Wyeth-Ayerst. Además, ha recibido financiamiento para sus investigaciones de Abbott, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Forest Laboratories, Janssen, Eli Lilly, Organon, Pfizer, Pharmacia-Upjohn, SmithKline Beecham, Solvay y Wyeth-Ayerst.

El Dr. Schatzberg ha trabajado como asesor, o ha recibido honorarios, de Abbott, Bristol-Myers Squibb, Corcept Therapeutics, Forest Laboratories, Janssen, Eli Lilly, Merck, Mitsubishi Pharmaceuticals, Organon, Parke-Davis, Pfizer, Pharmacia-Upjohn, Sanofi, Scirex, SmithKline Beecham, Solvay y Wyeth-Ayerst. Además, ha recibido financiamiento para sus investigaciones de Bristol-Myers Squibb, Pfizer y SmithKline Beecham. También posee acciones de las farmacéuticas Corcept, Merck, Pfizer y Scirex.

El Dr. Keller ha trabajado como asesor, o ha recibido honorarios, de Pfizer, Bristol-Myers Squibb, Forest Laboratories/Parke-Davis, WyethAyerst, Merck, Janssen, Eli Lilly, Organon y Pharmacia-Upjohn. Además, ha recibido becas de investigación de Wyeth-Ayerst, SmithKline Beecham, Upjohn, Pfizer, Bristol-Myers Squibb, Merck, Forest Laboratories, Zeneca y Organon. También ha formado parte de los comités asesores de WyethAyerst, Pfizer, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, Forest Laboratories/ParkeDavis, Organon, SmithKline Beecham, Merck, Janssen, Mitsubishi Pharmaceuticals, Zeneca, Scirex y Otsuka.

Este ensayo dio pie a un editorial titulado: «Is academic medicine for sale?»<sup>41</sup> [¿Está en venta la investigación médica?]. Uno no puede evitar preguntarse si a esa gente le queda tiempo para atender a sus pacientes. Los que cobran de las farmacéuticas a menudo lo justifican diciendo que no están a merced de ellas, porque no dependen de ninguna de ellas. Pero si damos por válido ese argumento, deberíamos aceptar también que está bien ser una prostituta siempre que te asegures de que tienes clientes cada día, de manera que no dependas de ninguno de ellos en concreto.

Como ya he dicho, la psiquiatría está sumida en una gran crisis. Lo que antes se consideraba un trastorno leve, hoy en día es algo crónico. Se ha medicalizado la normalidad. Los psicofármacos se emplean para todo tipo de enfermedades. Un ensayo en mujeres menopáusicas demostró que el escitalopram reducía la incidencia diaria de sofocos de

diez al día a nueve.<sup>42</sup> Puede que este efecto tan minúsculo ni siquiera exista, ya que es posible que muchas de las mujeres que participaron en el ensayo rompieran el enmascaramiento al notar las diferencias entre los ISRS y el placebo (véase el capítulo 4).

Si tenemos en cuenta la multitud de efectos que provocan los psicofármacos,<sup>11,24</sup> no cabe duda de que un uso tan masivo como el que hacemos de ellos hoy en día resulta muy nocivo. Por ejemplo, un detallado estudio de cohortes sobre la depresión en personas mayores de 65 años demostró que los ISRS provocan caídas con más frecuencia que otros antidepresivos que llevan tiempo en el mercado, y más a menudo incluso que si no se tratara en absoluto la depresión.<sup>43</sup> De hecho, *comparado con las personas sin tratamiento, el ensayo demostró que por cada 28 ancianos tratados durante un año con ISRS se producía una muerte adicional.*

#### EL FALSO DESEQUILIBRIO QUÍMICO

En lugar de esforzarse para comprender a sus pacientes, los psiquiatras han acabado realizando pruebas de verificación,<sup>44</sup> de las cuales se podría encargar una secretaria o los propios pacientes. A menudo establecen el diagnóstico tras una consulta de diez o quince minutos, y los pacientes se van a casa sabiendo que tendrán que tomar algún fármaco durante el resto de su vida para corregir un «desequilibrio químico» en su cerebro. Con gran frecuencia, también, se les explica que su caso es como el de un diabético que debe tomar insulina.<sup>11</sup> Si eso fuera cierto, el número de enfermos mentales se hubiera reducido tras la aparición de los antipsicóticos y los antidepresivos, y no obstante el número de pacientes diagnosticados de enfermedades mentales y el de personas con pensiones por discapacidad no ha hecho más que aumentar. Lo peor de todo es que esto también ha afectado a los niños. En 1987, poco antes de que los ISRS salieran al mercado, eran muy pocos los casos de menores con trastornos mentales en Estados Unidos; veinte años después, sin embargo, la cifra supera los 500.000, lo que supone que los diagnósticos en menores se han multiplicado por 35.<sup>11</sup>

Los estudios realizados por la OMS han demostrado que a los pacientes les va muchísimo mejor en los países en que se recetan menos psicofármacos. Éste es el caso de países subdesarrollados, en los cuales sólo el 16% de los enfermos de esquizofrenia están en tratamiento regular con antipsicóticos, porcentaje que contrasta con el 61% de los países más desarrollados.<sup>11</sup> Estos resultados positivos también se han confirmado en Finlandia, país en que se ha restringido el uso de este tipo de fármacos,

por lo que actualmente sólo el 20% de los pacientes con esquizofrenia toman antipsicóticos, y dos de cada tres enfermos mentales no los han tomado nunca.<sup>21</sup> En Estados Unidos, los investigadores que han obtenido resultados similares han visto cómo el financiamiento ofrecido por su Instituto Nacional de Salud Mental se reducía al mínimo.<sup>21</sup> Parece que estos resultados no fueron acogidos con especial alegría por los psiquiatras más influyentes.

La historia del desequilibrio químico que se cuenta en referencia a los psicofármacos, e incluso para las benzodiazepinas (un tipo de somnífero),<sup>21</sup> es una grandísima mentira. Nunca se ha documentado que alguna de las grandes enfermedades psiquiátricas sea causada por un defecto bioquímico, y no existe ninguna prueba biológica que pueda determinar si alguien padece un trastorno mental en particular.<sup>45</sup>

A modo de ejemplo, la idea de que los enfermos de depresión tienen escasez de serotonina ya ha sido rebatida de manera convincente.<sup>24,46</sup> De hecho, algunos de los fármacos que disminuyen los valores de serotonina también son efectivos para la depresión,<sup>24,47</sup> como es el caso de la tianeptina, y la Agencia Irlandesa del Medicamento prohibió a GlaxoSmithKline afirmar que la paroxetina corrige dicho desequilibrio químico. Existen muchos otros datos que refutan el falso desequilibrio químico, como por ejemplo que el fármaco tarda semanas en hacer efecto.<sup>48</sup>

Los psicofármacos no corrigen ningún desequilibrio químico. Al contrario, lo provocan. Es por eso que resulta tan difícil dejar de tomarlos. Si se toman durante más de unas semanas, estos fármacos crean la enfermedad que en principio tenían que combatir.<sup>21,24,49,53</sup> Hemos convertido la esquizofrenia, el TDAH y la depresión (que en el pasado eran enfermedades que remitían espontáneamente) en trastornos crónicos por culpa de los fármacos que tomamos.<sup>21</sup>

Podemos experimentar síntomas horribles al tratar de dejar el tratamiento, síntomas que pueden ser similares a la enfermedad, y otros que nunca habíamos sufrido antes. Es algo realmente terrible que casi todos los psiquiatras —y por lo tanto también sus pacientes— interpreten esto como una señal de que el tratamiento es aún necesario. Y normalmente no lo es. Lo que pasa es que se han convertido en dependientes del fármaco, igual que un drogadicto tiene dependencia de la heroína o de la cocaína. Y debido a que los fármacos para el TDAH y los ISRS tienen efectos anfetamínicos, *deberíamos considerarlos como drogas con receta y tomarlos lo menos posible.*

La mayoría de pacientes psiquiátricos estarían mejor sin tomarlos<sup>21</sup>

(véanse el capítulo 4 y el siguiente a éste), y los que precisan tratamiento a menudo sólo deberían tomarlos durante un período de tiempo breve o de manera intermitente. Los psiquiatras, además, deberían tener presente que los especialistas de otras ramas serían muy reticentes a ofrecer tratamientos sintomáticos a largo plazo sin conocer exactamente lo que hay detrás de esos síntomas, como por ejemplo si un enfermo tiene náuseas o migrañas.<sup>3</sup> No obstante, hace falta una gran determinación, así como grandes dosis de tiempo y de paciencia y un período de disminución del tratamiento progresivo para minimizar los síntomas de abstinencia de los pacientes. Si alguien ha estado tomando un fármaco durante años, el período de abstinencia puede ser superior incluso a un año. Por este motivo muchos psiquiatras prefieren que sus pacientes estén en tratamiento de por vida, algo desastroso por varias razones: los pacientes se estancan en el papel de pacientes, y los fármacos acaban por cambiar su personalidad hasta el punto de hacer que sean incapaces de afrontar los cambios vitales,<sup>21</sup> además de que es muy probable que no sólo los antipsicóticos, sino también otros muchos fármacos, causen daños cerebrales y cambios de personalidad permanentes, como por ejemplo discinesia tardía, deterioro cognitivo y embotamiento emocional.<sup>21</sup>

Se ha demostrado que los daños cerebrales ocurren a un nivel receptor, y eso no tiene nada de raro, ya que así es como funciona el cerebro. El hachís, el LSD y otras sustancias activas cerebrales también pueden provocar daños cerebrales permanentes y psicosis.

El hecho de que los psicofármacos a largo plazo creen las enfermedades que paliaban a corto plazo ha sido objeto de debate durante los últimos treinta o cuarenta años, y por evidentes que fueran las pruebas al respecto, los principales psiquiatras se han encargado sistemáticamente de barrer la cuestión hasta debajo de la alfombra tan rápido como les ha sido posible.<sup>21</sup> Simplemente les resulta demasiado doloroso y complicado de aceptar. Después de dejar atrás el psicoanálisis —un método sin ninguna base científica, hasta el punto de que Sigmund Freud proclamó que todos somos homosexuales, y aquel de nosotros que piense lo contrario es que es un homosexual latente—, los psiquiatras ahora parecen haber acogido la psiquiatría biológica para que parezca que su especialidad es tan científica como la medicina interna, cuando no lo es.

Resulta muy perjudicial perturbar las funciones cognitivas normales con drogas, sean éstas legales o ilegales. Los psicofármacos pueden llevar a la violencia, incluso al asesinato. Un análisis de los episodios adversos de los fármacos entre 2004 y 2008 presentado a la FDA identificó 1.937 casos de violencia, de los cuales 387 fueron homicidios.<sup>54</sup> Los casos de violencia han sido muy habituales especialmente en psicofármacos como

los antidepresivos, los hipnóticos o sedantes, los fármacos para el TDAH y los fármacos de deshabitación tabáquica que también afectan a las funciones cerebrales. Se sospecha que los antidepresivos tienen un efecto causal en los tiroteos, y cuando se descubrieron restos de estos fármacos en la sangre de uno de los chicos que perpetraron el tiroteo de Columbine, la American Psychiatric Association refutó inmediatamente la idea de que existiera una relación causal entre ambos hechos, y añadió que las enfermedades mentales mal diagnosticadas o no tratadas tienen un impacto muy perjudicial tanto para quienes las padecen como para sus allegados.<sup>55</sup> Esto es penoso. Pura palabrería publicitaria, y una táctica característica de la industria farmacéutica, eso de culpar a la enfermedad y no al fármaco. Pero es algo que siempre hacen los psiquiatras, especialmente cuando sus pacientes tratan de dejar el tratamiento y padecen los síntomas de abstinencia. Los psicofármacos, incluidos los ISRS, también provocan un aumento del riesgo de sufrir accidentes de tráfico.<sup>56</sup>

En Estados Unidos se receta un medicamento llamado Nuvigil (armodafinilo) que, como su nombre indica, te mantiene en estado de vigilia, y está aprobado para su uso en los casos de trastornos del sueño por turno de trabajo. No me lo estoy inventado, realmente existe. Ahora resulta que la gente que se siente agotada después de trabajar en los turnos de noche tiene un trastorno mental. Como muchos otros psicofármacos, Nuvigil tiene efectos similares a los de las anfetaminas y la cocaína, así que se trata otra vez de una droga con receta. Y como siempre, este producto puede matarnos: puede provocar un sarpullido mortal (el síndrome de Stevens-Johnson), un fallo multiorgánico letal, manía, delirios, alucinosis y tendencias suicidas, hospitalizaciones y mucho, mucho más.<sup>57</sup> Creo que prefiero seguir tomando café, resulta mucho menos peligroso.

#### EL CRIBADO PARA DETECTAR TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS

Como decía antes, la manera más efectiva de volvernos locos a todos es mediante el cribado de trastornos mentales. Un famoso programa de cribado en Estados Unidos fue el TeenScreen, cuyos resultados indicaban que uno de cada cinco menores sufría un trastorno mental. Esto desembocó en multitud de intensos debates sobre la «crisis» de la salud mental de los menores.<sup>18</sup>

La ciencia relativa al cribado de la depresión es de una calidad extremadamente baja.<sup>58</sup> Por ejemplo, sólo en el 5% de los estudios destinados a evaluar los falsos positivos y negativos de los resultados de

estos cribados se excluyó a las personas que ya habían sido diagnosticadas de depresión con anterioridad. Es un fallo imperdonable. Si queremos determinar la eficacia de los ultrasonidos para detectar un cáncer de estómago en pacientes aparentemente sanos, no se nos ocurriría estudiar a los que ya han sido diagnosticados de cáncer por medio de ultrasonidos, precisamente la técnica que escogemos como objeto del estudio.

A pesar de que los autores de la revisión Cochrane sobre el cribado para la depresión, tras haber analizado doce ensayos con más de 6.000 participantes,<sup>59</sup> recomendaron con firmeza que no se utilizara este método, las autoridades danesas, después de haber leído el informe Cochrane al respecto, decidieron recomendar este método para diversos —y muy poco definidos— grupos de riesgo. Las pruebas que debían emplearse habían sido recomendadas por la OMS, pero resulta espantoso que por cada 100.000 personas cribadas hubiera 36.000 casos de falsos positivos.<sup>60</sup> Muchas de estas 36.000 personas acabaron siendo tratadas con ISRS.

Los psiquiatras ya han creado numerosas enfermedades terribles por culpa de sus diagnósticos, pero la verdad es que cada vez que explico lo perjudicial que resulta un cribado, se hacen el sueco. ¿Cuál es su problema? ¿Por qué no se basan en pruebas? Si tuviera la oportunidad de crear un nuevo trastorno, sin duda éste se llamaría TNOHM: *trastorno de negación obsesiva de hechos molestos*. Es algo muy habitual entre las comunidades médicas, políticas y directivas, y parece que no tiene cura. Es curioso ver que los rectores y decanos de las universidades aceptan sin manías lujosos regalos de la industria farmacéutica a la vez que aprueban políticas en contra de los conflictos de intereses entre sus facultades y los patrocinadores comerciales.<sup>61</sup>

#### LAS PÍLDORAS DE LA INFELICIDAD

No creo que el fraude y las mentiras en el ámbito de la investigación y del marketing, o la corrupción de los médicos y la falta de reguladores farmacéuticos, sean peores que las conocidas como píldoras de la felicidad.<sup>21,24,62</sup> Las mentiras acerca de ellas empiezan ya con su nombre. El término «inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina» (ISRS) fue inventado por SmithKline Beecham, empresa que en 2000 se convirtió en GlaxoSmithKline. Por desgracia, es el nombre científico por el que se conoce a este tipo de fármacos, a pesar de que no hay nada selectivo en ellos. Tampoco tienen nada de específicos. La mayoría de las sustancias que tienen un efecto en el cerebro, incluyendo el alcohol, tienen un más que probable efecto en la depresión, similar al de los ISRS.<sup>24</sup> El alprazolam

(una antigua benzodiazepina), por ejemplo, es mejor que el placebo y tiene una efectividad similar a la de los antidepresivos tricíclicos, a pesar de que éstos son mejores que los ISRS.<sup>63</sup>

Hasta el año 2003, los reguladores farmacéuticos británicos divulgaron, por medio de prospectos informativos, el mito de que la falta de serotonina era la causa de la depresión.<sup>62</sup> Desconocemos por qué los ISRS tienen los efectos que tienen, y la verdad es que no contienen precisamente grandes dosis de felicidad en su interior. Su efecto más conocido es que causan problemas sexuales. Un científico de la FDA descubrió que las farmacéuticas habían ocultado los problemas sexuales que provocaban los ISRS culpando a los pacientes y no al fármaco; por ejemplo, la anorgasmia femenina se había rebautizado como «trastorno genital femenino».<sup>62</sup> Las farmacéuticas afirmaron que sólo el 5% de los pacientes tenían trastornos sexuales, un porcentaje diez veces menor al real. En un ensayo destinado a analizar este asunto, los problemas sexuales afectaban al 59% de un total de 1.022 pacientes, todos ellos con actividad sexual normal antes de empezar a tomar antidepresivos.<sup>64</sup> Entre los síntomas se incluyen la disminución de la libido, el orgasmo y la eyaculación tardíos o nulos y la disfunción eréctil, todos ellos en un índice elevado, y con una tolerancia baja en el 40% de los pacientes. Algunos de ellos bostezaban durante el orgasmo, algo que no ayuda precisamente a la hora de realizar el acto sexual. Si este problema ha pasado inadvertido se debe a que es muy probable que los pacientes no hablen de ello en las consultas médicas. Visto lo visto, estos fármacos deberían haber sido publicitados como excelentes aniquiladores de nuestra actividad sexual. Aunque, claro, eso no habría influido muy positivamente a las ventas.

En Dinamarca, la venta de los ISRS es actualmente tan elevada que el 7% de sus habitantes pueden estar en tratamiento con una dosis para adultos cada día durante el resto de sus vidas.<sup>27</sup> O dicho de otra forma, todos los daneses podríamos estar en tratamiento durante seis largos años! No cabe duda de que las empresas farmacéuticas están detrás de este sobretratamiento masivo. Las ventas de los ISRS aumentaron prácticamente de manera lineal con un factor de 18, a la vez que el número de productos en el mercado —y por ende, también la presión comercial— aumentó con un factor de 16 ( $r = 0,97$ , una correlación prácticamente absoluta).<sup>27</sup> En 2007 había por lo menos 23 farmacéuticas que comercializaban 47 productos diferentes. Una presión comercial de esta magnitud ha sido también un factor clave en la situación de Estados Unidos. Entre los años 1989 y 2000, el uso de ISRS y otros fármacos similares se ha prácticamente triplicado en atención primaria, y cada nuevo producto se añade al tratamiento sin eliminar simultáneamente los

fármacos que ya se tomaban.<sup>65</sup>

Los pacientes no están felices por tomar estas píldoras de la felicidad. En los ensayos clínicos, los médicos que participan en ellos reciben incentivos por cada paciente que convengan para que tome estos fármacos, pero la mitad de los pacientes atendidos por médicos de familia dejan el tratamiento pasados dos o tres meses.<sup>62</sup>

PROZAC, EL ESPANTOSO FÁRMACO DE ELI LILLY  
QUE SE CONVIRTIÓ EN UN ÉXITO DE TAQUILLA

El primer ISRS fue la fluoxetina (Prozac), que empezó a comercializarse en 1988. Se trata de un fármaco nefasto, y los directivos de Lilly estaban dispuestos a olvidarse de él.<sup>24</sup> Ahora bien, había un inconveniente. La farmacéutica tenía graves problemas económicos, por lo que si el Prozac fracasaba, Lilly se iba al garete.<sup>66,68</sup>

La fluoxetina es un fármaco de muy mala calidad, hasta el punto de que un regulador farmacéutico de la Agencia Alemana del Medicamento concluyó así su informe: «Teniendo en cuenta los beneficios y los riesgos, creemos que este producto es totalmente inadecuado para el tratamiento de la depresión».<sup>24,69</sup> Más adelante, cuando Eli Lilly presentó sus datos parciales a los psiquiatras suecos, éstos se rieron porque no creían que fueran a solicitar la aprobación del Prozac y pensaron que todo era una broma de mal gusto; la FDA, por su parte, apuntó que los ensayos presentaban graves errores.<sup>24</sup>

No obstante, y a fin de garantizar la supervivencia de la empresa, Lilly estaba decidida a hacer del Prozac todo un éxito, por lo que era vital que fuera aprobado en Suecia, tras lo cual resultaría más fácil obtener la aprobación de la FDA. El vicepresidente europeo de Lilly dejó muy claro que el director ejecutivo de su sucursal en Suecia, John Virapen, tenía que hacer cuanto fuera necesario para conseguirlo.

Virapen, sabiendo que su futuro en Lilly dependía exclusivamente de la aprobación del Prozac, decidió solventar ese problema mediante sobornos. Empezó a realizar ensayos promocionales antes de que el fármaco fuera aprobado, e invitó a todos los médicos a un viaje pagado de una semana en el Caribe aderezado con «submarinismo, surf, travesías en velero, chicas atractivas y noches de fiesta».<sup>70</sup> Su método para hacerse con el nombre del experto independiente que se encargaría de examinar la documentación clínica para la Agencia Sueca de Medicamentos era muy directo: Virapen se dedicó a hacer preguntas indirectas a las secretarías de los principales psiquiatras del país. Resulta que ese experto no estaba nada a favor de la fluoxetina, y justo dos semanas antes había sido uno de los que estalló en carcajadas ante la idea de que el fármaco pudiera ser

aprobado. Sin embargo, tras la segunda reunión sugirió que 20.000 dólares era una suma de dinero razonable para poner en marcha un proceso de aprobación «exprés»; eso sí, todo esto debía quedar fuera del ámbito de los recaudadores de impuestos, por lo que todo tuvo lugar en las oficinas de Lilly en Ginebra. Además de esto, también impuso como condición a Lilly que destinara una gran suma de dinero a su departamento de investigación. La cantidad total se dividió en dos pagos, el segundo de los cuales se haría efectivo una vez el fármaco ya hubiera sido aprobado. ¿No se dan cuenta? Es el mismo sistema que cuando la mafia planea cometer un asesinato.

El siguiente paso era que uno de los socios de Virapen se reuniera con el experto en Gotemburgo para mejorar la solicitud de aprobación. De repente, no quedaba ni rastro de las muertes que aparecían citadas en notas a pie de página. El resultado fue más o menos el siguiente. Donde antes ponía: «Cinco participantes sufrieron alucinaciones y trataron de suicidarse, y cuatro de ellos consiguieron quitarse la vida», se convirtió en «cinco de los participantes en otras pruebas experimentaron efectos varios».

Por si fuera poco, el experto independiente también presentó su propia carta de recomendación. Al cabo de muy poco tiempo, Virapen recibió una llamada para iniciar las negociaciones sobre el precio del fármaco, lo que significaba que éste sería aprobado. Una vez acordado el precio para las dosis de 20 mg, una reconocida psiquiatra que había investigado a fondo la fluoxetina decidió posponer la aprobación al descubrir que la dosis máxima permitida debía ser de 5 mg, por lo que solicitó que fuera ésa la dosis aprobada. Sin embargo, Lilly consiguió sortear este obstáculo, que le hubiera supuesto una reducción de los beneficios en un 75%.

En la década de los ochenta realmente no había tantas personas que sufrieran depresión, y entonces los criterios para su diagnóstico eran mucho más restrictivos y relevantes que en la actualidad, por lo que la fluoxetina fue comercializada como un *elevador del ánimo*. ¿No resulta curioso? ¡Un fármaco con efectos similares a la cocaína comercializado como elevador del ánimo! De nuevo, déjenme sacar a relucir que no se me ocurre ninguna diferencia entre esto y lo que hacen los traficantes de drogas.

La aprobación del Prozac en Alemania también se obtuvo mediante «métodos poco ortodoxos empleados con los miembros independientes de las agencias reguladoras».<sup>70</sup>

Después de toda la ayuda prestada por Virapen, éste fue despedido. Como en las películas de gánsteres: una vez el jefe de la mafia ha convencido a uno de sus secuaces para que asesine a un político famoso,

lo más seguro es matar al asesino, porque ya se sabe que los muertos no hablan. La explicación oficial de su despido fue, nada más y nada menos, ¡que Lilly tenía ciertos principios éticos que debía cumplir! Dos empleados más, que eran concededores de los sobornos, fueron asimismo despedidos. Virapen trató de acosar al psiquiatra corrupto, pero le resultó imposible: el psiquiatra no era un empleado de la sanidad pública. Tras todo esto, la legislación anticorrupción sueca fue enmendada. El psiquiatra siguió con su vida como si nada y, por irónico que resulte, pasó a trabajar en los tribunales como asesor en psiquiatría para el Gobierno sueco.

Eli Lilly promocionó ilegalmente el Prozac para varios usos no aprobados, como la timidez, los trastornos alimentarios y la baja autoestima; además, ocultó el aumento del riesgo de suicidios y de violencia asociado al fármaco.<sup>124,71</sup> En 1990, sin embargo, y pasados sólo dos años de la comercialización del Prozac, Martin Teicher et al. describieron los casos de seis pacientes que, sin ningún antecedente o historial previo, habían desarrollado tendencias suicidas y comportamientos muy extraños tras empezar a tomarlo.<sup>72</sup> Los apuntes de Teicher fueron una primicia, y el artículo en sí ofrecía una gran credibilidad. A pesar de ello, los documentos internos de Lilly revelaron más adelante que la FDA trabajó conjuntamente con ellos en el caso de los suicidios, y que Lilly contrató psiquiatras que resultaron de gran utilidad cuando los propios científicos de la farmacéutica excluyeron información potencialmente incriminatoria durante las audiencias con la FDA celebradas en 1991.<sup>1</sup> El presidente del comité de la FDA, el psiquiatra Daniel Casey, llegó a interrumpir descaradamente el discurso de Teicher para impedir que pudiera exponer sus descubrimientos y sus argumentos. No le quedó más remedio, por lo tanto, que presentar unas cuantas diapositivas en poco tiempo, mientras que por su parte Lilly pudo presentar gran cantidad de ellas. Pasados unos años, la mujer de Teicher recibió una oferta de trabajo como científico principal en Lilly, sin ni siquiera haber solicitado el puesto. No creo que sea una coincidencia... La táctica más habitual es la de poner a los más críticos en una lista negra, pero si esto no da resultado, el paso siguiente es comprar a sus más allegados. La mujer de Teicher decidió divorciarse y aceptar el trabajo en Lilly.

En 2004, el *BMJ* recibió de una fuente anónima una serie de documentos internos y estudios sobre el Prozac de Lilly, y los hizo llegar a la

FDA.<sup>73</sup> Estos documentos formaron parte de un pleito en 1994, pero no estaban al alcance del público. En ellos se revelaba que los directivos de Lilly eran conocedores, ya en la década de los ochenta, de que la fluoxetina tenía efectos secundarios negativos relacionados con intentos de suicidio y la violencia, aunque trataron de minimizarlos para que no afectaran a su prescripción médica. Lilly estaba ansiosa por eliminar la palabra «suicidio» de su historial de datos de efectos secundarios sufridos por los pacientes, por lo que desde sus oficinas centrales se propuso que, cada vez que un médico informara a Lilly de un intento de suicidio provocado por el Prozac, debía ser codificado como «sobredosis» (un término muy engañoso, ya que es muy difícil morir por una sobredosis de Prozac, y los suicidios ocurrían por tomar dosis *normales*); también debía cambiarse la expresión «tendencias suicidas» por «depresión», otro caso de lo ya comentado, la fijación por culpar a la enfermedad y no al fármaco.<sup>68</sup> Dos investigadores alemanes de Lilly mostraron su disconformidad con estas directrices: «No sería capaz de explicar a la BGA (la agencia reguladora alemana), a un juez, a un periodista, ni siquiera a mi propia familia, los motivos para hacer eso, especialmente con respecto a un tema tan delicado como el suicidio y las tendencias suicidas».<sup>24,74</sup>

Uno de los documentos que recibió el *BMJ* apuntaba que, en los ensayos clínicos realizados, el 38% de los participantes tratados con fluoxetina experimentaron nuevas activaciones, comparado con el 19% de los participantes tratados con placebo. Es habitual que los ISRS provoquen nerviosismo o acatisia, una forma extrema de inquietud descrita por algunos pacientes como la necesidad de despojarse de su piel, un factor que eleva el riesgo de suicidio.<sup>124</sup> En un primer momento Lilly había recomendado que en sus ensayos con fluoxetina este tipo de pacientes tomaran también benzodiazepina,<sup>24</sup> puesto que ayuda a reducir estos síntomas. Debido a esto, desconocemos cuáles son los efectos secundarios reales; de hecho, desconocemos incluso cuál es el efecto real en la depresión, porque las benzodiazepinas también influyen en ella.

Sin embargo, cuando Lilly empezó a interesarse por demostrar al mundo que el Prozac provocaba un menor número de síntomas de abstinencia que los fármacos de la competencia debido a su mayor vida media, los resultados fueron abrumadores. Más de la mitad de los pacientes que tomaban paroxetina y sertralina desarrollaban síntomas de abstinencia una semana después de haber dejado el fármaco activo y empezar a tomar placebo.<sup>62\*75</sup> El síntoma más habitual no tenía absolutamente nada que ver con una recaída en la depresión, sino con la abstinencia: peor estado de ánimo, irritabilidad y nerviosismo.

El sesgo en los ensayos financiados por la industria farmacéutica tiene unas dimensiones realmente gigantescas. En los ensayos comparativos

directos en que el Prozac era el fármaco de interés, un número significativamente mayor de pacientes mejoraban con el Prozac que en los ensayos donde el Prozac fue el fármaco de comparación.<sup>76</sup>

En 2004, la FDA advirtió que los antidepresivos pueden provocar un grupo de síntomas activadores o simuladores como nerviosismo, ataques de pánico, insomnio o agresividad. Ya se esperaba encontrar estos efectos, porque como ya hemos dicho la fluoxetina tiene efectos similares a la cocaína en la serotonina.<sup>73</sup> Resulta interesante, sin embargo, que cuando la EMA seguía negando en 2000 que el uso de ISRS provoca dependencia, declaró a su vez que estos fármacos «se ha demostrado que reducen el aporte de sustancias adictivas como la cocaína o el etanol. La interpretación de este aspecto resulta complicada».<sup>77</sup> La interpretación sólo resulta complicada para aquellos que están tan ciegos que *se niegan* a ver la realidad.

En 1989, un mes después de empezar a tomar fluoxetina, un hombre mató a ocho personas a disparos e hirió a doce más, y después se suicidó.<sup>73</sup> Un jurado falló a favor de Lilly por nueve votos a tres, tras lo cual la farmacéutica declaró que «un tribunal ha demostrado [...] que el Prozac es seguro y eficaz». No obstante, el juez del caso, que sospechaba que existía algún acuerdo monetario secreto, decidió perseguir a la farmacéutica y a la parte demandante, hasta que finalmente Lilly admitió que ambas partes habían llegado a un acuerdo secreto. Furioso por el comportamiento de Lilly, el juez ordenó que se modificara la sentencia, que pasó de ser favorable a la farmacéutica a «finalización del procedimiento por acuerdo que no supone cosa juzgada», y afirmó que «Lilly pretendía comprar no sólo la sentencia, sino también el dictamen del tribunal».

Lilly compró asimismo a los miembros del comité de la FDA. En 1991 se convocó una reunión de un comité asesor de la FDA para que revisara los datos de la fluoxetina. Sus miembros concluyeron que la fluoxetina no era peligrosa, a pesar de que David Graham —junto con otros directivos— había mostrado serias dudas acerca de su seguridad; esta divergencia provocó que los más críticos revelaran los lazos económicos de varios de los miembros del comité con Lilly.

Durante la década de los noventa, mientras juraban y perjuran que el Prozac no provocaba un aumento del riesgo de suicidios o violencia, Lilly se dedicaba discretamente a firmar acuerdos extrajudiciales por las demandas presentadas, manteniendo a la vez las pruebas incriminatorias en secreto por medio de órdenes judiciales para blindar los documentos. Es decir, lo mismo que hizo con otro de sus fármacos estrella, el antipsicótico Zyprexa (olanzapina), hasta que una partida de esos documentos acabó siendo filtrada a la prensa.<sup>71</sup>

Los documentos internos de Lilly revelan una larga y exitosa batalla contra la idea de que el Prozac puede inducir a la violencia o el suicidio, y parecen indicar que Lilly contaba con una estrategia detallada para culpar a la enfermedad y no al fármaco, postura que algunos de sus científicos no compartían. Ciertas maniobras de la farmacéutica no parecen muy legales; por ejemplo, en un estudio de farmacovigilancia sobre el Prozac se excluyeron 76 de los 97 casos de suicidio antes de que llegara a las manos de la FDA.<sup>78,79</sup>

En 1997, el Prozac era el quinto fármaco más recetado en Estados Unidos.<sup>80</sup> A su vez, también se convirtió en el fármaco más criticado, y se registraron centenares de suicidios relacionados con él. En relación con las demandas presentadas, David Healy encontró borradores preliminares de las instrucciones de uso del Prozac en que se decía que podía provocar psicosis en los pacientes más susceptibles a los antidepresivos.<sup>80</sup> Al parecer, en 1978 Lilly ya era conocedora del hecho de que el Prozac podía provocar en cierta gente un estado de agitación extraño capaz de generar una imperiosa necesidad de suicidarse o matar.<sup>67</sup> La advertencia sobre la inducción de comportamientos psicóticos fue eliminada de las instrucciones de uso finales en Estados Unidos, mientras que la Agencia Alemana del Medicamento exigió que se mantuviera. Pasados dos años, la FDA había recibido más de 2.000 informes acerca de suicidios asociados con la toma de Prozac. Una cuarta parte de ellos describían específicamente estados de agitación y acatisia. Como siempre, la FDA protegió al fármaco en lugar de a los pacientes al afirmar que no habría permitido que se incluyera una advertencia acerca de la acatisia o el suicidio en el prospecto: ¿esto hubiera sido un error de etiquetaje!<sup>80</sup> La EMA anunció en 2006 que tanto los padres como los médicos deberían poner especial atención a los menores tratados con fluoxetina y controlar que no experimentaran tendencias suicidas.<sup>70</sup> Vaya, otro parche provisional, una falsa medida de emergencia. Los menores seguirán suicidándose sean cuales sean las advertencias. La fluoxetina no debería haber sido nunca aprobada para el tratamiento de menores; de hecho, no se debería haber aprobado para el tratamiento de nadie ni de nada, ni siquiera para los perros. Y es que los ISRS se usan a menudo para calmar la ansiedad de separación de los perros, es decir, cuando éstos aúllan en exceso porque su dueño no está en casa.

Lilly también ocultó los casos de suicidio a la mirada pública. En 2004 se encontró el cuerpo de una estudiante de diecinueve años colgando de una bufanda atada al soporte de la ducha en un laboratorio de Indianápolis propiedad de Lilly.<sup>78</sup> La chica se había inscrito como participante en un estudio clínico por su perfil de chica sana, con el fin de obtener dinero para pagar sus estudios universitarios después de haber

pasado por diversas pruebas médicas en busca de depresión o tendencias suicidas. En ese caso, la chica no había tomado Prozac, sino otro ISRS, la duloxetina (Cymbalta), que Lilly quería producir con el nombre de Yentreve para la incontinencia urinaria provocada por estrés. Pero en cuanto los investigadores y la prensa empezaron a hacer preguntas acerca de la duloxetina, la FDA no consultó su base de datos ni hizo públicos los datos. En lugar de eso, simplemente guardó silencio, y justificó su actitud con este fundamento legal:

Los datos de algunos ensayos clínicos tienen la consideración de secretos comerciales o de información comercial protegida.

Es indignante que los reguladores farmacéuticos antepongan de manera tan descarada los beneficios económicos a las vidas humanas. Los datos de los ensayos clínicos no son secretos comerciales (véase el capítulo n), y por lo tanto la FDA debe cambiar de actitud y actualizar sus criterios a los de la EMA. Jeanne Lenzer, periodista del *BMJ*, presentó diversas solicitudes amparadas en la Ley de Libertad de Información para obtener los datos sobre la seguridad de Cymbalta y Yentreve, gracias a lo cual obtuvo los datos registrados, entre los que se incluían 41 muertes y 13 suicidios entre los pacientes que tomaban Cymbalta. En la base de datos, sin embargo, no había rastro de la joven estudiante ni de por lo menos otros cuatro estudiantes voluntarios que se habían suicidado mientras eran tratados para la depresión con Cymbalta.

Lilly reconoció que había ocultado al menos dos de esas muertes, y fuentes anónimas dijeron a la periodista que la duloxetina provocaba tendencias suicidas en los pacientes que no sufrían depresión pero tomaban el fármaco para la incontinencia urinaria. Lenzer no pudo tener acceso a esos datos, porque la FDA no está autorizada a publicar datos de los estudios realizados para fármacos que finalmente no son aprobados. Y la aprobación del Yentreve fue rechazada. Esta dicotomía es absurda, ya que tanto el Yentreve como el Cymbalta comparten el mismo producto químico activo. La sociedad estadounidense debe cambiar su legislación para ponerla al servicio de sus ciudadanos.

Sin embargo, la FDA declaró posteriormente que los datos de los ensayos realizados para la incontinencia urinaria por estrés habían demostrado que las mujeres de mediana edad que tomaban duloxetina tenían un nivel de intentos de suicidio de 400 por cada 100.000 personas al año, un porcentaje que dobla con creces la media del de las mu

jeros de la misma edad, que ronda los 160 por cada 100.000 personas al año. Lo que esto parece indicar es que los ISRS no sólo son peligrosos para los menores, sino también para los adultos (véase el siguiente capítulo).

Pero aún hay otro asunto del que tenemos que tomar nota en este triste suceso. A los voluntarios (como la chica universitaria que se suicidó) se les explica que aunque ellos no experimenten ningún beneficio personal al tomar un nuevo fármaco, los avances en el conocimiento científico que se obtienen del ensayo supondrán un beneficio para la sociedad. En lugar de eso, a los participantes voluntarios se les debería explicar la verdad: que su experiencia servirá para que la sociedad mejore únicamente si los resultados son buenos para la farmacéutica. Resulta increíble y profundamente ofensivo que puedan morir voluntarios sanos y que sólo lo sepa la farmacéutica.

Cuando Lenzer preguntó a Lilly acerca del Prozac a raíz de la aparición de los documentos internos de la empresa, Lilly le hizo llegar el siguiente comunicado:<sup>73</sup> «Prozac ha contribuido a mejorar de manera importante la vida de millones de personas. El Prozac es uno de los fármacos más estudiados de toda la historia de la medicina, y ha sido recetado a más de cincuenta millones de personas en todo el mundo».

Cuando las farmacéuticas topan con problemas, siempre tratan de escurrir el bulto con grandes cifras. El Prozac no ha contribuido a mejorar de manera importante la vida de millones de personas. En los ensayos aleatorizados había el mismo número de pacientes que abandonaban el tratamiento en el grupo de ISRS y en el grupo placebo, lo que sugiere que, teniendo en cuenta los beneficios y los daños de manera conjunta, los ISRS no tienen mucho sentido.<sup>81</sup> Un estudio realizado entre 2003 y 2007 con 7.525 pacientes que empezaron el tratamiento con antidepresivos (dos tercios de los cuales tomaron ISRS) mostró que, tras sólo dos meses, la mitad de los participantes habían dejado de tomar el fármaco.<sup>82</sup> Los cincuenta millones de personas que lo toman nos indica precisamente que hay millones de personas que sufrieron daños por tomar el fármaco, y que muchos de ellos se han vuelto adictos a él y no pueden dejarlo.

#### EL EJERCICIO FÍSICO ES UNA BUENA SOLUCIÓN

No exagero cuando digo que la investigación sobre los antidepresivos está bajo el control absoluto de la industria farmacéutica, que genera pseudopruebas aleatorizadas para los mercados multimillonarios.<sup>83</sup> Cuando se afirma que el 50% de los participantes mejoran con el píacebo y el 60% con el fármaco activo,<sup>84</sup> estos porcentajes suenan mejor de lo que son en realidad (véase el capítulo 4). Las mejoras según la escala más

utilizada —la escala de Hamilton para la depresión— son tan mínimas que los fármacos parecen surtir un efecto relevante en los enfermos de depresión grave, lo que representa una porción pequeñísima del total de pacientes tratados en los centros de asistencia sanitaria.<sup>85,86</sup> Además, ningún ensayo clínico o estudio descriptivo de calidad ha podido demostrar nunca que el uso de fármacos antidepresivos provoque una disminución de los casos de suicidio. Pero contrastemos estos hechos con la declaración en 2013 de Jeffrey Lieberman, presidente de la American Psychiatric Association:<sup>87</sup> «Los medicamentos antidepresivos son un tipo de fármacos de una eficacia muy elevada. Son un paliativo para muchos síntomas, por no decir todos, en el 50 al 80% de los pacientes en tratamiento por depresiones graves».

¿Alguien da más? Con exageraciones tan monstruosas como ésta, ¿por qué no dejarse de monsergas y afirmar que los medicamentos curan al 100% de los enfermos?

Sería mucho mejor recomendar a la gente que hiciera ejercicio físico y dejase de tomar tantas pastillas. Existen pocos estudios comparativos de los efectos de los ISRS y el ejercicio físico, pero todos ellos son muy interesantes. En un ensayo de cuatro meses con 156 enfermos de depresión grave, el efecto era similar para los participantes aleatorizados que realizaron ejercicio y los que tomaron sertralina (Zoloft); pero pasados seis meses, sólo el 30% de los participantes en el grupo del ejercicio físico seguían deprimidos, en comparación con el 52% de participantes del grupo de la sertralina y el 55% de participantes en el grupo que combinaba el ejercicio con la sertralina.<sup>88</sup> Las diferencias eran evidentes, a pesar del bajo contraste en el tratamiento: el 64% de los pacientes en el grupo del ejercicio y el 66% del grupo de combinación afirmaron que seguían haciendo ejercicio; pero el 48% de los que formaban el grupo de la sertralina declararon haber empezado un programa de ejercicio físico. Una revisión Cochrane sobre el ejercicio físico descubrió que existía un efecto en la depresión muy similar al otorgado a los ISRS.<sup>89</sup>

Un ensayo aleatorizado de veinticuatro semanas de duración y realizado con 375 enfermos de fobia social permitió descubrir que existía un efecto similar en el grupo de exposición gradual a los síntomas de temor que al grupo de la sertralina, pero tras seis meses de seguimiento el grupo de exposición siguió experimentando mejoría, algo que no ocurrió en el grupo de pacientes tratados con sertralina.<sup>90</sup> La fobia social era un trastorno muy poco frecuente hasta que las farmacéuticas se hicieron con él y lo rebautizaron como trastorno de ansiedad social. Con la ayuda de las empresas de relaciones públicas más importantes, y los psiquiatras y asociaciones de enfermos a su disposición, las ventas aumentaron de

manera espectacular.<sup>9</sup> El número de pacientes aumentó asimismo del 2 al 13% (es decir, uno de cada ocho personas) gracias a los ridículos criterios propuestos por el DSM, que cada vez eran menos restrictivos.

#### MÁS MENTIRAS SOBRE LAS PASTILLAS DE LA FELICIDAD

SmithKline Beecham, la que después se convirtió en GlaxoSmithKline, empezó a promocionar la paroxetina (Paxil o Seroxat) allá por 1992, y durante los siguientes diez años afirmó que el fármaco no era adictivo, algo que es absolutamente falso.<sup>91</sup> Resulta bastante engañoso afirmar algo así, puesto que cuando presentaron la solicitud de aprobación original, la paroxetina provocaba reacciones de abstinencia en nada menos que en el 30% de los pacientes que la tomaban.<sup>92</sup> Los reguladores farmacéuticos del Reino Unido también negaron que existiera un problema y no alertaron de la falta de pruebas sobre la efectividad de los ISRS en las personas con depresión leve. En 2001, la BBC dio a conocer que la Organización Mundial de la Salud había descubierto que el Paxil causaba los mayores problemas de abstinencia de todos los antidepresivos del mercado. Un año más tarde, la FDA publicó una advertencia al respecto, y la Federación Internacional de Asociaciones de Fabricantes Farmacéuticos declaró que GlaxoSmithKline era culpable de engañar a la sociedad acerca de la paroxetina en la televisión estadounidense. En 2003, Glaxo decidió modificar (por sorpresa, y con letra pequeña) su estimación previa, aumentándola del 0,2% al 25%, sobre el riesgo de reacciones de abstinencia en sus prospectos.<sup>62</sup>

A partir de 2002, la BBC emitió una serie de documentales sobre los ISRS en el programa *Panorama*, el primero de los cuales llevaba por título «*Secrets of Seroxat*» [Los secretos del Seroxat]. Recomiendo a todos aquellos que estén interesados en los fármacos que los vean. Yo lo hice: empecé viendo uno una noche y no pude parar hasta haberlos visto todos. La periodista que los realizó, Shelley Joffre, expone de manera muy inteligente cómo Alastair Benbow, portavoz de Glaxo, mintió ante las cámaras. Por ejemplo, Benbow había negado que la paroxetina pudiera provocar suicidios o autolesiones, pero en los datos que mandó al regulador farmacéutico un mes más tarde se demostraba exactamente lo contrario; esto determinó que se prohibiera la toma de este fármaco a los menores. El regulador farmacéutico también mintió cuando afirmó que esta información era completamente nueva para Glaxo, porque la verdad es que la farmacéutica hacía más de diez años que lo sabía. Además, el director de la Agencia Estadounidense del Medicamento se hizo eco de unas falsas afirmaciones que decían que los graves daños eran causados

por la enfermedad, no por el fármaco.

El senador estadounidense Charles Grassley preguntó a Glaxo cuánto tiempo hacía que era conocedora de que la paroxetina provocaba un aumento del riesgo de suicidios,<sup>93</sup> a lo que la empresa respondió que «no detectaron ninguna señal que relacionara el Paxil con la tasa de suicidios en pacientes adultos hasta finales de febrero del año 2006». Sin embargo, los investigadores federales descubrieron que Glaxo tenía esos datos desde 1998, y David Healy encontró documentos internos en que se registraba que el 35% de los voluntarios sanos que participaron en los estudios habían presentado nerviosismo y otros síntomas de acatisia mientras tomaban Paxil.<sup>80</sup> Otros estudios han hallado cifras similares, tanto en menores como en adultos.<sup>94</sup>

Después de la emisión del primer documental de la serie *Panorama*, se pidió a los espectadores que comunicaran a la BBC sus experiencias con el fármaco. Recibieron 1.374 correos, que fueron leídos por el farmacólogo clínico Andrew Herxheimer y el investigador Charles Medawar, cofundador de la ONG Social Audit. Ambos detectaron en todos los correos un patrón evidente. A pesar de que Glaxo había negado siempre que los ISRS causaran dependencia y que pudieran llevar al suicidio, era evidente que ambas afirmaciones eran mentira. Como también era evidente que el fármaco podía provocar sentimientos hostiles y asesinos, entre otros. «Tras tres días tomando paroxetina, se pasó toda una noche inmóvil en una silla, reprimiendo sus ganas de matar a todo el mundo».<sup>62</sup> La riqueza de lenguaje de los informes de los pacientes era impresionante. Por ejemplo, muchos describían sensaciones de electroconvulsión en su cabeza y problemas de vista cuando trataban de dejar de tomarlo. Estas reacciones han sido clasificadas por las autoridades como mareos y parestesias.

La pasividad de los reguladores británicos a lo largo de mucho tiempo hizo que Charles Medawar acabara tan frustrado como para proponer que se cerraran todas las agencias del medicamento, puesto que al parecer siempre eran las últimas que se enteraban de los daños que provocan los fármacos. Gracias a las revelaciones de los propios pacientes, la Agencia Británica del Medicamento actualmente acepta informes sobre episodios adversos presentados directamente por ellos mismos sin que tengan que superar las trabas que les ponen sus médicos.

Desde que empecé a investigar sobre los ISRS he aparecido varias veces en los medios de comunicación hablando sobre estos fármacos, y he tenido ocasión de escuchar casos espeluznantes. Son todos extraordinariamente parecidos, así que he decidido añadir un fragmento de la historia que me mandó un paciente que logró escapar de la tiranía de un tratamiento de por vida y de los psiquiatras incompetentes:

Después de pasar por una experiencia traumática (shock, crisis y depresión) me recetaron píldoras de la felicidad sin darme la información adecuada acerca de sus posibles efectos secundarios. Pasado un año, le pedí a mi psiquiatra que me ayudara a dejar de tomarlas, porque creía que no me estaban ayudando [...]. Pero cuando salí de la consulta me había convencido [...] de que no tomaba suficiente medicación, y que sería mejor aumentar la dosis [...]. Me aconsejó que no dejara de tomar las pastillas, porque eso podría derivar en una depresión crónica.

Pero durante el tiempo en que mi psiquiatra estuvo de baja por enfermedad, visité a otro psiquiatra que me ayudó a tener la valentía de dejar de tomármelas. Llevaba tres años y medio medicándome y me sentía cada vez más aletargado e indiferente ante las cosas. Fue como un soplo de aire fresco. Dejar un fármaco no es lo más sencillo del mundo, porque genera infinidad de síntomas de abstinencia [...].

Cuando mi psiquiatra volvió a la consulta después de su baja, dijo sentirse «ofendida» por mi decisión. Pero la verdad es que me sentía mucho mejor. Cuando le pregunté si eso significaba que ya no estaba deprimido, me respondió: «No lo sé». «Pero si dejo de tomarme las pastillas de la felicidad, ¿qué pasará?». «Bueno, pues que no podré seguir ayudándote», me dijo. No he mencionado en ningún momento el nombre del fármaco, pero déjenme decir que mi psiquiatra mantenía un estrecho vínculo con una de las farmacéuticas que producía píldoras de la felicidad.

Todo el mundo me habla de los estudiantes de Medicina que toman píldoras de la felicidad cuando se les amontonan los exámenes, casi siempre por ese falso mito de la corrección de desequilibrios químicos y la analogía con la insulina para la diabetes. Cuando estos estudiantes presentan síntomas de abstinencia al dejar de tomarlas, se les dice que su estado no es debido a la abstinencia, sino que la enfermedad ha vuelto a aparecer y que seguramente necesitarán seguir tomando las pastillas durante el resto de su vida.

Tengo que reconocer que esto me enfurece y me entristece a partes iguales, especialmente porque parece que somos incapaces de aprender del pasado. En 1880, el Gobierno británico no creía que el uso de opio en

la India pudiera suponer «ningún tipo de consecuencia nociva». En la década de 1930, cuatro de cada diez recetas contenían bromuro, y no se quería reconocer el problema de la intoxicación crónica, de la misma manera que —también en esa época— se ignoraba a los médicos que apuntaron que los barbitúricos creaban adicción.<sup>62</sup> Tuvieron que pasar nada menos que cuarenta años para que el problema de la adicción fuera finalmente reconocido por el Departamento de Salud del Reino Unido y cuando ya era evidente que el motivo por el cual la gente seguía tomando barbitúricos de manera indefinida no era porque estuvieran enfermos, sino porque no podían poner punto y final a su gran sufrimiento.<sup>62</sup> En 1995, en Estados Unidos se fabricaba tal cantidad de barbitúricos que se estima que el 7% de la población se tomaba una píldora cada día.<sup>95</sup>

En la década de los sesenta, los médicos creían que las benzodiazepinas eran inofensivas, por eso las recetaban para prácticamente cualquier dolencia. En el punto álgido de su uso, las ventas eran equivalentes a que el 10% de la población danesa las tomara,<sup>96</sup> algo extraordinario debido a que sus efectos desaparecen al cabo de unas semanas porque se genera tolerancia al fármaco y porque son altamente adictivas y provocan un gran número de daños. Los ensayos son sesgados, pero lo que nos permiten observar es que si se toman como somníferos —cuando aún tienen efecto, es decir, antes de que generen tolerancia— se produce un aumento del tiempo del sueño de quince minutos en los ancianos que padecen insomnio, pero a la vez se multiplican por cinco los pacientes que presentan accidentes cerebrales, por tres los problemas psicomotrices y por cuatro los casos de fatiga durante el día.<sup>97</sup> Los pacientes que toman estos fármacos tienen también un riesgo elevado de sufrir caídas y accidentes de tráfico; un estudio descubrió, además, que las benzodiazepinas hacen aumentar asimismo el riesgo de demencia en cerca de un 50%.<sup>98</sup> ¿Por qué motivo se tomaría un anciano un fármaco tan peligroso como éste para conciliar el sueño, en lugar de leer un rato cada noche e inducir el sueño de manera natural?

Las farmacéuticas han negado durante décadas que las benzodiazepinas causen dependencia, y hasta ahora han conseguido salirse con la suya. Aunque los casos de dependencia grave al fármaco se empezaron a documentar en 1961, no fueron aceptados generalmente hasta dos décadas más tarde.<sup>27</sup> En 1980, los reguladores farmacéuticos del Reino Unido, basándose en los informes de episodios adversos presentados a su agencia, concluyeron que, entre 1960 y 1977, únicamente hubo 28 casos de personas que desarrollaran dependencia a las benzodiazepinas.<sup>62</sup> Todo el mundo sabe que lo más probable es que el número real de casos ronde los 500.000, es decir, ¡20.000 veces más que la cifra oficial!

Dado que parece que tanto los médicos como los reguladores se niegan a aprender de los errores del pasado, me alegró mucho encontrar un estudiante de doctorado que quería realizar la siguiente investigación: «Why is history repeating itself? A study on benzodiazepines and antidepressants (SSRIs)» [¿Por qué la historia se repite? Estudio sobre las benzodiazepinas y los antidepresivos (ISRS)]. Descubrimos que la definición de dependencia farmacológica había cambiado en el DSM-III y el DSM-III-R, la edición revisada que apareció en 1987, y que los criterios para la dependencia se habían endurecido, hasta el punto de que debían concurrir manifestaciones físicas, cognitivas y de comportamiento.<sup>51</sup> Este importante cambio apareció después de que se reconociera el efecto de dependencia de las benzodiazepinas y, de manera muy conveniente, en el año 1988, justo antes de que salieran al mercado los ISRS. No era más que una cortina de humo para desviar la atención del hecho de que los ISRS causan dependencia. Descubrimos también que los síntomas del abandono del tratamiento con benzodiazepinas y con ISRS se describían de manera muy parecida en 37 de los 42 síntomas considerados como reacciones de abstinencia de los ISRS. No creo que tenga ningún sentido que un mismo problema sea considerado como dependencia para las benzodiazepinas y como reacción de abstinencia para los ISRS. ¿Por qué esa diferencia de criterio? Para los pacientes es exactamente lo mismo. Tanto si toman benzodiazepinas como un ISRS, les resulta muy duro dejar el tratamiento.

Otro punto en común con las benzodiazepinas es que tuvieron que pasar muchos años antes de que las agencias del medicamento dispusieran de la información necesaria para advertir de los peligros del fármaco." Los reguladores británicos malinterpretaron los datos que indicaban una reacción de abstinencia de los ISRS y consideraron que era algo leve y muy infrecuente. Un análisis de los episodios adversos realizado por investigadores independientes indicó que el mismo regulador que había afirmado públicamente que las reacciones eran leves las había considerado como moderadas en el 60% de los casos y como graves en el 20%.<sup>51</sup> También descubrieron que los intentos de suicidio habían sido considerados a menudo como sobredosis no accidentales.

Tal como sucedió en la década de los sesenta con las benzodiazepinas, las farmacéuticas —en colaboración con los psiquiatras más influyentes y con los reguladores dispuestos a no ver lo evidente— han engañado a millones de pacientes para que tomen un fármaco que la mayoría de ellos ni siquiera necesitan. Y cuando la gente presenta abstinencia de benzodiazepinas o de ISRS, la táctica empresarial es siempre la misma: culpar a la enfermedad, nunca al fármaco.<sup>21,14,61</sup> Todas las farmacéuticas negaron enfáticamente que sus ISRS causaran depen

dencia, y eso que en sus estudios no publicados se descubrió que incluso los participantes sanos desarrollaban dependencia tras sólo unas cuantas semanas de tratamiento.

Es sorprendente que las farmacéuticas hayan conseguido hacer creer a todo el mundo sus mentiras y engaños, y más sorprendente aún me parece que incluso los psiquiatras les crean. Los ISRS reducen el número de receptores de serotonina en el cerebro,<sup>11</sup> por lo que cuando se deja de tomar el fármaco de forma repentina, los pacientes se sentirán mal; de hecho, experimentarán la misma sensación que los alcohólicos o los fumadores cuando no tienen alcohol o cigarrillos a su alcance. Por eso, sean cuales sean los síntomas, *no pueden* interpretarlos como una prueba de que la persona sigue deprimida y que necesita seguir con el tratamiento. La peor argumentación que he oído nunca, no obstante, es la de quienes afirman que los pacientes no son dependientes simplemente porque no les apetece aumentar las dosis que toman. Si esto fuera cierto, los fumadores no serían adictos a la nicotina por el simple hecho de no aumentar cada vez el número de cigarrillos que fuman. Resulta casi imposible de creer la cantidad de burradas que los profesores de psiquiatría me han dicho con el único objetivo de proteger el nivel de autoengaño presente en su especialidad.

El verdadero riesgo de volver a caer en la depresión una vez la has superado es realmente pequeño. No podemos medir dicho riesgo en las personas que siguen tomando ISRS, ya que el equilibrio normal de su cerebro ya ha sido alterado. Sin embargo, resulta evidente que la mayoría de los síntomas que tienen lugar inmediatamente después de abandonar repentinamente el tratamiento con ISRS no son síntomas de depresión, sino de abstinencia.<sup>51</sup> Incluso en los casos en que se trató de disminuir progresivamente las dosis de ISRS después de un tratamiento para el trastorno de angustia y la agorafobia (que nada tienen que ver con la depresión), cerca de la mitad de los pacientes presentaban síntomas de abstinencia.<sup>100</sup> Por desgracia, los médicos más capaces pero con lazos económicos con las farmacéuticas colaboran en la propagación de los engaños de sus investigaciones; el caso más destacado es el de Stuart Montgomery, del Reino Unido, que parece interpretar todos los síntomas de abstinencia como simples recaídas.<sup>62,101,101</sup> En 2003, un análisis sistemático publicado en *The Lancet* afirmaba que el 41% de los participantes experimentaban una recaída cuando seguían el tratamiento con placebo, frente al 18% de los que seguían tomando el fármaco activo;<sup>103</sup> sin embargo, estas cifras no son ciertas, ya que es un error interpretar que los síntomas que aparecen después de dejar súbitamente el tratamiento se deben a una recaída.

En la actualidad, nuestra sociedad está tan medicada como lo estaba hace

cincuenta años. El descenso de más del 50% en el uso de benzodiazepinas se ha visto compensado por un aumento similar del uso de los ISRS (véase anexo 12).<sup>27</sup> Los ISRS se recetan para la mayoría de las dolencias para las que se prescribían benzodiazepinas, por lo que me parece sospechoso que de golpe los psiquiatras reconozcan sus errores y afirmen que muchos casos diagnosticados como ansiedad —en la época en que era habitual y bien visto recetar benzodiazepinas— resulte ahora que se trata de casos de depresión, por lo que pueden recetar ISRS a esos mismos pacientes. El cambio en el tratamiento de los trastornos de ansiedad, que pasó de las benzodiazepinas a los ISRS, se ha producido a pesar de que no existen pruebas que lo justifiquen.<sup>27</sup>

La expansión de las indicaciones poco claras de los ISRS es un fenómeno que ya habíamos vivido con las benzodiazepinas, y antes de eso con los barbitúricos, todos ellos fármacos que generan adicción.<sup>51»99<sup>104</sup></sup> Hasta el año 2003, los reguladores farmacéuticos del Reino Unido divulgaron una información falsa: que los ISRS no eran adictivos; sin embargo, ese mismo año la Organización Mundial de la Salud publicó un informe en el que se afirmaba que tres tipos de ISRS (la fluoxetina, la paroxetina y la sertralina) estaban entre los treinta fármacos con más casos de dependencia.<sup>62</sup>

## EMPUJAR A LOS NIÑOS AL SUICIDIO CON PÍLDORAS DE LA FELICIDAD

### EL ENSAYO 329 DE GLAXO

En 2001, GlaxoSmithKline publicó un ensayo realizado en niños y adolescentes, el llamado ensayo 329.<sup>1</sup> El estudio afirmaba que el Paxil (Seroxat) era efectivo y producía efectos secundarios mínimos, y fue dado por cierto y citado en multitud de ocasiones (un mínimo de 184 veces hasta 2010, una cifra imponente). El ensayo, sin embargo, era fraudulento. Sabemos esto porque el fiscal general del estado de Nueva York denunció a la farmacéutica en 2004 por fraude repetido y persistente al consumidor en relación con la ocultación de los daños que provocaba el Paxil,<sup>2</sup> lo que obligó a Glaxo a revelar sus archivos como parte del acuerdo extrajudicial.

Glaxo mintió a su equipo de ventas al decirles que el ensayo 329 mostraba «una seguridad y eficacia DESTACABLES»,<sup>3</sup> a la vez que de manera interna se afirmaba que el ensayo no había probado la eficacia del Paxil. El estudio dio negativo para la eficacia del fármaco en ocho resultados especificados en el protocolo, y dio positivo en el resultado de daños. Estos hechos irrefutables fueron barridos del mapa gracias a un gran trabajo de manipulación de datos, lo que permitió que cuando saliera publicado (redactado por escritores fantasma y con un total de 22 supuestos autores) los resultados fueran positivos.<sup>3,4</sup> La manipulación de datos, mediante la división de los datos de distintas maneras, logró crear cuatro efectos estadísticamente relevantes. Resulta evidente que se probaron diversas variaciones hasta conseguir que los datos fueran los deseados. En el informe no quedaba ni rastro de la manipulación. De hecho, en él se afirmaba que los resultados nuevos habían sido determinados a priori.

Pero en lo referente a los daños, la manipulación fue aún mayor. El informe del ensayo realizado de manera interna, y que no salió a la luz hasta que el proceso judicial así lo estipuló, mostraba que al menos

ocho niños desarrollaron tendencias suicidas en el grupo del Paxil frente a uno en el grupo placebo. Esto supone un grave daño estadísticamente significativo ( $p = 0,035$ ). Entre los 93 menores tratados con Paxil hubo once casos de efectos adversos de gravedad contra dos casos entre los 87 menores del grupo placebo, una diferencia muy importante (según mis cálculos, esto supone una  $p = 0,01$ , pero en el ensayo no aparece esta diferencia). Lo que esto significa es que, por cada diez menores tratados con Paxil en lugar de placebo, hay un caso más de episodios adversos de gravedad (el resultado inverso de la diferencia de riesgo,  $11/93$  menos  $2/87$ , es de 10). No obstante, el resumen del ensayo concluía de la siguiente forma:

« *Conclusiones*: La paroxetina es generalmente bien tolerada y eficaz en los adolescentes con depresión grave».

¡Pero el borrador del artículo preparado para presentar a *JAMA* no hablaba en ningún momento de efectos adversos! *JAMA* rechazó ese artículo, y los siguientes borradores mencionaban un empeoramiento de la depresión, trastornos de humor, dolores de cabeza y hostilidad relacionados o posiblemente relacionados con el tratamiento. El artículo que salió finalmente publicado no hablaba de ningún efecto adverso, únicamente de un caso de dolor de cabeza en un enfermo que el investigador consideró que era debido a la paroxetina. Tengo serias dudas de que los investigadores tomaran esas decisiones por ellos mismos. Lo más probable, teniendo en cuenta que se informó a Glaxo de los episodios adversos y que éstos se incluyeron en los primeros borradores, es que fueran sus empleados quienes interpretaran de manera tan generosa los peligros del Paxil. En el artículo que salió publicado aparecían cinco casos de participantes con tendencias suicidas catalogados como «riesgo emocional» y tres casos más de pensamientos suicidas o autolesiones bajo el título de «hospitalización».

Como mínimo tres adolescentes intentaron suicidarse o amenazaron con ello, pero ninguno de los tres casos fue mencionado. Su primer autor, Martin Keller, afirmó que fueron expulsados del estudio por incumplimiento terapéutico,<sup>2</sup> y hubo otros casos similares que también se obviaron en el artículo. El psiquiatra de uno de los adolescentes suicidas pidió a uno de los investigadores del estudio que rompiera el enmascaramiento y éste se negó, a pesar de que el protocolo del estudio contemplaba esa posibilidad. Otro de los adolescentes que incumplió el tratamiento ingirió 82 pastillas de paracetamol, una dosis que puede ser mortal. Lo que resulta más curioso es que, una vez abandonó el estudio, los investigadores registraron a otro adolescente con el mismo número de participación; aunque parezca imposible, cabe la posibilidad de que el nuevo participante empezara el estudio donde el otro lo había dejado.

Todo esto nos plantea la duda de si, en realidad, no se eliminaron del estudio los participantes cuya progresión no era del agrado de los investigadores. Cuando la FDA les pidió los datos para volver a revisarlos, se descubrieron cuatro casos más de autolesiones, tendencias suicidas e intentos de suicidio. Todos en el grupo de la paroxetina.

Keller es todo un personaje. Tenía por costumbre facturar dos veces sus gastos de desplazamiento, por lo que cobraba de la universidad y de la farmacéutica. Además, el Departamento de Salud Mental de Massachusetts abonaba cientos de millones de dólares al Departamento de Psiquiatría de la Universidad de Brown, de la cual Keller era director, para financiar los estudios que allí se realizaban. El propio Keller cobraba cada año centenares de miles de dólares de varias farmacéuticas, cantidades que luego no declaraba. En cierta ocasión, un trabajador social encontró en el suelo de un pasillo un CD y lo abrió para ver quién era el propietario y devolvérselo. Descubrió que contenía una lista con adolescentes que aparentemente estaban inscritos en un ensayo, lo que era mentira. Al parecer se trataba de una lista falsa, cosa que era muy tentadora porque la farmacéutica pagaba 25.000 dólares por cada adolescente que cumplía con el perfil del estudio. El presidente de una de las sucursales de la National Alliance for the Mentally ill, un supuesto grupo de apoyo a los pacientes que recibe cuantiosas subvenciones de las grandes farmacéuticas, ofrecía charlas a los pacientes y a sus familias con el dinero de las farmacéuticas. Esta práctica era secreta, y el dinero obtenido se blanqueaba.<sup>2</sup>

Keller nunca reconoció que hubiera nada malo en el informe del estudio 329. Y lo cierto es que sus fechorías no entorpecieron su carrera profesional. Su departamento ha recibido más de 50 millones de dólares en becas de investigación, y un portavoz de la universidad ha declarado que «la Universidad de Brown se toma muy en serio la integridad de sus investigaciones científicas. Las investigaciones sobre el Paxil del Dr. Keller cumplen con los estándares requeridos por esta universidad». Vaya, gracias por hacer público que, con estos estándares éticos, nadie debería solicitar un trabajo en su universidad.

El papel de la revista *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* es igual de deprimente. A pesar de que a sus editores se les entregaron pruebas de que el artículo tergiversaba los criterios científicos, se negaron a retirarlo y a explicar a la comunidad médica esta información, poniendo por lo tanto en riesgo su reputación científica y su responsabilidad ética para con los médicos y los pacientes.<sup>4</sup> Lo único que explica este comportamiento es recordar la cantidad de dinero que llega a los bolsillos del propietario de la revista.

El hecho que provocó más polémica en la sociedad fue que Glaxo promocionara el Paxil para los menores, porque no se había aprobado este uso debido no sólo a que no producía ningún beneficio en ellos, sino a que resultaba muy peligroso. Su estrategia de marketing ilegal consistía en ocultar los ensayos que mostraban que el Paxil no era eficaz,<sup>5</sup> y un documento interno demostró que Glaxo estaba completamente al corriente de ello: «Sería inaceptable desde el punto de vista comercial incluir una declaración de que su eficacia no ha sido probada, ya que esto destruiría el perfil de la paroxetina».<sup>4</sup>

Y el marketing más agresivo dio resultado. Entre 1998 y 2001 se expidieron más de cinco millones de recetas anuales de Paxil y Zoloft para niños y adolescentes.<sup>6</sup> No debemos olvidar que detrás de los números existen casos realmente trágicos, y que las mentiras, los fraudes y los delitos de las farmacéuticas más despiadadas han acabado con la vida de muchas personas:<sup>7</sup>

Matt Miller no era feliz. Después de que su familia se mudara, tuvo que empezar de nuevo en otra escuela, donde hubo de esforzarse por encajar en un lugar desconocido, sin el apoyo de sus amigos de toda la vida. Ese mismo verano, su médico le recetó Zoloft [...] y le dijo que le llamara al cabo de una semana. El domingo por la noche, tras ingerir su séptima pastilla, Matt se encerró en el armario de su habitación, de donde colgaba un gancho que sobresalía ligeramente por encima de su cabeza. Matt se ahorcó, levantó ligeramente las piernas y se sostuvo así hasta que perdió el conocimiento. Sólo tenía trece años.

Otro adolescente, Jeremy Lown, tenía el síndrome de Tourette. Para tratar sus tics y sus arrebatos verbales, su neurólogo le recetó Prozac. Tres semanas más tarde, Jeremy se ahorcó en un bosque cercano a su casa.<sup>8</sup>

Candace, una chica de doce años, empezó a tomar Zoloft debido a su ansiedad. Era una chica alegre que nunca había estado deprimida ni había tenido tendencias suicidas. Se ahorcó tras cuatro días de medicación.<sup>9</sup>

El pediatra de su hija le dio a Vicky Hartman una caja de muestra de Zoloft. No presentaba ningún trastorno mental, pero en una visita le comentó que necesitaba «algo» para sobrellevar su estrés. Al cabo de poco tiempo de empezar a tomarlo, mató a su marido a balazos y después se suicidó.<sup>8</sup>

Un hombre se ahorcó al empezar a tomar Prozac, después de que su cardiólogo se lo recetara para paliar el dolor torácico, y otra mujer se suicidó de un disparo después de empezar a tomarlo porque su médico se lo había recetado para la migraña.

Justin Cheslek, un estudiante de veintidós años, fue al médico porque tenía problemas para dormir y éste le recetó somníferos.<sup>10</sup> Unos días después volvió para quejarse de que las pastillas le hacían sentir aturdido y «deprimido». El médico decidió darle Paxil, y Justin le contó a su madre que desde que lo tomaba se encontraba muy mal, furioso, alterado e incapaz de estarse quieto o concentrarse. Dos semanas después, el médico le cambió el tratamiento por otro ISRS, Effexor (venlafaxina), que le provocó convulsiones tras tomarse sólo un comprimido. Justin seguía sintiéndose «muy, muy mal», y pasadas tres semanas desde que empezara a tomar Paxil, se ahorcó. Justin no tenía antecedentes de depresión, y si no hubiera empleado la palabra «deprimido» al hablar con su médico, éste no le hubiera recetado los ISRS. Sólo tenía dificultades para conciliar el sueño. Unos días antes de morir, Justin dijo que tenía unas ganas terribles de liberarse de la piel, un síntoma típico de la acatisia y que puede llevar al suicidio.

En noviembre de 2010 Brennan, de dieciocho años, hijo de Nancy y Shaun McCartney, fue a ver a su médico de cabecera por un fuerte resfriado." El chico, que era muy extrovertido, le dijo que se sentía triste por haber roto con la chica con la que llevaba saliendo tres meses. Al abandonar la consulta llevaba una receta para un antibiótico y una caja de muestra de Cipralex en el bolsillo. A Nancy le preocupó, porque Brennan no había estado nunca deprimido, pero el chico le aseguró que el médico le había prometido que aquello daría resultado. Cuatro días después Brennan salió de casa con aspecto alterado, y ya nunca volvió. Al día siguiente lo encontraron muerto. Se había ahorcado en la zona de juegos de un parque. Nancy se propuso alertar a la sociedad canadiense sobre los peligros del Cipralex y presentó una notificación de reacciones adversas. Pero poco después se dio cuenta de que había escrito mal una de las palabras, así que pidió al departamento de vigilancia que se lo devolvieran para corregirlo. También les pidió que le entregaran una copia actualizada, pero le dijeron que para ello debía rellenar una solicitud de acceso a la información. Siete meses más tarde, cualquier persona que buscara la palabra Cipralex en la base de datos MedEffect podía encontrar 317 informes, entre los que se incluían cinco casos de suicidio, doce de intento de suicidio y numerosas referencias a tendencias suicidas. Pero el informe de Nancy no estaba entre ellos. Cuando los periodistas que escribían sobre este trágico incidente se pusieron en contacto con Health Cañada para preguntarles el motivo de que el informe de Nancy no apareciera, su portavoz les respondió varias semanas más tarde que la entrada sí estaba incluida en la base de datos, y les adjuntó una imagen de pantalla para demostrarlo. Sin embargo, por más que los periodistas siguieron realizando la búsqueda en la base de datos, fueron incapaces de

dar con el informe. Esto es humillante. Ni siquiera se pueden rastrear los casos de suicidio que han sido notificados a las autoridades competentes.

He aquí un ejemplo de que la publicidad de fármacos con receta directamente al público, algo completamente legal en Estados Unidos, puede acabar con la vida de personas sanas que ni siquiera necesitan tomarlos:<sup>11</sup>

Hace diez años Caitlin, mi incontrolable hija adolescente, volvió de sus vacaciones en casa de unos familiares en Estados Unidos, país en el que los fármacos con receta se publicitan en todas partes. Un día vio un anuncio de un antidepresivo llamado Prozac y quiso probarlo. Fue a ver a nuestro médico de cabecera y tardó sólo ocho minutos en conseguir la receta. Su estado de ánimo empeoró hasta cotas sin precedentes, y empezó a tener tics nerviosos y pesadillas, así como a autolesionarse. Al cabo de sesenta y tres días, se ahorcó.

#### OCULTACIÓN DE SUICIDIOS Y DE INTENTOS DE SUICIDIO EN LOS ENSAYOS CLÍNICOS

Quiero hablar ahora de cuáles son los riesgos reales de los ISRS en lo referente a los suicidios y las tendencias suicidas. Lo que es evidente es que son mucho mayores de lo que nos dicen las farmacéuticas. David Healy realizó un estudio con veinte voluntarios sanos (sin antecedentes de depresión u otros trastornos mentales), y cuál fue su sorpresa al descubrir que dos de ellos desarrollaron tendencias suicidas después de tomar sertralina.<sup>13</sup> Uno de ellos había salido de casa para tirarse bajo un tren o un autobús cuando una llamada al móvil le salvó la vida. Ambos voluntarios siguieron sufriendo trastornos durante varios meses después, hasta el punto de cuestionarse si alguna vez lograrían recuperar su estabilidad emocional. Los ensayos de Pfizer realizados con voluntarios sanos han concluido con efectos igual de perniciosos, pero la mayoría de estos datos han sido ocultados.<sup>13</sup>

Los revisores de la FDA y los investigadores independientes han descubierto que las grandes farmacéuticas llevan mucho tiempo ocultando los casos de pacientes que han pensado en quitarse la vida o que lo han hecho y clasificándolos simplemente como «propensión emocional».<sup>13,15</sup> No obstante, los altos cargos de la FDA han mantenido siempre en secreto esta información. Cuando el director de seguridad Andrew Mosholder llegó a la conclusión de que los ISRS provocan un aumento de los casos de tendencias suicidas en los adolescentes, la pro

La agencia trató de convencerle de que no presentara sus resultados en una reunión del comité asesor y le instó a eliminar su informe. Pero cuando el informe fue filtrado, la reacción de la FDA fue empezar una investigación penal.<sup>16,17</sup>

Aun así, no fue éste su único problema. En los datos entregados a la FDA entre finales de los ochenta y principios de los noventa, Glaxo incluyó en el grupo placebo los casos de intento de suicidio del período de reposo farmacológico antes de que los participantes fueran separados aleatoriamente, pero no hizo lo mismo en los del grupo de la paroxetina. Joseph Glenmullen, un psiquiatra de Harvard que estudió los artículos publicados por los abogados, declaró entonces que resulta imposible que Glaxo interpretara mal los datos. Martin Brecher, el científico de la FDA encargado de revisar los datos de seguridad de la paroxetina, afirmó que el uso de los datos del período de reposo era inaceptable desde una perspectiva científica.<sup>18</sup> Por supuesto que lo era. En mi opinión, estamos claramente ante un caso de fraude.

Healy escribió en 2002 que,<sup>19</sup> según los datos que pudo obtener de la FDA, en el ensayo de la sertralina se dieron entre tres y cinco casos de intentos de suicidio en el grupo placebo,<sup>20</sup> y que durante la fase de reposo del ensayo de la paroxetina hubo también dos casos de suicidio y entre tres y seis intentos de suicidio también en el grupo placebo.<sup>20</sup> Ni Pfizer ni Glaxo negaron las conclusiones de Healy.<sup>21,22</sup> Aunque eso sí, la respuesta de Glaxo resulta una prueba evidente de que sus mentiras no tienen ni pies ni cabeza:<sup>22</sup>

El análisis del fármaco y el placebo que describe el doctor Healy no sólo carece absolutamente de validez, sino que es también científicamente engañoso. Los trastornos depresivos graves son una enfermedad muy peligrosa que está asociada a una morbilidad importante, así como a la mortalidad, a las tendencias suicidas, a las tentativas de suicidio y al suicidio. Cualquier conclusión injustificada sobre los tratamientos con antidepresivos (incluyendo la paroxetina) y sus riesgos no hace ningún bien a los pacientes ni a los médicos.

Según su razonamiento ¿deberíamos confiar en aquellos que deliberadamente ocultan que su fármaco provoca tendencias suicidas y que eliminan los ensayos que no prueban su efecto para ganar miles de millones con sus fraudes; aquellos que sólo deben rendir cuentas ante sus accionistas; aquellos que a pesar de todo siguen haciéndonos creer que su prioridad es el bienestar de cada uno de nosotros? ¿No sería mejor confiar en médicos como el doctor Healy, cuyo trabajo es cuidar de sus pacientes?

Por lo menos tres farmacéuticas (Glaxo, Pfizer y Lilly) incluyeron en sus ensayos los casos de suicidio o intento de suicidio en el grupo placebo, a pesar de que no ocurrieron mientras los participantes fueron aleatorizados con placebo.<sup>13,19,23,25</sup> Y eso tiene una explicación: lo cierto es que este tipo de omisiones pueden tener un papel crucial para defenderse en caso de llegar a los tribunales. Por ejemplo, un participante del grupo de la paroxetina asesinó a su mujer, a su hija y a su nieta y después se suicidó, pero en su defensa Glaxo alegó que sus ensayos no mostraban un aumento del riesgo a suicidarse en los participantes que tomaban el fármaco.<sup>26</sup>

Esta mala praxis científica generalizada ha dañado seriamente nuestra percepción de los beneficios y los daños de los ISRS. A modo de ejemplo, una revisión sistemática realizada en 2004 probó que, cuando se incluían los ensayos no publicados, el perfil favorable de riesgo-beneficio de varios ISRS pasaba a ser desfavorable.<sup>27</sup> Ese mismo año, otro investigador utilizó los informes completos de los ensayos de Glaxo disponibles en internet (gracias a la decisión de un juez) y descubrió que la paroxetina aumentaba exponencialmente las tendencias suicidas, con una razón de posibilidades de 2,77 (intervalo de confianza del 95%, 1,03 a 7,41).<sup>14</sup> Dicho investigador tomó como muestra tres ensayos, entre los cuales se encontraba el ensayo 377 que no había sido publicado y que no indicaba que la paroxetina fuera mejor que el placebo (Glaxo afirmaba, en un documento interno, que «no tenemos pensado publicar los datos del ensayo 377» ).<sup>28</sup> También tomó como muestra el infame ensayo 329. En su metaanálisis describía el caso de un niño de sólo once años que amenazó con autolesionarse y que fue hospitalizado, que fue calificado como un caso de depresión exacerbada, y otro caso de un chico de catorce años que se autolesionó y que afirmaba sentirse tremendamente desesperado y haber pensado en suicidarse y que también fue hospitalizado con el supuesto de un caso de agresión.

La idea de que los ISRS sólo aumentan el riesgo de comportamientos suicidas en los menores de 25 años está muy extendida, y sin embargo no es cierto. En 2006, la FDA realizó un análisis de 372 ensayos de ISRS controlados con placebo y otros fármacos similares que sumaban un total de 100.000 participantes y descubrió que el fármaco provocaba un aumento de comportamientos suicidas en los participantes menores de 40 años, y que para los participantes mayores de 40 el riesgo se reducía (véase anexo 13 ).<sup>29</sup> No obstante, la situación es mucho peor, y voy a explicar por qué. Uno de los grandes fallos del estudio de la FDA es que ésta solicitó a las farmacéuticas que decidieran cuáles eran

los casos relativos a suicidios que podían estar relacionados con episodios adversos, sin que la agencia verificara después si los datos eran correctos o si se habían omitido casos. Ya sabemos que las farmacéuticas han mentido de manera descarada cada vez que han publicado información referente a los suicidios. Entonces ¿qué hizo creer a la FDA que en esta ocasión no iban a hacer lo mismo? ¿Por qué no analizaron los datos que les enviaron? Además, sólo se incluyeron los casos de episodios adversos que tuvieron lugar hasta un día después de dejar el tratamiento, a pesar de que cuando un enfermo deja de tomar ISRS el riesgo de suicidio sigue aumentando durante una o varias semanas. Por lo tanto, la pauta para seleccionar los casos también infravaloró los daños que provocan los ISRS.

Existen otros datos que prueban que el análisis de la FDA no es fiable. Un memorando de Lilly, fechado en 1984, explicaba que la Agencia Alemana del Medicamento describía dos casos de suicidio y dieciséis de intento de suicidio entre los 1.427 pacientes de los ensayos clínicos que tomaban fluoxetina, a pesar de que los pacientes con riesgo de suicidio fueron excluidos de los ensayos.<sup>30</sup> Otro memorando de la sucursal alemana de Lilly contenía nueve casos de suicidios en un total de 6.993 pacientes del grupo de fluoxetina que participaron en otro ensayo.<sup>31</sup> Por otro lado, sólo figuraban un total de cinco casos de suicidio en el análisis realizado por la FDA a más de 52.960 pacientes que tomaban ISRS o, lo que es lo mismo, uno por cada 10.000. Esta cifra es increíblemente baja, y más si la comparamos con la media de los informes de Lilly, que era de trece por cada 10.000 pacientes.

Faltan muchos casos de suicidio en el análisis de la FDA. En un metaanálisis realizado en 1995 se encontraron cinco casos de suicidio en el grupo de la paroxetina, que tenía 2.963 participantes:<sup>32</sup> es decir, una media de 17 por cada 10.000. Además, hay que decir que este mismo metaanálisis informó erróneamente de dos casos de suicidio en el grupo placebo, ya que habían ocurrido en el período de reposo farmacológico. La Agencia Reguladora de Fármacos Británica fue mucho más precavida que la FDA y no buscó únicamente términos relativos al suicidio en los documentos, sino que leyó también cada uno de los informes y explicaciones de los casos.<sup>33</sup> Y, efectivamente, en ellos se decía que la paroxetina era peligrosa en adultos que presentaban trastornos depresivos graves. La cifra de intentos de suicidio se elevaba a once en el grupo de la paroxetina (con un total de 3.455 pacientes) frente a sólo uno en el grupo placebo (con 1.978 pacientes), lo que representa una diferencia de  $p = 0,058$ . Aun así, me pregunto por qué no se informó de ningún suicidio, ya que lo lógico era que existieran unos seis casos en el grupo de la paroxetina.

Un metaanálisis realizado en 2005 y que se basaba en los datos del informe de la Agencia Reguladora de Medicamentos Británica encontró nueve casos de suicidio de un total de 23.804 pacientes,<sup>34</sup> lo que supone una media de 4 por cada 10.000. Esta cifra es muy baja, y se ha demostrado que las farmacéuticas suelen informar a la baja sobre el riesgo de suicidios.<sup>35</sup> También se dan otras peculiaridades: los investigadores descubrieron que se informa de muchos menos casos de autolesiones no mortales y de suicidios si se compara con los suicidios notificados.

Otro metaanálisis realizado en 2005 sobre los ensayos publicados (que supone un total de 87.650 pacientes de todas las edades) que fueron realizados por investigadores independientes dio como resultado que había el doble de intentos de suicidio en el grupo del fármaco que en el del placebo.<sup>36</sup> Y aun así, los investigadores encontraron que faltaban muchos casos de suicidio. Cuando se preguntó a los responsables, algunos de ellos reconocieron que en ocasiones no habían notificado ciertos casos de intentos de suicidio, y otros respondieron que ni siquiera los buscaron en sus ensayos. Hubo otros problemas relacionados con el diseño de los ensayos que forzosamente provocaron una disminución de las notificaciones de intentos de suicidio, como por ejemplo los que ocurrieron poco después de que finalizara el tratamiento activo y que podrían deberse al fármaco, y que sin embargo no fueron contabilizados.

Resulta apabullantemente claro que los suicidios, las tendencias suicidas y la violencia provocados por los ISRS están terriblemente infravalorados,<sup>37</sup> y también conocemos los motivos de que esto sea así. El primer motivo, el fraude descarado. El segundo, el hecho de que muchos casos de suicidio se hayan clasificado de manera errónea. El tercero, que la industria farmacéutica ha hecho lo posible para sesgar los resultados de sus ensayos gracias a que seleccionaron participantes con un riesgo muy bajo de cometer suicidio. El cuarto, que las farmacéuticas instan a los investigadores a usar benzodiazepinas en los ensayos clínicos, lo que suaviza algunas de las reacciones violentas. El quinto, que algunos ensayos tienen períodos de rodaje con el fármaco activo, y los pacientes intolerantes a dicho fármaco no son aleatorizados, algo que roza la mala praxis, ya que minimiza de manera artificial los casos de tendencias suicidas. El sexto, y quizás el peor de los sesgos, es que los hechos que tienen lugar poco después de finalizar el tratamiento activo (si por ejemplo los participantes se encuentran muy mal) podrían ser casos suicidas provocados por el fármaco pero que a menudo no se registran como tales. Y el séptimo, el hecho de que muchos de los ensayos se guardan con llave en los archivos de las farmacéuticas, y éstos son siempre los que ofrecen resultados no tan positivos.

Teniendo en cuenta todo lo que he descrito hasta ahora y en anteriores capítulos (como las mujeres de mediana edad que toman duloxetina para la incontinencia urinaria, que tienen una tasa de intentos de suicidio dos veces mayor que la de otras mujeres de edad similar), mis conclusiones son evidentes:

Los ISRS muy probablemente provocan un aumento del riesgo de suicidio en pacientes de todas las edades. Es decir: estos fármacos son enormemente perjudiciales.

#### LUNDBECK Y SU PERPETUA RENOVACIÓN DE CITALOPRAM

Lundbeck empezó a comercializar el citalopram (Cipramil o Celexa) en 1989. Rápidamente se convirtió en uno de los ISRS más vendidos y era la fuente principal de ingresos de la farmacéutica. Una situación peligrosa, aunque afortunadamente Lundbeck jugó bien sus cartas. El citalopram es un estereoisómero que consta de dos partes que actúan como espejo entre ellas, pero que sólo una de ellas es activa.

Lundbeck patentó la mitad activa antes de que caducara la antigua patente y decidió bautizar el nuevo fármaco de imitación con el nombre de escitalopram (Cipralex o Lexapro), que salió al mercado en 2002. Cuando la patente del citalopram caducó, empezaron a aparecer medicamentos genéricos a precios mucho más bajos, y sin embargo el precio del Cipralex siguió siendo tan alto como siempre. En una ocasión consulté los precios de venta en Dinamarca y descubrí que el Cipralex era diecinueve veces más caro que el Cipramil. Esta diferencia de precios abismal debería haber provocado que los médicos dejaran de recetar el Cipralex, pero la situación era completamente la contraria: las ventas del Cipralex eran seis veces superiores, en términos económicos, que las del citalopram, tanto en hospitales como en centros de atención primaria. Según mis cálculos, si se hubiera recetado a todos los pacientes la versión más económica del citalopram en lugar del Cipralex, o incluso de otros ISRS, esto hubiera supuesto para los bolsillos de los contribuyentes daneses un ahorro de cerca de 30 millones de euros anuales, lo que equivale al 87% del total del dinero desembolsado en ISRS.

¿Cómo es posible que los médicos tengan tan poco respeto por el gasto público, si al fin y al cabo es dinero que abonamos cada uno de nosotros año tras año? La mezcla de grandes cantidades de dinero e investigaciones publicitadas a bombo y platillo parece que sigue siendo tan efectiva como siempre. Un psiquiatra describió con detalle que en el momento en que Lundbeck sacó el Cipralex al mercado en 2002, la mayoría de los psiquiatras daneses —según sus palabras «la mayoría»,

aunque Dinamarca cuenta con más de 1.000 psiquiatras registrados—recibieron una invitación para asistir a un encuentro en París. Al parecer fue ciertamente un encuentro placentero, «con ponentes de alto caché» (todos sacados de la lista de especialistas afines a Lundbeck, por supuesto), hoteles de cinco estrellas y restaurantes de lujo. Vaya, un auténtico viaje de corrupción. Pero ¿para influir en sus criterios? ¡No, hombre, no! Al fin y al cabo, es imposible influir en los médicos, ¿verdad?<sup>38</sup>

Cuando estaba a punto de caducar la patente del Cipramil, Jack M. Gorman publicó un artículo en un suplemento especial del *CNS Spectrum*, una revista sobre neuropsiquiatría de la cual es director,<sup>39</sup> en el que concluía que el escitalopram puede tener un inicio de acción y un efecto general superior al del citalopram.<sup>40</sup> Gorman trabajaba como asesor para Foster, la empresa que comercializaba ambos fármacos en América del Norte, y que a su vez pagó dinero a Medworks Media, la empresa que publicaba *CNS Spectrum*, para que saliera el artículo. Un auténtico embrollo. Al mismo tiempo, el boletín farmacéutico independiente *Medical Letter* también realizó un análisis de ambos fármacos, aunque sus conclusiones fueron distintas: no se encontraron diferencias entre ellos.<sup>41</sup>

En una de las ocasiones en que fui invitado para dar una charla a los psiquiatras daneses, entablé conversación con la mujer que se sentaba a mi lado durante la comida y no pude evitar expresar mis dudas acerca de que un producto pudiera ser mejor que otro si ambos eran básicamente idénticos. Casualmente, estaba hablando con una química que trabajaba para Lundbeck. Como es lógico, no estuvo de acuerdo. Prometí mandarme una copia del artículo de Gorman. Cuando lo leí, vi que en la segunda página se decía: «Este artículo ha sido posible gracias a una beca educativa sin reservas de Forest Pharmaceuticals, Inc.». Y yo que pensaba que nunca aceptaría una «una beca educativa sin reservas» de una farmacéutica, ni siquiera por medio de una copia impresa... Los tres autores del artículo trabajaban para Forest; Gorman como asesor, y los otros dos como empleados directos. El artículo consistía en un metaanálisis de los tres ensayos que comparaban ambos fármacos con placebo.

Pero seamos serios: ¿qué puedo sacar de bueno de un artículo que aparece en un suplemento de una revista cuyo director cobra dinero de la propia farmacéutica? Pues para evitar decepciones, nada. No podemos confiar en la industria farmacéutica. Si un artículo aparece publicado de la manera en que ha sido publicado éste, desengañémonos: no es un artículo, es un simple anuncio publicitario. Los ensayos pueden ser manipulados de las formas más diversas, y en este caso era de vital

importancia la manera en que los estadísticos trataran los valores perdidos,<sup>42</sup> en concreto los casos de pacientes<sup>42</sup> que abandonaron el tratamiento. Por si la cosa no fuera ya suficientemente complicada de por sí, cabe añadir que Lundbeck estaba en una situación desesperada. Por lo tanto, rehúso a crearme nada hasta que tenga acceso a los datos brutos y pueda analizarlos personalmente.

Pero lo cierto es que ni siquiera hace falta ir tan lejos: lo que publicó Forest fue que existía una mínima diferencia entre los dos fármacos y el placebo (véase anexo 14). Tras ocho semanas de tratamiento, la diferencia entre ambos fármacos era de 1 en una escala de 0 a 60, mientras que la diferencia entre los dos fármacos activos y el placebo era de 3. Evidentemente, una diferencia de 1 en una escala de 60 puntos no tiene importancia alguna para los pacientes. Además, tal como ya he explicado en el capítulo 4, el proceso de desenmascarar el tratamiento antes de encontrar una diferencia de 3 entre los fármacos y el placebo es mínima, incluso si los fármacos no tienen ningún efecto en la depresión. Por eso he dicho que no existe razón alguna de peso para tomar un fármaco que cuesta diecinueve veces más que otro exactamente igual.

La responsabilidad oficial del Instituto Danés para el Tratamiento Farmacológico Razonable, financiado por el Gobierno, es la de ofrecer a los médicos información sobre los fármacos fundamentada en pruebas basadas en la evidencia. En 2002, este instituto revisó la documentación clínica del escitalopram, el fármaco de imitación de Lundbeck, e informó a los médicos de que no presentaba ventajas destacables con respecto al fármaco que existía hasta entonces y que contenía la misma sustancia activa.<sup>43</sup> Lundbeck mostró su notorio enfado en los medios de comunicación daneses, y afirmó que no era competencia del instituto redactar advertencias que pudieran afectar a la competencia internacional y perjudicar las exportaciones de Dinamarca.<sup>44</sup>

A pesar de que sí era competencia del instituto redactar recomendaciones sobre los nuevos fármacos, sea cual sea el efecto que esto tenga en las exportaciones, el propio ministro de Sanidad danés les reprendió por sus declaraciones, y por razones evidentes no quiso responder a ninguna de las preguntas de los periodistas. La industria farmacéutica danesa lleva años intentado, sin éxito, obtener el apoyo de los políticos para cerrar el instituto, porque consideran que es un incordio y que hace que las ventas de los fármacos más caros se reduzcan.

Al parecer, nuestro aclamado instituto sólo tiene potestad para decir la verdad acerca de fármacos importados, pero no de los que Dinamarca exporta. Una postura insostenible que demuestra que los principios sólo son válidos si no tienen un coste demasiado elevado.

Dos años más tarde, el instituto afirmó que el escitalopram era mejor

que el citalopram, y que debería usarse si el efecto del citalopram no había sido el esperado.<sup>45</sup> Estoy seguro de que el instituto se las vio y deseó para expresarse de manera políticamente correcta.<sup>46</sup> La información que hicieron llegar a los médicos decía que debían escoger el ISRS más barato debido a que no había diferencias significativas entre ambos fármacos. Y acerca del escitalopram, dijeron que «existen dos estudios que demuestran que el efecto del escitalopram se produce más rápidamente que el de la venlafaxina y el citalopram, pero el efecto máximo es el mismo», y añadieron que «sólo hay un estudio en que, mediante un análisis de subgrupo, se pueda alegar que el escitalopram es ligeramente mejor a la venlafaxina y el citalopram para los pacientes con depresión grave».

No pude contener la risa cuando vi quiénes apoyaban estas declaraciones. Como siempre digo, no hay nada más agradecido que el papel, ya que escribas lo que escribas nunca protesta. Uno de los autores era Stuart Montgomery, que mantuvo en secreto que trabajaba para Pfizer con el fin de lograr que se aprobara la sertralina a la vez que formaba parte de la Agencia Británica del Medicamento, la responsable de decidir si un fármaco se aprueba o no (véase el capítulo 10). Y volví a reírme cuando vi en televisión la entrevista a una de las empleadas del instituto: el entrevistador la avasalló a preguntas para que respondiera si se ocurría una situación en la que la rapidez de actuación del fármaco supusiera alguna ventaja. Ella respondió que sí, y, apurada, puso el ejemplo de un enfermo que estuviera a punto de saltar desde una ventana. Sin comentarios. Aunque supongo que esto le sirvió de lección para aprender cómo lidiar con periodistas. Pero las noticias no están para bromas, y menos aun cuando de lo que estamos hablando es de personas enfermas. La ironía era múltiple, pues nunca se ha demostrado que los ISRS provoquen una disminución del riesgo de suicidio. De hecho, al parecer lo que hacen es aumentar ese riesgo (véase antes).

Las cuatro revisiones independientes que se realizaron según los datos de la FDA, el grupo asesor estadounidense Micromedex, el Consejo Médico de Estocolmo y el Instituto Danés concluyeron que el escitalopram no ofrece ningún beneficio significativo con respecto a su predecesor.<sup>47</sup> La revisión Cochrane sobre el escitalopram afirma que es mejor que el citalopram, pero advierte de que los resultados pueden no ser del todo fiables a causa del posible sesgo ejercido por Lundbeck.<sup>48</sup> De hecho, los ensayos fueron llevados a cabo por esta farmacéutica, y existen muchos ensayos sobre los antidepresivos con resultados negativos que nunca han visto la luz. Cabe mencionar, además, que la notificación de los resultados de los estudios incluidos a menudo es muy poco clara o resulta incompleta. Los análisis realizados por personas desinteresadas

que pudieron acceder a los datos, como por ejemplo los científicos de las agencias del medicamento, han descubierto en repetidas ocasiones que no existen diferencias relevantes en los beneficios y los daños de distintos ISRS; sin embargo, los datos publicados pueden resultar extremadamente engañosos.<sup>29,41,49</sup> Las revisiones completas realizadas por otros investigadores tampoco han encontrado ninguna diferencia destacable.<sup>50</sup>

Lundbeck incumplió, en 2003, cinco puntos del código de comportamiento del sector debido a sus campañas publicitarias,<sup>51</sup> y el más grave de ellos fue afirmar que «el Cipralex es significativamente más eficaz que el Cipramil para el tratamiento de la depresión». En la publicidad para el escitalopram, Lundbeck también atribuía supuestos efectos adversos al citalopram que no aparecían en los prospectos de ese fármaco. Es como ese dicho que afirma que es increíble la rapidez con que un fármaco bueno pasa a ser malo cuando otro más caro sale al mercado. La campaña publicitaria en el Reino Unido fue apabullante y muy exitosa, ya que el escitalopram ganó una gran cuota de mercado en muy poco tiempo.

El director ejecutivo de Lundbeck, Erik Sprunk-Jansen, se retiró en 2003 y fundó una empresa que vendía hierbas medicinales. Entre sus productos destacaba el Masculine, cuyo eslogan era «*Spices up your love Ufe*» [Adereza tu vida amorosa] y que supuestamente proporcionaba un extra de energía que aumentaba el deseo y la circulación sanguínea.<sup>52</sup> Vaya, la típica palabrería de la medicina alternativa. Por lo visto, no importa qué producto venda el *camello*, lo importante es tener algo que vender.

En 2011, solicitamos a Lundbeck los ensayos no publicados acerca de sus antidepresivos, ya que los necesitábamos para realizar una investigación sobre el suicidio. Su respuesta fue que, por una cuestión de principios, Lundbeck no facilitaba documentación que había sido presentada para obtener la autorización comercial. En una entrevista realizada ese mismo año, el nuevo director ejecutivo de la farmacéutica, Ulf Wiinberg, negó rotundamente que el aumento de los suicidios entre los niños y adolescentes que tomaban las «píldoras de la felicidad» supusieran un aumento del riesgo de suicidio,<sup>53</sup> y afirmó además que el tratamiento de la depresión en menores en realidad *disminuye* el riesgo de suicidios. ¿Qué es lo que ocurre entonces? ¿A quién debemos creer si en los prospectos de los antidepresivos pone lo contrario? ¿Cómo es posible que los médicos se crean todo lo que les dicen las farmacéuticas? La situación en Estados Unidos resulta también muy interesante. En 2001, Forest (la farmacéutica socia de Lundbeck en ese país) llevó a cabo un ensayo para analizar los efectos del citalopram (Celexa) en el trastorno de compra compulsiva (como lo oyen), y el programa *Good Morning*

America explicó a la audiencia que ese nuevo trastorno podía afectar hasta a veinte millones de estadounidenses, el 90% de los cuales eran mujeres.<sup>54</sup> Gorman fue invitado al programa en calidad de experto, y afirmó que el 80% de los compradores compulsivos sentían un impulso menor a comprar compulsivamente desde que tomaban Celexa. Fue tal el revuelo y la popularidad de ese fármaco, que la APA se vio obligada a declarar que no tenía intención alguna de añadir ese trastorno al DSM.

El Departamento de Justicia de Estados Unidos anunció, en 2010, que Forest se había declarado culpable de los delitos de obstrucción a la justicia y de promoción ilegal del citalopram (Celexa) y escitalopram (Lexapro) para su uso en niños y adolescentes con depresión.<sup>55</sup> Forest llegó a un acuerdo por el que tuvo que pagar más de 313 millones de dólares en concepto de responsabilidad civil y penal por esos delitos, además de tener que enfrentarse a varias demandas presentadas por las familias de los menores que, debido a esos fármacos, se suicidaron o intentaron suicidarse.<sup>56</sup> También se acusó a la farmacéutica de realizar ensayos promocionales en los que el objetivo primordial era aumentar el uso de esos fármacos. A raíz de eso, dos denunciantes recibieron cerca de catorce millones de dólares y Forest tuvo que firmar un Acuerdo de Integridad Corporativa.<sup>55,57</sup> Sólo seis años antes, uno de sus directivos declaró ante el Congreso estadounidense que su farmacéutica actuaba siempre dentro de la legalidad y que nunca había promocionado el uso de Celexa y Lexapro en menores. Justo lo contrario de lo que realmente hacían.<sup>58</sup>

El Gobierno estadounidense hizo referencia al hecho de que Forest promocionara en 2004 los resultados positivos de un ensayo doble ciego controlado con placebo sobre los efectos del Celexa en los adolescentes mientras, al mismo tiempo, se negaba a hacer ningún comentario sobre otro estudio muy similar realizado por Lundbeck; este estudio, que se desarrolló en Europa y que acabó en 2002, también analizaba los efectos del Celexa en los adolescentes, y curiosamente sólo aparecía citado en una tabla incluida en un libro publicado en 2003. Lo cierto es que los directivos de Forest ocultaron los resultados de ese estudio tanto a sus empleados como a los investigadores externos durante tres años, hasta que el *New York Times* le dedicó un artículo y no pudieron guardar el secreto durante más tiempo. Entonces Forest reconoció la existencia de ese ensayo y otro anterior, cuyos resultados no demostraban que el Lexapro presentara beneficio alguno para los casos de depresión en menores.<sup>55,57</sup>

La excusa oficial de Forest por ocultar estos ensayos durante tanto tiempo fue que «no había en ellos ninguna referencia digna de ser analizada por los autores».<sup>59</sup> No obstante, los fabricantes de

medicamentos a menudo no tienen reparos en hacer públicos los resultados positivos de sus ensayos sin esperar a la publicación de sus resultados; éste es el caso del comunicado de prensa que Forest hizo público en 2001, donde se subrayaban los magníficos resultados de un estudio sobre el Celexa realizado poco antes.

El comité asesor de Forest contaba con 19.000 miembros,<sup>58</sup> y la empresa no se cortaba a la hora de untar a los médicos y al resto de personal sanitario para que recetaran Celexa y Lexapro, a los que supuestamente distribuía grandes pagos en efectivo maquillados como becas de investigación, pagos por servicios de asesoramiento, cenas caras o lujosas actividades lúdicas. En una ocasión, Forest pagó 5.000 dólares a cinco médicos para que cenaran en uno de los restaurantes más exclusivos de Manhattan con la excusa de que se trataba de asesores de la empresa. Sin embargo, al parecer no realizaron ninguna tarea de asesoramiento, ni siquiera durante esta cena.<sup>54</sup> Los investigadores descubrieron, más adelante, que las cantidades de dinero que ofrecía Forest a los médicos eran de las más elevadas, superadas sólo por las ofrecidas por Eli Lilly, Pfizer, Novartis y Merck, todas ellas con unos beneficios anuales entre cinco y diez veces superiores a los de Forest.<sup>60</sup> ¿Cuál fue la reacción de Lundbeck ante esta situación? «Sabemos que Forest es una empresa decente y responsable éticamente, por lo que estamos seguros de que se trata de un caso aislado».<sup>56</sup> Por chocante que resulte esta declaración, puede que tenga algo que ver el hecho de que la venta de Lexapro supusiera unos ingresos de 2.300 millones de dólares sólo en 2008.<sup>57</sup> En cualquier caso, ya podemos imaginarnos lo que significa para ellos «ser una empresa decente y responsable éticamente», ¿verdad? En 2009, el Senado de Estados Unidos publicó los documentos que había solicitado a Forest:<sup>61</sup> en ellos Forest se compromete a declarar que Lexapro es más eficaz y ofrece una mayor tolerancia que el resto de ISRS, algo completamente falso.

Otro de los tópicos que se repiten incesantemente en esos documentos es el de que el mercado de los antidepresivos es el más detallado de la industria farmacéutica y que las ventas se corresponden con sus esfuerzos publicitarios. Forest se compromete a redactar artículos (de escritores fantasma) para los principales «líderes de opinión» con el

fin de «hacer llegar a todo el mundo los mensajes sobre el Lexapro» y a contratar a esos líderes en simposios financiados por la farmacéutica, así como a publicar estos artículos en los suplementos de las revistas especializadas para «conseguir que los datos y mensajes relevantes sobre el Lexapro lleguen a la audiencia clave».

Para ello, Forest pensó que el mejor método para informar mensualmente a esos líderes de opinión, así como a sus asesores e investigadores, era contratarlos como asesores de la empresa para conocer sus ideas y recomendaciones a fin de dar con las mejores «estrategias y tácticas de formación y promoción» del fármaco. Así que Forest decidió formar a cerca de dos mil médicos y demás personal sanitario para «actuar como expertos en el Programa de Ponentes del Lexapro». Todos ellos estaban obligados a utilizar en sus charlas las diapositivas preparadas por la propia farmacéutica.

Los documentos publicados por el Senado incluían también detalles sobre un programa muy extenso de ensayos de fase IV (ensayos promocionales, al parecer), y se explicaba que las becas de investigación serían para cubrir los gastos de «los estudios de fase IV de los líderes de opinión sobre el Lexapro». Los resultados de todos esos ensayos parecían haber sido determinados antes de empezar los ensayos, tal como indican las frases clave relativas a cada uno de ellos:

- El escitalopram presenta el potencial más bajo de interacción entre fármacos.
- El escitalopram ofrece un perfil posológico excelente.
- El escitalopram ejemplifica la nueva generación de ISRS, más selectiva y potente que las anteriores.
- El escitalopram es el tratamiento de primera línea más efectivo para la depresión.
- El escitalopram proporciona un perfil favorable de efectos secundarios.
- El escitalopram ofrece un perfil mejorado en lo referente a efectos secundarios, interacción farmacológica y toxicidad como resultado de la eliminación de la porción inactiva, el enantiómero R.
- El escitalopram es una versión mejorada del citalopram en cuanto al efecto antidepressivo y a la tolerancia farmacológica.

Forest otorgaba «becas ilimitadas» a distintas asociaciones profesionales, como la American Psychiatric Association, para que desarrollaran directrices «de actuación razonable». ¿Qué significa eso? Básicamente «aumentar el porcentaje de pacientes que se someten a un tratamiento de larga duración». Forest se convirtió en uno de los patrocinadores del American College of Physicians «con el objetivo de

ofrecer oportunidades de marketing adicionales» a la vez que la propia asociación empezaba a crear unas directrices «de actuación razonable».

Qué asco. La corrupción absoluta de la medicina académica causa un daño tremendo a los pacientes que no pueden dejar de tomar un medicamento una vez se les recomienda empezar «un tratamiento a largo plazo». Vaya, justo lo que se espera de una «empresa decente y responsable éticamente»,<sup>56</sup> ¿no creen?

#### FÁRMACOS ANTIPSICÓTICOS

Los antipsicóticos son muy peligrosos, y sólo deberían recetarse si existe una razón de peso; además, es preferible que se tomen durante un breve período de tiempo y en una dosis baja, debido a que pueden provocar daños cerebrales permanentes de gravedad. Como ya he explicado, incluso buena parte de los enfermos de esquizofrenia han de evitar tomarlos, lo que se traduce en resultados a largo plazo mejores tanto a nivel psicológico como económico.<sup>11</sup>

Los antipsicóticos provocan un aumento importante del riesgo de muerte por suicidio, arritmias cardíacas, diabetes y aumento de peso exagerado.<sup>9</sup>

Las farmacéuticas han provocado ya graves daños en todo el mundo al promocionar ilegalmente los antipsicóticos para indicaciones no aprobadas (véase el capítulo 3). Pero no sólo han aumentado los usos no aprobados. Su uso legal también ha aumentado: entre 1993 y 1998, su consumo en menores se multiplicó por ocho, y entre 2005 y 2009 el número de adultos que los tomaban se dobló.<sup>61</sup>

De hecho, la historia de los antipsicóticos es muy parecida a la de los ISRS. Hasta el momento la investigación clínica no ha tenido como objetivo determinar el papel de los nuevos fármacos para los médicos y los pacientes, sino que ha seguido las pautas de las estrategias de marketing, por lo que a pesar de que los ensayos realizados por investigadores independientes y financiados con fondos públicos han demostrado que no son mejores que los fármacos ya existentes, la sociedad ha acabado por creer lo contrario (véase el capítulo 9).<sup>63,65</sup> A modo de ejemplo, cabe mencionar un ensayo que analizaba el índice de suspensión del tratamiento en 498 pacientes que habían sufrido un primer episodio de esquizofrenia, y que no encontró ninguna diferencia entre cuatro fármacos nuevos y el haloperidol;<sup>65</sup> lo cierto es que los índices de suspensión del tratamiento constituyen uno de los mejores aspectos para analizar, pues combinan la percepción de los beneficios con los peligros reales del producto. Este ensayo fue financiado por tres

grandes farmacéuticas, aunque hubo un esfuerzo muy grande para mantener bajo control su posible influencia.

El tratamiento con antipsicóticos es el más extendido para las personas con trastorno bipolar (principalmente iatrógeno), causado a menudo por los ISRS y los fármacos para el TDAH, aunque con frecuencia también se prescriben para la depresión cuando los antidepresivos no han dado resultado. Hoy en día es muy habitual leer por doquier anuncios sobre el tratamiento combinado para la depresión (AstraZeneca es una de las que más lo promocionan), e incluso existen preparados que combinan dos fármacos en la misma pastilla: es el caso, por ejemplo, del Symbyax de Lilly, un combinado de Prozac (fluoxetina) y Zyprexa (olanzapina)<sup>48</sup>, dos de los fármacos más peligrosos que existen.

Como ocurre con los ISRS, hay multitud de ensayos fraudulentos que recomiendan los antipsicóticos para casi cualquier dolencia. En 2011, AstraZeneca quiso poner en marcha un ensayo para determinar si la quetiapina era eficaz en la prevención de la psicosis en adolescentes de quince años «con riesgo» de desarrollar este trastorno, pero tuvo que abandonar la idea ante las acusaciones de que se trataba de una práctica poco ética.<sup>66</sup> No existe nada a lo que agarrarse para alegar que la quetiapina evite trastornos psicóticos; de hecho, lo que sí sabemos es que puede causarlos a largo plazo (véase antes);<sup>21</sup> además, es importante recordar que la gran mayoría de personas «con riesgo» de desarrollar psicosis ni siquiera van a hacerlo a lo largo de su vida.

Un metaanálisis de 150 ensayos (y con 21.553 participantes) realizado en 2009 demostró que los psiquiatras llevan dos décadas engañados:<sup>63,67</sup> las farmacéuticas se inventaron términos pegadizos, pero completamente fraudulentos, como «antipsicóticos de segunda generación» o «antipsicóticos atípicos» que no tienen sentido alguno, pues ninguno de ellos aporta nada novedoso. Además, es un error dividirlos en dos grupos por la heterogeneidad presente en todos ellos.

Resulta digno de admiración que, a pesar de que las publicaciones sobre investigación están tan manipuladas, los resultados de un metaanálisis sean capaces de demostrar que los nuevos fármacos no son mejores que los ya existentes. El haloperidol es el comparador más utilizado en estos ensayos, que a menudo están diseñados de manera fraudulenta, utilizando dosis más altas o aumentando las dosis de manera abrupta no sólo del haloperidol, sino de cualquier fármaco antiguo, para lograr que parezca que los nuevos fármacos son igual de eficaces pero con una tolerabilidad mayor.<sup>68</sup> Un estudio de 2.000 ensayos sobre la esquizofrenia demostró que el nivel de las investigaciones en ese campo era pésimo y que no había mejorado a lo largo del tiempo; prueba de ello era que existían 640 instrumentos diferentes para medir los resultados,

369 de los cuales eran meras escalas caseras sin valor o prestigio alguno que se emplearon sólo en una ocasión.<sup>69</sup>

Tal como revelan los memorandos internos de Pfizer, y no creo que a estas alturas sorprenda a nadie, estos fallos son totalmente deliberados.<sup>70</sup>

Si aumentamos las dosis de dotiepinga de 75 a 100 mg, tendremos que hacerlo a partir de una semana de tratamiento, y no de dos como hasta ahora, para lograr que en el grupo de la dotiepinga el índice de abandonos a causa de los efectos secundarios sea mayor. De lo contrario, los pacientes se habrán acostumbrado a ellos.

#### ZYPREXA, OTRO ESPANTOSO FÁRMACO DE ELI LILLY CONVERTIDO EN UN ÉXITO DE VENTAS

Los engaños dieron su fruto, como siempre. Todos queremos que nos receten los medicamentos «más modernos» (sea cuál sea el significado de moderno), y lo cierto es que esta concepción equivocada puede pagarse muy cara, incluso en los casos en que el medicamento «moderno» no es más que una copia disimulada de un medicamento antiguo. La olanzapina es una sustancia que lleva mucho tiempo comercializándose, por lo que su patente estaba a punto de caducar. Lilly, sin embargo, consiguió una nueva patente porque demostró que ésta producía un aumento menor de los niveles de colesterol en los perros que otro fármaco, que curiosamente nunca había sido comercializado.<sup>9</sup> Esto es algo ridículo, y la verdad es que la olanzapina incrementa más los niveles de colesterol que otros muchos fármacos. Es decir, que casi sería mejor que saliera al mercado como un producto elevador de los valores de colesterol, aunque evidentemente de esta forma no se convertiría en uno de los productos más vendidos de la última década, con cerca de millones de dólares anuales.<sup>9</sup>

Una revisión Cochrane realizada en 2005 determinó que el mayor ensayo llevado a cabo con olanzapina había aparecido 142 veces en revistas especializadas y en resúmenes de conferencias:<sup>71</sup> de verdad, exactamente el mismo ensayo 142 veces. Este saturación también incluía actividades delictivas (véase el capítulo 3), por lo que, junto con la campaña de marketing agresiva, Lilly logró que Zyprexa fuera el antipsicótico más usado en todo el mundo, a pesar de no ser ni un ápice mejor que las alternativas más baratas. De hecho, en 2005 Zyprexa fue el fármaco más vendido de Lilly, con cifras en torno a los 4.200 millones de dólares.<sup>72</sup>

El dinero, el marketing y las mentiras se encargaron de que los médicos dejaran de recetar antipsicóticos más baratos. Ya en 2002, en Dinamarca las ventas de Zyprexa eran 54 veces mayores que las del haloperidol, lo que suponía un total de 30 millones de euros anuales, y eso que Dinamarca es un país pequeño. ¿Qué otra explicación se puede ofrecer? Dos años antes, el *BMJ* publicó un metaanálisis cuya conclusión fue que «los nuevos fármacos no presentan ventaja alguna como medicamentos de elección».<sup>73</sup>

La última vez que consulté el precio de Zyprexa era siete veces más caro que el haloperidol. Es un disparate gastar tanto dinero en antipsicóticos, y las asociaciones de enfermos tienen parte de culpa. La única información de la que disponen es la que las farmacéuticas o los psiquiatras les han dado, y ambas partes les dicen exactamente lo mismo, puesto que los psiquiatras normalmente sólo disponen de los datos que las farmacéuticas les proporcionan. No resulta sorprendente, pues, que en 2001 la presidenta de una de las asociaciones de enfermos psiquiátricos tachara de inmorales a los psiquiatras daneses, ya que en su opinión eran demasiado reticentes a recetar nuevos antipsicóticos como Zyprexa o Risperdal (risperidona).<sup>74</sup> Un investigador explicó que los pacientes que tomaban Zyprexa engordaban entre 15 y 25 kg durante los primeros meses de tratamiento; consecuentemente, aumentaba el riesgo de presentar diabetes; y el aumento de los valores de colesterol era otra de las consecuencias más habituales. También mencionó los efectos adversos del Risperdal, y afirmó que la razón principal por la que la presidenta de esa asociación deseaba que se recetaran más esos dos antipsicóticos era porque desconocía los efectos adversos que provocaban. Qué sabías palabras.

En el capítulo 3 ya conté que Lilly acordó pagar más de 1.400 millones de dólares por los cargos de marketing ilegal de diversas indicaciones no aprobadas, incluyendo el alzhéimer, la depresión o la demencia, y cómo promocionó de manera especialmente agresiva el Zyprexa para los menores y los ancianos sin importarles lo más mínimo el importante daño —como fallo cardíaco, neumonía, aumento de peso y diabetes— que provocaban.<sup>75</sup> En 2006 se filtraron unos documentos internos de Lilly que llegaron a manos del *New York Times*; en ellos se demostraba hasta qué punto la farmacéutica había tratado de minimizar los riesgos del fármaco.<sup>72,76</sup> En 1999, el máximo responsable científico de Lilly, Alan Breier, dijo a sus empleados que «el aumento de peso y la posible hiperglucemia es la principal amenaza contra el éxito a largo plazo de esta molécula», pero Lilly decidió no revelar a la sociedad que un estudio de ese mismo año (incluido en los documentos filtrados) había permitido descubrir que los valores de glucemia en los pacientes aumentaba

progresivamente durante tres años.<sup>76</sup> Lilly llegó incluso a iniciar acciones legales contra varios médicos, abogados, periodistas y activistas para evitar que publicaran los documentos incriminatorios filtrados en internet. Y lo logró, ya que poco después desaparecieron del mapa.

En 2007 Lilly seguía empeñada en defender que «numerosos ensayos [...] no han determinado que Zyprexa cause diabetes», olvidando al parecer que tanto Zyprexa como otros medicamentos similares incluyen desde 2003 una advertencia de la FDA en sus prospectos, donde se dice que se han notificado casos de hiperglucemia. Los ensayos realizados por la propia Lilly mostraron que el 30% de los pacientes que tomaban Zyprexa aumentaban al menos 10 kg de peso tras un año de tratamiento, y tanto los psiquiatras como los endocrinos han dicho que hay muchos más pacientes que se convierten en diabéticos con este fármaco que con cualquier otro.<sup>76</sup>

Zyprexa es, seguramente, uno de los antipsicóticos más perniciosos que existen.<sup>77</sup> Cuando, en 2001, el antidepresivo estrella de Lilly, el Prozac, estaba a punto de quedar libre de patente y los directivos se mostraban desesperados por encontrar la manera de engatusar a la gente para que tomara Zyprexa también para los trastornos de humor, decidió dejar de llamarlo antipsicótico y lo rebautizó como estabilizador del estado de ánimo. A pesar de que no estabiliza el estado de ánimo y de que suponía un auténtico reto hacer creer a los médicos de cabecera que los antipsicóticos no provocaban daño alguno a sus pacientes, Lilly estaba decidida a «cambiar su paradigma». Los documentos internos hablan por sí solos. En psiquiatría, el hecho de que se escoja un fármaco u otro tiene relativamente poca importancia, ya que la mayoría de ellos pueden recetarse para casi todos los trastornos; lo cierto es que los psiquiatras son fáciles de manipular, incluso en un aspecto como el de definir y bautizar nuevas dolencias.

Sin embargo, la pregunta es: ¿cuántas víctimas mortales se ha cobrado Lilly con Zyprexa? Vamos a hacer cálculos aproximados: en 2007 supimos que más de veinte millones de personas habían tomado Zyprexa.<sup>78</sup> Un metaanálisis de los ensayos aleatorizados de la olanzapina y otros fármacos similares recetados a enfermos de alzhéimer y demencia dio como resultado que el 3,5% de los participantes fallecieron en el grupo del fármaco activo, frente al 2,3% en el grupo del placebo ( $p = 0,02$ ).<sup>79</sup> Por lo tanto, por cada 100 pacientes tratados había una muerte adicional en el grupo del fármaco activo. No es infrecuente que los pacientes de mayor edad sean tratados con diversos medicamentos, y hay que recordar que son más vulnerables a los daños que éstos provocan, por lo que su tasa de

mortalidad es superior a la de los pacientes más jóvenes. No obstante, los ensayos que se revisaron tenían una duración de entre diez y doce semanas, cuando lo normal es que un paciente esté en tratamiento durante años. Además, las personas de edad más avanzada son quienes representan el porcentaje más elevado de tratamientos con Zyprexa o fármacos similares. Puesto que a menudo no se incluyen las muertes en los ensayos, muy probablemente la tasa de mortalidad real sea bastante superior a la que resulta del metaanálisis. Creo que no me alejo mucho de la realidad si calculo que se produce una muerte por cada 1.000 pacientes. Por lo tanto, deduzco que, de los 2.0 millones de pacientes que toman Zyprexa, cerca de 200.000 han muerto a causa de sus efectos nocivos. Lo realmente triste es que la mayoría de ellos no deberían haber sido tratados con Zyprexa.

Recordemos que existen otros muchos fármacos similares al Zyprexa, por lo que el número total de muertes es aún mayor. AstraZeneca logró ocultar un ensayo que probaba que la quetiapina (Seroquel) derivaba en una mayor tasa de interrupción del tratamiento, así como un aumento de peso mayor, a la vez que presentaba sus datos en reuniones y conferencias por toda Europa y Estados Unidos afirmando que el Seroquel *contribuía* a que los pacientes con trastornos mentales *perdieran* peso.<sup>80</sup> Tanto las presentaciones de los ponentes como al menos una revista médica presentaron datos de la farmacéutica que indicaban que el 18% de los pacientes habían experimentado un aumento de peso de al menos el 7%.<sup>77</sup> Pero ésta no fue la única mentira que AstraZeneca se empeñó en propagar:<sup>77</sup> también presentó un metaanálisis de cuatro ensayos que mostraba que la quetiapina era más eficaz que el haloperidol, y sin embargo los documentos internos que salieron a la luz a raíz de los juicios explicaban una historia bien distinta: en ellos se decía claramente que la quetiapina era menos eficaz que el haloperidol.

#### PSICOFÁRMACOS: RESULTADO FINAL

¿Cómo es posible que permitamos que las farmacéuticas nos mientan tanto, hagan de sus actos delictivos una costumbre y acaben con la vida de cientos de miles de personas? ¿Por qué no hacemos nada para impedirlo? ¿Por qué no metemos a los responsables entre rejas? ¿Alguien puede explicarme el motivo de que haya tanta gente obcecada en denegar a la sociedad el acceso a todos los datos brutos de los ensayos clínicos, o el motivo de que se nieguen a cambiar el sistema y que sólo los investigadores que trabajan para el Estado puedan probar los fármacos en pacientes, de manera independiente a la industria farmacéutica?

Tengo el placer de conocer a algunos psiquiatras excelentes que se desviven para ayudar a sus pacientes, como David Healy, quien destina gran parte de su tiempo a analizar el estado real de los pacientes antes de decidir qué tratamiento les conviene más.<sup>XI</sup> También sé que existen medicamentos que realmente mejoran el estado de ciertos pacientes. Y que conste que no soy defensor de la «antipsiquiatría». No, bajo ningún concepto. Pero lo cierto es que mis estudios acerca de esta área me han llevado a la siguiente, y algo incómoda, conclusión:

Todos y cada uno de los miembros de nuestra sociedad vivirían mucho mejor si retiráramos del mercado todos los psicofármacos. Es evidente que los médicos no son capaces de recetarlos con suficiente criterio. Es innegable que su disponibilidad hace más mal que bien.

INTIMIDACIÓN, AMENAZAS Y VIOLENCIA  
PARA PROTEGER LAS VENTAS

Llegué a la conclusión de que, comparada con la realidad, mi historia era tan trivial como una felicitación navideña.

JOHN LE CARRÉ, *El jardinero fiel*

Hay que tener mucho coraje para ser un denunciante. El sistema sanitario está tan corrompido que los que destapan un delito de las farmacéuticas acaban siendo unos parias. Porque deciden alterar el statu quo lucrativo del que el resto de los implicados se aprovecha para enriquecerse: tanto los empleados y los directivos, como los hospitales, las universidades, los especialistas, las asociaciones médicas e incluso algunos políticos.

Puede que un denunciante se encuentre que tiene a todo el Estado en su contra, como le pasó a Stanley Adams cuando en 1973 denunció ante la Comisión Europea el cártel de las vitaminas organizado por Roche.<sup>1</sup> Willi Schlieder, el comisario europeo para la competencia, filtró a Roche el nombre de Adams, y éste acabó encarcelado en Suiza acusado —y más tarde declarado culpable— de un delito contra el Estado por haber proporcionado información económica a otro país. Al parecer, Roche fue quien escogió las preguntas para los interrogatorios policiales. Además, cuando dijeron a la mujer de Adams que su marido se enfrentaba a una pena de veinte años de cárcel, ésta se suicidó. Se trató a Adams como a un espía, y el proceso judicial fue secreto. De hecho, ni siquiera se le permitió asistir al funeral de su mujer. Los tribunales suizos se mostraron totalmente en contra de la línea argumental de que Adams no había hecho nada malo, sino que Suiza había incumplido el acuerdo de libre comercio con la Unión Europea, en el que se especificaba que cualquier violación de este acuerdo debía ser denunciada.

El único país en que los denunciantes pueden recibir una recompensa suficientemente generosa como para no preocuparse —al menos en el aspecto económico— de no encontrar otro trabajo durante el resto de sus vidas es Estados Unidos. No obstante, los denunciantes no actúan movidos por el dinero, sino por su conciencia: «No quería ser responsable de la muerte de nadie».<sup>2</sup> Algunas farmacéuticas tienen directrices éticas que recomiendan denunciar cualquier irregularidad interna, y en ocasiones sus directivos son receptivos a esta información y deciden actuar para resolverlas. Pero son sólo la excepción que confirma la regla. Todas las farmacéuticas a las que he estudiado toman parte deliberadamente en actividades delictivas; en Estados Unidos incluso existe un registro con casi mil casos de *qui tam* sanitarios (es decir, casos en que los denunciantes con conocimiento directo de los supuestos fraudes emprenden acciones legales en nombre del Gobierno), y el Departamento de Justicia estadounidense ya ha declarado que teme que el problema se agrave aún más.<sup>2</sup>

Alertar a una empresa de los delitos que comete es tan mala idea como decirle a un mafioso que has sido testigo de sus delitos. Peter Rost, quien fuera vicepresidente del departamento de marketing internacional de Pfizer y que acabó convirtiéndose en denunciante, explicó en una ocasión que «los abogados de Pharmacia tenían muy claro que todo aquel que decidiera solucionar cualquier acto potencialmente delictivo dentro de la empresa y aun así mantener su puesto de trabajo era un auténtico majadero».<sup>3</sup> La mayoría de los denunciantes que han tenido contacto con la empresa han sido posteriormente objeto de fuertes presiones, en ocasiones incluso de amenazas. Por ejemplo, «aunque descubras algo, la empresa te dará el empujón final hacia el precipicio y logrará convencer a todo el mundo de que tú eras la oveja negra y el único que cometía esos delitos».<sup>2</sup> La agresividad empresarial tiene un alcance mucho mayor: «Me despidieron, pero encontré otro trabajo. Poco después ellos [no se ha revelado el nombre de la empresa] se pusieron en contacto con mis nuevos jefes. Y volvieron a despedirme».

Hay muchos puntos en común entre estas prácticas y los crímenes de la mafia. Quienquiera que ponga en peligro los beneficios obtenidos gracias a una actividad delictiva se expone a la violencia; la única diferencia es que la industria farmacéutica ejerce una violencia psicológica y no física, aunque ambas sean igualmente devastadoras. Este tipo de violencia psicológica incluye la intimidación, el miedo, las amenazas de despido o de acciones legales (o el despido y las acciones legales directamente), así como acusaciones infundadas de mala praxis científica y otros métodos de difamación y de destrucción de las carreras de investigación. Son los abogados de las farmacéuticas quienes llevan a cabo estas maniobras,<sup>416</sup> que a menudo cuentan también con los servicios

de detectives privados.

La responsabilidad de un denunciante es siempre muy estresante, y los casos suelen tardar unos cinco años de media en resolverse.<sup>1</sup> Peter Rost ha explicado cómo les fue a las 233 personas que informaron sobre un caso de fraude:<sup>3</sup> el 90% de ellas fueron despedidas o degradadas a un puesto de menor responsabilidad, el 27% fueron demandadas, el 26% están en tratamiento físico o psicológico, el 25% padecen alcoholismo, otro 17% perdieron su casa, el 15% se divorciaron, el 10% intentaron suicidarse y otro 8% se arruinaron económicamente. Pero, a pesar de ello, sólo el 16% afirmaron que no volverían a informar de otro delito en el futuro.

### *Talidomida*

Los detectives privados tenían un ojo puesto en los médicos más críticos con la talidomida.<sup>17</sup> En cierta ocasión un médico descubrió catorce casos de recién nacidos con anomalías congénitas relacionadas con el fármaco y Grünenthal le amenazó con emprender acciones legales, además de mandar una carta a más de 70.000 médicos alemanes afirmando que la talidomida no presentaba peligro alguno. Pero la verdad es que la farmacéutica (además de datos sobre las anomalías congénitas) tenía en sus manos informes sobre otros 2.000 casos de lesiones graves e irreversibles en el sistema nervioso, que mantuvo siempre en secreto. El médico que alertó sobre los casos de anomalías congénitas sufrió el acoso de Grünenthal durante los siguientes diez años. También está el caso del científico de la FDA que se negó a aprobar la comercialización de la talidomida en Estados Unidos y que fue víctima de acoso y de intimidaciones, aunque en esta ocasión por partida doble: a manos de la farmacéutica y de sus superiores en la agencia.

El inmenso poder de las grandes farmacéuticas queda patente en los procesos judiciales de la talidomida: el primero de ellos, en 1965, tuvo lugar en Södertälje, ciudad que vio nacer la mayor farmacéutica escandinava, Astra. Astra era quien había producido la talidomida, pero al abogado de la acusación le costó muchísimo encontrar expertos dispuestos a declarar en contra de la farmacéutica.<sup>17</sup> En Estados Unidos, la empresa que distribuía la talidomida (a pesar de que la FDA aún no había aprobado su solicitud) contrató a todos y cada uno de los expertos en anomalías congénitas para evitar así que aceptaran declarar a favor de las víctimas.

En Alemania, los juicios fueron una auténtica farsa. Los abogados de la farmacéutica alegaron que el daño al feto no iba en contra de la ley, puesto que éste no tenía ningún derecho legal. Quizá deberían haber

pensado en los niños con malformaciones, o en los millones de personas asesinadas por los nazis por ser consideradas subhumanas e inútiles. Tres años después de que empezara el juicio, Grünenthal amenazó también a los periodistas por la información publicada, y el caso acabó con un acuerdo económico de cifras ridículamente bajas, cerca de n.000 dólares por cada bebé con anomalías. De hecho, ni siquiera se llegó a declarar a Grünenthal culpable, ni se le atribuyó ninguna responsabilidad personal, y nadie fue condenado a prisión.

En el caso de los juicios en el Reino Unido, el sistema fue digno de una dictadura: se prohibió que apareciera ninguna información relativa al caso en la prensa, y las personas con más responsabilidad del país (incluido el primer ministro) estaban más dispuestas a defender a la farmacéutica y a sus accionistas que a ayudar a las víctimas. Después de que el proceso judicial estuviera estancado durante diez años, fue imposible evitar que estallara el escándalo nacional, y la empresa, Distillers, que también vendía alcohol, fue objeto de un boicot generalizado por parte de los británicos. Una importante cadena comercial (con más de 260 establecimientos) decidió boicotear a Distillers, y Ralph Nader afirmó que, en caso de que las víctimas de ese país no recibieran una indemnización similar a la establecida en Estados Unidos, empezarían otra campaña de boicot en el Reino Unido. Tuvieron que pasar dieciséis años antes de que las pruebas incriminatorias que aparecieron en un artículo del *Sunday Times* —cuya publicación fue vetada— salieran finalmente a la luz pública. Y eso ocurrió únicamente porque la polémica llegó hasta el Tribunal de Justicia Europeo, donde la entonces primera ministra Margaret Thatcher tuvo que explicar los entresijos del ordenamiento jurídico británico que lo prohibían, y cuya lógica no lograba comprender ningún otro país europeo. La Comisión Europea hizo público un informe en cuyo anexo aparecía el artículo no publicado del *Sunday Times*. Cuesta entender cómo pudo darse una censura informativa de tal magnitud en un país europeo. Y lo mismo que en Alemania, el caso se cerró sin que nadie fuese condenado, ni tampoco acusado, de ningún delito.

### *Otros casos*

La inmutabilidad ante los delitos de las farmacéuticas no sólo corresponde a la clase política, de la que únicamente podemos excluir a unos pocos políticos estadounidenses valientes. Los directivos de las principales organizaciones también prefieren hacer caso omiso ante las actividades ilegales, por la simple razón de que sólo piensan en salvaguardar sus propios intereses.<sup>18</sup> Merck tenía controlados a todos los

médicos que habían hecho preguntas incómodas sobre el Vioxx, y llegó a presionar a algunos de ellos por medio de los rectores y jefes de los departamentos universitarios, a menudo dejando entrever la posibilidad de retirarles la financiación.<sup>19</sup> Pasados unos días tras la declaración de Eric Topol ante un jurado federal, en que afirmó que el expresidente de Merck, Raymond Gilmartin, se había puesto en contacto con los miembros del consejo de administración de su hospital para mostrar su enfado ante sus opiniones sobre el Vioxx, Topol fue apartado de sus cargos como rector y jefe de la Facultad de Medicina de Cleveland.<sup>10</sup>

Las demandas presentadas contra Merck nos han permitido descubrir los detalles sobre cómo acosaba sistemáticamente a los médicos críticos y trataba de ganarse la confianza de los principales líderes de opinión.<sup>5</sup> Entre los documentos que se han hecho públicos hay una lista con los nombres y los datos de los médicos críticos y los encargados de acosarles, además de un correo electrónico que dice: «Puede que necesitemos localizarlos y destruirlos allí donde se encuentren».<sup>21</sup> Así, tal cual, como si Merck hubiera decidido acabar con una plaga de ratas. En otros documentos aparece información detallada sobre la capacidad de influencia de cada uno de esos médicos, los planes ideados para acosarlos y sus resultados. Por ejemplo: «NEUTRALIZADO» o «DESACREDITADO». Hay más ejemplos en el anexo 15. Recibir una invitación para una «conferencia de líderes de opinión» es algo parecido a la policía del pensamiento orwelliana, es decir, el cuerpo de policías secretos de Oceanía que aparece en su novela 1984. Por lo visto, Merck tenía problemas tanto si los médicos eran honestos (como ese que sólo «quería presentar datos de los productos aprobados, o información proveniente de las revistas con revisores externos») como si eran *demasiado* deshonestos, de quienes opinaban que «con toda sinceridad, no me gustaría que este tipo de personas hablaran de nuestros productos».

Ya he dado muchos ejemplos de cómo se comportan los altos cargos de las agencias del medicamento, de una manera tan deplorable como la de los rectores y jefes de departamentos universitarios (véase el capítulo 10.) Cuando David Graham, director adjunto de la Oficina de Vigilancia Epidemiológica de la FDA, demostró que el Vioxx incrementa las cardiopatías, su estudio fue retirado en el último momento de la revista *The Lancet* y para ello Steven Galson, director del Centro de Investigación y Evaluación de Medicamentos de la FDA, no dudó en contar al editor de la revista las alegaciones de mala praxis científica (alegaciones, por cierto, que los supervisores de Graham sabían perfectamente que eran falsas).<sup>22</sup><sup>23</sup> El estudio finalmente fue publicado,<sup>24</sup> pero cabe mencionar que hasta una semana antes de que Merck retirara el Vioxx del mercado, los altos cargos de la FDA seguían cuestionando los

motivos por los cuales Graham decidió estudiar los daños del Vioxx (ya que la agencia no había tenido ningún problema de regulación) e hicieron lo posible para detener su investigación, con el pretexto de que no era más que «ciencia basura».<sup>22</sup>

Después de la retirada del fármaco, el Congreso de Estados Unidos realizó varias audiencias sobre el caso, y los jefes de Graham trataron de evitar a toda costa que éste aportara su testimonio. Para lograrlo, dijeron al senador Grassley que Graham era mentiroso y truculento, un abusón al cual no valía la pena prestar atención.<sup>22</sup> Graham requirió la protección del Congreso para no ser despedido de su trabajo, después de que una serie de amenazas, intimidaciones y calumnias acabaran por provocar su despido de la agencia.<sup>6,22</sup> Temiendo por su trabajo, Graham se puso en contacto con una organización de defensa de los intereses públicos, el Government Accountability Project, quien al cabo de poco hizo público su contacto.<sup>25</sup> ¡Increíble! Una organización que dice estar formada por denunciantes anónimos y que acusa a Graham de presionarlos ¡resulta estar manejada por los altos cargos de la propia FDA! La FDA suspendió todas las pruebas de credibilidad, mientras que Graham las pasó todas. Un correo electrónico demostró, además, que un directivo de la FDA se comprometió a avisar a Merck de cualquier novedad antes de que Graham hiciera públicos sus resultados, permitiendo así que Merck preparara su estrategia ante los medios de comunicación.<sup>26</sup> Otra prueba más de la posición de la FDA en estos casos. También se realizaron audiencias en la FDA, aunque la agencia prohibió que participara en ellas uno de sus expertos, Curt Furberg, después de que éste criticara a Pfizer por haber ocultado datos que demostraban que el valdecóxib (que más tarde fue también retirado del mercado) incrementaba el riesgo de padecer accidentes cardiovasculares, algo que Pfizer siempre había negado.<sup>27,28</sup>

Teniendo en cuenta estos antecedentes, es lógico que la revista *The Lancet* concluyera que: «Con respecto al Vioxx, tanto Merck como la FDA han actuado de manera cruel, irresponsable y egoísta».<sup>29</sup> Los inhibidores de la COX-2 nos han dado una valiosa lección, no sólo sobre el fraude sino también sobre las amenazas. En cuanto *The Lancet* empezó a cuestionar, junto con los autores de un artículo sobre estos inhibidores, los peligros que podían generar, una farmacéutica (cuyo nombre no ha sido revelado) que financiaba la investigación llamó a Richard Horton, director de la revista, para pedirle que «dejara de ser tan crítico», y añadió que «si sigues por ese camino, acabaremos retirando el artículo, lo que significa que la revista dejará de tener beneficios».<sup>30</sup>

Pfizer amenazó a un médico danés, Preben Holme Jorgensen, con emprender acciones legales contra él después de que afirmara en una entrevista a un periódico —y de acuerdo con los hechos— que era

deshonesto e inmoral que la farmacéutica publicara parcialmente los datos del ensayo CLASS sobre el celecoxib (véase el capítulo 14).<sup>31,31</sup> Indignados ante la conducta de Pfizer, muchos compañeros de Jorgensen no dudaron en expresar públicamente que estaban dispuestos a boicotear a Pfizer. La farmacéutica finalmente retiró la demanda contra Jorgensen, pero lo que sí hizo fue enviar una carta a todos los médicos y a la prensa afirmando que las declaraciones de Jorgensen habían sido manipuladas. ¡Mentira! Ninguna de las palabras de Jorgensen fue manipulada. Pfizer también mostró su disconformidad con el consejo de prensa, alegando que la crítica realizada por el periódico era «infundada», cosa que también es falsa. El consejo de prensa concluyó que no había nada malo en las acciones del periódico. Los únicos actos inmorales eran cosa de Pfizer.

Las amenazas son especialmente peligrosas cuando los científicos detectan daños mortales en fármacos que ya se comercializan y que las farmacéuticas han logrado ocultar por completo. Entonces incluyen turbadoras llamadas telefónicas amenazando a los científicos de que «pueden pasarles cosas horribles», así como coches que vigilan sus casas por la noche, el envío de macabros detalles funerarios, o incluso cartas anónimas con fotos de sus hijos saliendo de casa para ir a la escuela.<sup>4</sup> Actos dignos de la mafia.

También a los periodistas se les amenaza con tomar represalias.<sup>16</sup> Un abogado se puso en contacto con una periodista que había escrito un artículo crítico contra una industria farmacéutica basándose en mis investigaciones y le dijo que llamaba de parte de un amigo. Quería saber cómo había logrado tener acceso a los documentos que la farmacéutica consideraba confidenciales. En ningún momento quiso revelar para quién trabajaba. Pero las amenazas no acabaron ahí. Llamó una segunda vez y le dijo que los periodistas críticos con las farmacéuticas corren el riesgo de perderlo todo: familia, amigos, trabajo. La periodista se asustó muchísimo y fue incapaz de conciliar el sueño esa noche.

Incluso los científicos que firman contratos en los que se les autoriza a publicar artículos, o aquellos que no tienen ninguna relación con la industria, puede que deban enfrentarse a estas amenazas legales si tratan de publicar algún artículo que no encaja en las pautas de la maquinaria propagandística del sector farmacéutico.<sup>33</sup> La empresa Immu

ne Response presentó una querrela criminal de siete millones de dólares contra la Universidad de California porque sus investigadores publicaron un estudio con resultados negativos para su vacuna contra el sida y se negaron a incluir el análisis que la empresa les sugirió, ya que consideraban que con él se manipulaba el informe. Todo este embrollo ocurrió a pesar de que en los contratos de todos esos científicos se estipulaba que tenían autorización para publicar sus estudios. Esa misma empresa trató también de evitar que se publicara ese estudio ocultando parte de los datos de los que disponía.<sup>34</sup>

Una experiencia parecida a ésta es la que vivieron dos dermatólogos británicos. Habían redactado un análisis detallado sobre el aceite de onagra para la dermatitis atópica, y por pura cortesía decidieron mostrar una copia del artículo revisada por expertos a los fabricantes del producto, quienes les amenazaron con emprender acciones legales contra ellos. Al final el artículo no llegó a publicarse, a pesar de estar ya en fase de revisión, y pasaron doce años antes de que la Agencia Británica del Medicamento retirara la autorización de comercialización del aceite de onagra.<sup>35</sup>

Una investigadora canadiense escribió, en el borrador de sus directrices, que todos los inhibidores de la bomba de protones eran esencialmente equivalentes. De nuevo, también decidió mandar una copia a las empresas que los producían como acto de cortesía. AstraZeneca, la farmacéutica que comercializaba el Losec, solicitó que se retiraran esas directrices porque eran ilegales, y amenazó a la investigadora con demandarla. ¿Cómo pueden ser unas directrices ilegales? Lo peor del caso es que el Ministerio de Sanidad canadiense le dijo que no podía prometerle hacerse cargo de los honorarios de los abogados.<sup>7</sup>

En Alemania, el presidente de la Sociedad de Medicina General redactó un artículo junto con un miembro de la Comisión de Fármacos de la Asociación Alemana de Médicos cuya conclusión fue que los inhibidores de la bomba de protones eran todos iguales.<sup>33</sup> La revista *Zeitschrift für Allgemeinmedizin* [Revista de Medicina General] decidió publicarlo, pero en el último momento fue retirado, lo que causó un considerable retraso en la edición de la revista: los editores olvidaron eliminar el artículo del índice de contenidos, por lo que ese número de la revista aún lo incluía, aunque en su lugar publicaron un anuncio publicitario. La revista acabó claudicando ante la presión de las grandes farmacéuticas, hecho que los autores del artículo consideraron una quiebra intelectual.

Y sin duda fue así. Debemos resistir ante las amenazas y las presiones, y nunca, nunca jamás debemos mostrar ninguna información a una

farmacéutica como muestra de cortesía antes de que sea de dominio público. De todas formas, la mayoría de las veces las amenazas se quedan en nada.

Aunque no siempre. Cuando un estudio de evaluación de tecnología sanitaria concluyó que los diferentes tipos de estatinas tenían en líneas generales el mismo efecto, Bristol-Myers Squibb denunció a la agencia que había realizado el estudio por «errores negligentes». <sup>36</sup> Aunque la agencia finalmente ganó el caso, los costes del proceso supusieron el 13% de su presupuesto anual, mientras que para BristolMyers sólo representaban las ventas de estatinas de un día. Este tipo de demandas, que suponen un claro abuso de poder, han sido ya bautizadas como SLAPP (siglas de *strategic lawsuits against public participation*, que en español equivale a demandas estratégicas de participación pública).

Un investigador danés que se mostró crítico ante la idea de suministrar hormonas a las mujeres menopáusicas recibió cartas de diversas farmacéuticas en que se le amenazaba con acciones legales, <sup>8</sup> a pesar de que su opinión acerca de que las hormonas son perjudiciales estaba ya por entonces muy bien documentada. Cuando otro investigador danés publicó, en dos ocasiones, datos inequívocos de que las nuevas píldoras anticonceptivas (Yas o Yasmin) provocaban un mayor número de trombos que las antiguas, fue víctima de un encarnizado ataque por parte de sus colegas médicos que trabajaban para Bayer. Por si fuera poco, todos los estudios que salieron publicados y en que se afirmaba que las nuevas píldoras no eran peligrosas habían sido financiados por esa farmacéutica. <sup>9</sup>

En 2008, uno de mis compañeros, Jens Lundgren, recibió un SMS con una amenaza de muerte durante un congreso internacional sobre el sida en Ciudad de México pocas horas antes de presentar los datos que demostraban que el fármaco estrella de GlaxoSmithKline, el abacavir (con unas ventas de seiscientos millones de libras) doblaba el riesgo de presentar complicaciones cardiovasculares. <sup>10,11</sup> La presión, sin embargo, ya era muy elevada desde que, cuatro meses antes, publicara los resultados de su estudio en la revista *The Lancet*, y él mismo ya había declarado que «el peso que ejercen los medios de comunicación afines a GSK sobre nosotros ya era aplastante cuando publicamos nuestro estudio». Los organizadores del congreso también recibieron amenazas, y en cuanto Lundgren concluyó su presentación fue escoltado por ocho guardaespaldas hasta el aeropuerto. Tres años antes, el Centro Internacional de Farmacovigilancia, dependiente de la OMS y situado en Uppsala, advirtió a Glaxo de los problemas cardíacos que causaba el abacavir, pero la farmacéutica ignoró sus advertencias y sólo mandó una carta de respuesta que, de hecho, era equivalente a una carta de no

respuesta. Para coincidir con la publicación de *The Lancet*, Glaxo hizo público un comunicado destinado a sus inversores en que minimizaba la asociación del abacavir y los episodios cardiovasculares, afirmando que los resultados eran inesperados y que no existía un mecanismo biológico que pudiera explicar ese descubrimiento. Glaxo no mencionó en ningún punto del comunicado que se les había alertado de ello tres años antes, ni tampoco que su propio equipo de investigadores, que trabajaban con animales, había descubierto que el abacavir estaba asociado con la degeneración miocárdica del tejido cardíaco de los ratones y las ratas que se analizaron.

En 2012, otros investigadores daneses tuvieron problemas. Gracias a un ensayo realizado con fondos públicos lograron descubrir que el hidroxietil-almidón, un expansor plasmático que se utiliza para enfermos con sepsis grave, provocaba un mayor número de muertes que si se les administraba una solución salina mucho más barata.<sup>12</sup> Cuando este ensayo apareció en el *New England Journal of Medicine*, la revista recibió de inmediato una carta de los abogados de Fresenius Kabi AG;<sup>13</sup> en ella les anunciaban que «Fresenius Kabi AG está dispuesta a emprender las acciones legales necesarias para compensar las pérdidas económicas sufridas hasta ese momento (y las futuras) como resultado de las informaciones falsas que ustedes y sus colegas han publicado» y solicitaba la retirada inmediata del artículo, además de la publicación de una nota de enmienda en un plazo máximo de dos días. ¡Menudo disparate! Los investigadores habían escrito «HES 130/0,4» en el artículo, pero hubiera sido más correcto que hubieran escrito «HES 130/0,42». ¿Ven la diferencia? Si redondeamos 0,42 a un decimal obtenemos 0,4, ¿verdad? Pues bien, el problema estaba en que esas designaciones hacen referencia a dos versiones ligeramente diferentes del hidroxietil-almidón comercializadas por dos farmacéuticas distintas. La explicación es muy fácil: de lo que no se habían dado cuenta los de Fresenius era de que los investigadores habían estudiado precisamente el producto de la competencia y no el suyo.

Este 0,4 hace referencia al grado de sustitución molecular,<sup>14</sup> que puede variar en cada botella entre 0,38 y 0,45 en los fabricados por Fresenius, y entre 0,40 y 0,44 en el producto que analizaron.<sup>15</sup> Por lo tanto, ambos productos son considerados equivalentes, pero Fresenius estaba obcecado en defender su producto obviando el hecho de que el hidroxietil-almidón mata a los pacientes.

La carta de los abogados afirmaba que «este error engaña a los lectores del artículo, y como consecuencia de ello, éstos asumen que el

Voluven presenta los efectos negativos del Tetraspan, lo que supone un importante daño a la reputación de Fresenius Kabi, así como un daño económico a raíz de la disminución de las ventas». Otra afirmación bastante absurda, puesto que tanto el resumen del estudio como el apartado de metodología mencionaban que el nombre del producto analizado era Tetraspan, no Voluven.

Estas acusaciones causaron un importante revuelo en los medios de comunicación y el hospital tuvo que salir al paso para afirmar que apoyaría a los investigadores en caso de emprenderse acciones legales. Los investigadores decidieron no retirar su artículo, pero sí aceptaron redactar una enmienda,<sup>14</sup> por lo que finalmente el caso no acabó en los tribunales.

Todo este asunto no tiene ni pies ni cabeza: si me dirijo a alguien llamándole John, a pesar de que su nombre es Mike, estoy cometiendo un error; pero si yo digo que Mike mide 1,8 metros en lugar de 1,82, no estoy equivocado. Simplemente utilizo un sistema de medida menos preciso, cosa que no compete a los abogados. La credibilidad mediática de Fresenius Kabi, de la que tan preocupados estaban, acabó por los suelos a causa de su propia conducta. Sus métodos de actuación fueron descritos como dignos de una banda de matones.

En 2000 David Goldbloom, jefe del Departamento de Psiquiatría de la Universidad de Toronto, instó a David Healy para que presentara su candidatura para un trabajo en el Centro de Adicciones y Salud Mental de esa universidad.<sup>37</sup> Cuando Healy llevaba dos meses trabajando allí, dio una charla en la universidad en la que mencionó que el Prozac, el antidepresivo de Eli Lilly —recordemos, el fármaco más vendido de todos los tiempos—,<sup>37</sup> podía inducir al suicidio. Una semana después recibió un correo electrónico de Goldbloom:

En resumen, creemos que su comportamiento no se adecúa al esperado de un responsable del programa de estudios en trastornos del ánimo y de ansiedad de esta universidad [...]. Opinión que hemos visto reforzada por su participación como ponente en el seminario que organizamos recientemente. A pesar de la merecida reputación que tiene como experto en la historia de la psiquiatría moderna, no creemos que su línea de pensamiento sea compatible con los objetivos de desarrollo de los fondos para el estudio y la investigación de los que disponemos.

La decisión de rescindir el contrato de Healy levantó ampollas en los círculos académicos canadienses. Resulta que Lilly había donado 1,5

millones de dólares al centro. James Turk, el director ejecutivo de la Asociación Canadiense de Profesores Universitarios, habló del asunto y afirmó que «el desarrollo, en este caso, es sólo un eufemismo para referirse a la captación de fondos. Tal como lo entiendo, el hecho de que te hayan escogido para el cargo implica mayores dificultades para recaudar el dinero necesario con el fin de proseguir con nuestros programas». <sup>37</sup> Un grupo internacional de médicos especialistas, entre los que se incluían dos premios nobel, publicó una carta abierta al presidente de la universidad en la que se podía leer: «Haber mancillado la reputación del doctor Healy por retirarle la oferta de trabajo es un insulto a la libertad de expresión y a la libertad de cátedra». <sup>38</sup>

Había mucho dinero en juego: el año 2000 Lilly había facturado 2.600 millones de dólares sólo con el Prozac. Además, y a pesar de que su patente estaba a punto de caducar, <sup>37</sup> recientemente había conseguido modificar el nombre comercial del producto y venderlo como Sarafem, destinado a las mujeres con estrés premenstrual grave, lo que les aseguraba mantener unos beneficios igual de elevados hasta 2007. Seis meses antes, Healy hizo pública su preocupación acerca de ese tema en un artículo publicado en *Hastings Center Report*, lo que provocó que Lilly retirara su apoyo económico al Hastings Center. <sup>38</sup> El dinero de la industria ha logrado teñir de negro la totalidad del sector, como un cáncer metastásico que amenaza con acabar con la sociedad tal como la conocemos y eliminar la libertad de expresión.

Healy cree que detrás de la rescisión de su oferta está Charles Nemeroff (véase el capítulo 17). <sup>37</sup> Nemeroff tiene, además de acciones, fuertes lazos con los fabricantes de ISRS que han estado implicados en procesos judiciales en que Healy declaró como experto judicial. Nemeroff también asistió a la reunión de Toronto, y fue precisamente tras esa reunión cuando se difundió la noticia de que Healy dejaba el puesto de trabajo. Lo hizo público antes incluso de comunicárselo al propio Healy. La actitud de Nemeroff respecto al trabajo de Healy era francamente hostil, y de hecho ya lo había reprendido anteriormente a raíz de uno de sus estudios en que demostraba que dos de cada veinte voluntarios sanos desarrollaban tendencias suicidas mientras eran tratados con sertralina. <sup>39</sup> Según ha declarado Healy, Nemeroff afirmó que no tenía ningún derecho a publicar un estudio como ése, y que lo que hubieran hecho los psiquiatras carecía de relevancia puesto que las farmacéuticas tenían que dar la cara ante sus accionistas, y ahí lo único que contaba eran las ventas.

Es precisamente David Healy quien más ha escrito sobre los escandalosos fraudes que han cometido las grandes farmacéuticas en el campo de la investigación y la promoción de los ISRS. Healy relata que se ha topado con barreras jurídicas impuestas por los editores en al menos

diez de sus artículos, incluso —y por irónico que parezca— con la revista *Index on Censorship*, dedicada a la defensa de la libertad de expresión.<sup>40</sup> Otro médico que había escrito un libro sobre los riesgos de suicidio y de homicidio asociados a los ISRS también tuvo que vérselas con Lilly, que le amenazó con demandarle en cincuenta países diferentes.

Llenar las salas de actos y auditorios con médicos afines a la industria significa asegurarse de que actúen como espías infiltrados de un régimen dictatorial para que den información de los principales enemigos del Estado. Gracias a una solicitud amparada por la Ley de Libertad de Información, Healy logró acceder a un documento de Lilly en que se hablaba de los denunciantes, cuyo trabajo era «controlar todo lo que dice para determinar si puede o no ser demandado». Al parecer, Lilly también ha amenazado con dejar de comercializar sus productos en el Reino Unido si Zyprexa no aparecía destacado en las directrices del National Institute for Health and Care Excellence (el Instituto Británico para la Excelencia Sanitaria).

Nancy Olivieri, del Hospital for Sick Children de la Universidad de Toronto, fue despedida tras haber expresado su preocupación sobre los daños causados por un fármaco que estaba investigando. La universidad estaba en pleno proceso de negociación de una donación de veinte millones de dólares con Apotex, fabricante de ese fármaco. Apotex denunció a Olivieri por incumplimiento del acuerdo de confidencialidad que había firmado al empezar la investigación.<sup>38,41</sup>

Lo que ilustran estos dos casos de la Universidad de Toronto es el riesgo que corren las universidades que dependen de la supuesta filantropía de la industria farmacéutica.<sup>38</sup> Cuando el éxito de los altos cargos universitarios se cuantifica en buena parte a partir de la cantidad de dinero que son capaces de recaudar del sector privado, es inevitable que tanto los denunciantes como el resto de personas críticas con ciertos fármacos queden desamparados.

Otro caso similar tuvo lugar en el Reino Unido en 2.005, concretamente en la Universidad de Sheffield. Audrey Blumsohn, el principal autor de dos artículos sobre el Actonel (risedronato), un fármaco para la osteoporosis de Procter & Gamble, temía que se hubiera hecho una interpretación errónea de los resultados, que se publicaron bajo su nombre,<sup>42</sup> por lo que solicitó ver los datos completos. Sin embargo, su petición fue denegada.<sup>43</sup> Al acudir al jefe de investigaciones de la universidad, Richard Eastell —que era miembro del consejo asesor de P&G y en los últimos años había conseguido becas de investigación por valor de 1.600 millones de libras—, éste le recomendó actuar con

precaución.<sup>44</sup>

Precaución respecto a la farmacéutica, claro. Porque en lo referente al trato con Blumsohn, no tuvo precaución alguna: éste fue apartado de su trabajo dos años más tarde, tras haber amenazado a la universidad con hablar del tema con los periodistas especializados en medicina.<sup>43,44</sup> Blumsohn grabó en secreto una conversación entre él y Eastell, en la que le decía que «lo único con lo que debemos andarnos con cuidado en todo momento es con nuestra relación con P&G». Procter & Gamble había asegurado a Blumsohn que contaban con un escritor fantasma que estaba familiarizado con «los mensajes clave» que querían comunicar referentes al Actonel.

Sus argumentos para negarse a hacer públicos los datos eran patéticos, incluso paradójicos: según ellos, de hacerlo, perderían la oportunidad de demostrar su capacidad de ser «un socio perfecto en los proyectos de investigación». Por su lado, Blumsohn había mandado una carta a Eastell en que le decía que «ningún científico con un mínimo de respeto por su trabajo aceptaría publicar sus resultados basándose en datos que ni siquiera ha podido analizar de manera libre y completa». Eastell compartía en cierto modo su opinión, ya que recientemente se había puesto en duda la validez de los datos sobre la eficacia de los fármacos en los artículos publicados a su nombre. Más tarde acabó admitiendo que sus declaraciones respecto a que tanto él como sus compañeros habían podido ver los datos eran falsas, y tuvo que comparecer en una audiencia ante el Consejo de Medicina General por sus mentiras.<sup>45</sup>

Cuando, tras haber tenido que librar infinidad de batallas para conseguirlo, Blumsohn consiguió tener acceso a una cantidad limitada de datos, descubrió que el 40% de ellos habían sido eliminados, y que «todo lo que nos habían dicho hasta entonces era pura palabrería».

Blumsohn fue apartado de su puesto de trabajo porque «su conducta durante los últimos meses es suficiente para ser considerada como incompatible con las responsabilidades de su cargo». La universidad bien podría haberse ahorrado redactar esas excusas y haber utilizado la carta que recibió David Healy al ser expulsado de la Universidad de Toronto. Lo que ambas cartas quieren decir en realidad es lo siguiente: «Si no estás dispuesto a prostituirte por los intereses de las grandes farmacéuticas, como hacemos el resto, aquí no tienes nada que hacer».

El cardiólogo británico Peter Wilmshurst fue una pieza clave a la hora de diseñar un ensayo clínico para estudiar si el cierre del foramen oval del corazón con un dispositivo médico podía ayudar a las personas con

migraña.<sup>46</sup> Los resultados fueron decepcionantes, a pesar del sesgo positivo que se les aplicó, puesto que los mismos cardiólogos que lo implantaban eran los responsables de decidir si el cierre coronario había sido exitoso o no. El comité directivo del ensayo estaba insatisfecho porque no había una evaluación independiente de los resultados, pero su criterio fue invalidado por NMT, el patrocinador del ensayo.

De manera independiente, tanto Wilmshurst como otros cardiólogos estudiaron los resultados, y todos formularon conclusiones mucho peores que las que aparecieron en un artículo cuyo autor principal era Andrew Dowson, y que fue incluido en la revista *Circulation* en su número de marzo de 2008. Dowson era accionista de NMT, pero lo había negado ante el comité ético, además de presentarse como miembro de un reconocido hospital, cuando lo cierto es que atendía a sus pacientes en su propia clínica privada. Dowson también había publicado un artículo en que Wilmshurst aparecía como coautor, a pesar de que éste no se había enterado.<sup>47</sup>

En el artículo publicado en *Circulation* sólo aparecían 4 casos de derivaciones residuales, mientras que los investigadores independientes habían encontrado entre 27 y 33 casos. Una vez la revista aceptó publicar el artículo, Wilmshurst y otro cardiólogo —entre ambos habían proporcionado el 30% de los pacientes para el ensayo y habían redactado una parte importante del informe— se negaron a firmar el acuerdo de propiedad intelectual del estudio con la revista, ya que en él se decía que ambos habían visto los datos y se hacían responsables de su veracidad. La verdad es que sólo habían podido ver el análisis de los datos, pero no los datos en sí mismos.

El nombre de Wilmshurst no apareció en el artículo, ni siquiera en los agradecimientos, a pesar de que fue su trabajo lo que inspiró ese ensayo, y pese a que asimismo había sido el principal investigador adjunto, había tenido un papel fundamental en el diseño del ensayo, había redactado la mayor parte del informe y había formado parte del comité directivo. En su lugar aparecía el nombre de un importante cardiólogo que había fallecido justo antes de que empezara el ensayo, una peculiar manera de tomarse la expresión «escritor fantasma» de la manera más literal posible. También aparecía como coautor de una carta de respuesta publicada en *Circulation* cinco años después de su muerte, referente a las críticas que había suscitado su ensayo, a pesar de que Wilmshurst explicó a los editores que ese cardiólogo ya había fallecido.

NMT demandó a Wilmshurst por injurias y calumnias después de que éste mencionara sus problemas con el ensayo en un congreso y concediera una entrevista. La demanda fue presentada en el tribunal superior de Londres, a pesar de que la farmacéutica es estadounidense.

El motivo de esa deriva legislativa es que Inglaterra tiene una de las leyes antiofensas más duras del mundo, por la que no se da amparo al denunciante sino al culpable. Simón Singh escribió en 2008 una carta a *The Guardian* para denunciar que la Asociación Británica de Quiroprácticos publicitaba tratamientos falsos al afirmar que sus miembros podían ayudar a solucionar los cólicos, los problemas de sueño y de alimentación, las otitis, el asma y el llanto prolongado de los bebés.<sup>48</sup> A raíz de su carta, se vio inmerso en un proceso judicial por injurias que duró 44 largas semanas; cuando el juicio llegó a su fin, Singh escribió otra carta en la que decía que «en lo referente a la libertad de expresión y de acceso a la información, el Reino Unido es el equivalente europeo de China».<sup>49</sup> También relató que Wilmshurst experimentó un gran estrés al recibir la citación judicial el viernes 21 de diciembre de 2007 a las 17.09 h, justo después de que la gran mayoría de bufetes de abogados hubieran cerrado por vacaciones de Navidad. Evidentemente, hasta después de año nuevo Wilmshurst no pudo reunirse con un abogado para pedirle consejo. Nueve meses después de que apareciese el artículo en *Circulation*, Wilmshurst ya había desembolsado cerca de 60.000 libras en concepto de honorarios jurídicos.<sup>50</sup> Finalmente, la demanda llegó a su fin porque NMT había quebrado.

Cuando en 1999 el nuevo presidente de la American Diabetes Association, John Buse, expresó públicamente su preocupación por la seguridad cardiovascular de la rosiglitazona, los empleados de SmithKline Beecham le aseguraron que «dentro de la farmacéutica había quien creía que mis actos eran lo bastante insultantes como para tratar de demandarme por la pérdida de capitalización de mercado (el valor de las acciones)».<sup>51</sup> Un informe del Senado de Estados Unidos evidenciaba que, después de que Buse cuestionara la rosiglitazona en un simposio, el director de investigaciones y desarrollo de GlaxoSmithKline, Tadataka Yamada, había propuesto o bien «demandarlo por difamar conscientemente uno de nuestros productos incluso después de que le hayamos aclarado cada una de sus dudas» o «iniciar una estrategia ofensiva de parte de Avandia».<sup>52</sup> A continuación Yamada se puso en contacto con el jefe del departamento en que trabajaba Buse.

Glaxo preparó una carta en nombre de Buse y obligó a éste a firmarla. En ella decía que ya no tenía dudas sobre los riesgos cardiovasculares asociados a Avandia.<sup>55</sup> Sería interesante saber qué fue lo que hizo que Buse accediera a firmar un escrito que contradecía por completo su propia convicción... La cuestión es que una vez firmada, los directivos de Glaxo empezaron a referirse insistente y descaradamente a ella como «la

carta de retracción de Buse» para ganarse el favor de la empresa de asesoría financiera que en ese momento evaluaba sus productos con el fin de encontrar futuros inversores.

Glaxo también intimidó a otros médicos que habían expresado sus dudas respecto a los efectos de Avandia.<sup>54</sup> Una médico de Maryland quedó estupefacta al ver que varios de los pacientes a quien había recetado Avandia empezaron a presentar síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva, y un informe de sus historiales le hizo ver que existía un porcentaje sorprendentemente alto de pacientes con ese mismo problema.<sup>55</sup> Entonces decidió avisar a los fabricantes del fármaco de ese hecho, pero a raíz de eso la farmacéutica se puso en contacto con el responsable de personal de su hospital para hacerle saber a la médico que tenía prohibido hablar de ese problema, alegando que no se había podido demostrar que las insuficiencias cardíacas congestivas fueran consecuencia de Avandia. La médico se sintió «muy intimidada» por la carta, que leyó como una amenaza implícita de recibir una demanda. Tenía planeado publicar sus resultados, pero tras la carta, uno de los médicos que se había comprometido a aparecer como coautor del artículo dejó de responder a sus correos electrónicos, de manera que tuvo que poner punto y final a la idea de presentarlos a una revista médica.

Como ya he explicado, en 2006 publicamos un estudio poco convencional en la revista *JAMA*, en la que comparábamos los protocolos de los ensayos clínicos de las farmacéuticas con los informes que salieron publicados. Como resultado, descubrimos que los investigadores académicos, cuando colaboraban con la industria farmacéutica, a menudo tenían muy poco margen de maniobra, algo que no se mencionaba posteriormente en los artículos.<sup>56</sup> Al traducir nuestro artículo al danés y publicarlo en la revista de la Asociación Danesa de Médicos, la *Ugeskrift for Lceger*,<sup>57</sup> un representante de la Asociación Danesa de Empresas Farmacéuticas afirmó en un periódico que estaban «muy sorprendidos y furiosos con las críticas» que se desprendían de nuestro artículo. Pero la verdad es que la asociación conocía perfectamente el contenido de los protocolos redactados por las farmacéuticas —y, por lo tanto, que nuestros resultados eran ciertos—. En oposición a lo que afirmaron públicamente, nos presionaron presentando una demanda que carecía de fundamento jurídico, en la que alegaban que habíamos concurrido en mala praxis científica por distorsionar a propósito los datos. Pero no contentos con eso, también se pusieron en contacto con la dirección del Rigshospitalet (el centro en el que trabajábamos), así como con la Corporación de Hospitales de Copenhague, con el Comité de Ética

Científica Central, con la Asociación Danesa de Médicos, con la Agencia Danesa de Medicamentos, con el Ministerio de Sanidad, con el Ministerio de Ciencia y con la revista de la Asociación de Médicos Daneses. Por suerte, decidieron no molestar a la reina de Dinamarca y a nuestro primer ministro. No obstante, a pesar de que la justicia nos absolvió, la asociación siguió insistiendo en que habíamos cometido un delito de mala praxis. Como ven, resulta difícil acabar con esta sarta de mentiras. Decidimos explicar lo ocurrido en un artículo, pero el equipo jurídico del *BMJ* temía que nuestras palabras hicieran que la revista fuera demandada, por lo que finalmente modificaron nuestro artículo para que pareciera que hubiera sido escrito por un periodista.<sup>58</sup>

## REFUTACIÓN DE LOS MITOS DE LA INDUSTRIA

Los mitos referentes al objetivo y a las actividades de la industria farmacéutica se repiten tan a menudo que al final tanto los médicos como los políticos, e incluso la sociedad en general, acaban creyéndoselos. Y lo cierto es que suponen uno de los principales escollos para reformular nuestro sistema sanitario y limpiarlo de corrupción. Por eso me he propuesto desmontar las peores creencias falsas con las que convivimos, porque creo que es primordial realizar este ejercicio antes de proponer soluciones para evitarlas.

*Mito nº ii. Los medicamentos son tan caros por los altos costes de investigación y producción*

Raymond Gilmartin, exdirector ejecutivo de Merck, admitió en su momento que esta afirmación era falsa: «El precio de los medicamentos no está determinado por los costes de investigación. Lo que lo determina, en su lugar, es el valor que tienen en cuanto a su capacidad de evitar y tratar una concreta enfermedad o dolencia».<sup>1</sup> Pero Gilmartin se olvidó de mencionar que los precios de los medicamentos no sólo son un reflejo de lo que la sociedad está dispuesta a pagar por ellos, sino también del grado de habilidad de las farmacéuticas a la hora de mantener la competencia a raya. Las actividades contra la competencia están muy extendidas,<sup>13</sup> por lo que la fijación de precios es muy común.<sup>416</sup>

A menudo oímos decir que comercializar un nuevo fármaco supone una inversión de 800 millones de dólares (tomando como referencia el valor del dólar en el año 2000), pero esta cifra es falsa. Y digo que es falsa porque se basa en métodos manipulados, en teorías financieras muy discutibles y en la creencia de que la información confidencial que entregan las farmacéuticas a sus asesores económicos es veraz, cuando éstos trabajan en universidades financiadas por la propia industria.<sup>117</sup>

En realidad, lo más probable es que el coste real no llegue ni a los 100 millones de dólares.<sup>3</sup>

La zidovudina, el primer fármaco contra el sida que salió al mercado, fue sintetizada en el centro de la Fundación Contra el Cáncer de Michigan en 1964.<sup>3</sup> A Burroughs Wellcome, la farmacéutica que la desarrolló, le costó muy poco dinero y, sin embargo, en 1987 el precio del tratamiento anual para cada enfermo era de 10.000 dólares.<sup>1</sup> Una maniobra de claro abuso de la situación de monopolio del mercado, con muchas personas gravemente enfermas que necesitaban ese fármaco como fuera y al precio que fuera. Cuando, en el año 2003, Abbott incrementó de repente un 400% el precio del ritonavir, su fármaco contra el sida (producto que, recordemos, fue creado gracias a los millones de dólares obtenidos de los bolsillos de los contribuyentes), fue tal el revuelo que miles de médicos decidieron boicotear los productos de Abbott siempre que les fuera posible.<sup>8</sup>

Otro ejemplo parecido es el del imatinib (Glivec o Gleevec), un fármaco muy efectivo contra la leucemia mieloide crónica. Novartis lo había sintetizado, pero no tenía mucho interés en comercializarlo hasta que un hematólogo descubrió que era muy efectivo; en esta ocasión, nuevamente, los costes de producción eran mínimos, cosa que no impidió que Novartis decidiera aumentar su precio para que, en 2002, un año de tratamiento costara 25.000 dólares.<sup>3</sup>

El Taxol es uno de los fármacos contra el cáncer más eficaces que existen. Se obtenía de la corteza del tejo del Pacífico, y posteriormente era sintetizado por los científicos de los NIH estadounidenses.<sup>1</sup> Se entregó el fármaco a Bristol-Myers Squibb, quien —a pesar del bajo coste de producción— en 1993 se embolsaba entre 10.000 y 20.000 dólares anuales por cada enfermo en tratamiento. Cuando caducó la patente, Bristol-Myers demandó a todos aquellos que tenían pensado comercializar un genérico más barato.<sup>9</sup> Veintinueve estados de los cincuenta que componen Estados Unidos demandaron a su vez a la farmacéutica por violar sus legislaciones antimonopolio. Pero la cuestión es que mientras todos estos procesos judiciales seguían su curso —antes de que se llegara a un acuerdo por el cual Bristol-Myers tuvo que pagar 135 millones de dólares—, ésta iba haciendo caja: los beneficios por la venta del Taxol superaron los 5.000 millones de dólares.

Después de que, en 2010, varias de las empresas que comercializaban genéricos del citalopram decidieran inexplicablemente retirar sus productos del mercado danés, el precio del citalopram repentinamente se multiplicó por doce. Las farmacéuticas que decretaron este brutal aumento de precio se negaron a hacer comentarios al respecto.<sup>10</sup>

Otro caso curioso ocurrió cuando todas las farmacéuticas que comercializaban simvastatinas genéricas (que tomaban el 6% de los daneses) decidieron aumentar ocho veces el precio de la dosis de 40 mg.<sup>11</sup> Ésta, como pueden imaginar, era la dosis más habitual. Aunque también existía la dosis de 20 mg y su precio era una quinta parte de la de 40 mg, la legislación danesa prohíbe a las farmacias vender dosis más baratas y decir al enfermo que se tome dos pastillas en lugar de una. Las cinco empresas subieron el precio de sus simvastatinas exactamente al mismo nivel, pero negaron que hubiera un acuerdo para fijar el precio. A raíz de eso, las autoridades danesas iniciaron una minuciosa investigación.<sup>12</sup> Esta jugada sucia supuso un gasto adicional de 63 millones de euros anuales para los contribuyentes, y eso que se trata de un fármaco sin patente.

Schering adquirió de otra farmacéutica una hormona para tratar a las mujeres con síntomas menopáusicos y más tarde la comercializó con un sobreprecio del 7.000%.<sup>4</sup> En Colombia, Roche comercializó el Librium y el Valium en cuanto fueron patentados, con un precio 65 veces superior al del mercado europeo;<sup>6</sup> en 2006, la Comisión Federal del Comercio estadounidense llevó a los tribunales a Lundbeck alegando que se habían aprovechado de la situación de monopolio para sacar provecho de los bebés gravemente enfermos;<sup>13</sup> Lundbeck también adquirió otra empresa estadounidense que había aumentado el precio de la indometacina (un medicamento salvavidas que llevaba mucho tiempo en el mercado) en un 1.300% después de habérsela comprado a Merck. En todos estos casos, no había coste de desarrollo alguno detrás de los exagerados aumentos de precios.

Durante muchos años los obstetras han usado una hormona natural para prevenir los partos prematuros, la progesterona, un fármaco que empezó a comercializarse hace ya más de cincuenta años.<sup>14</sup> Las farmacias la preparaban a petición de los médicos, y el coste de cada inyección rondaba entre los diez y los veinte dólares. Cuando el Gobierno de Estados Unidos aprobó la solicitud de KV Pharmaceutical para comercializar el fármaco (con el nombre de Makena), el precio de cada dosis subió hasta 1.500 dólares. Esto supone un incremento del precio de venta de entre 75 y 150 veces. Con todo el morro del que fueron capaces, KV Pharmaceutical declaró que «todas esas madres se merecen la oportunidad de disfrutar de los beneficios del Makena aprobado por la FDA», mientras los médicos creían que lo único que se conseguiría con ello era que el número de partos prematuros aumentara —y por lo tanto, también el número de neonatos con daños cerebrales permanentes—, ya que muchas mujeres no dispondrían de los recursos necesarios para pagar el fármaco. Hubo médicos que dijeron

que preferían recetar la versión barata de la progesterona, producida por las farmacias; sin embargo, KV Pharmaceutical les respondió mandando cartas a distintas farmacias para que dejaran de expender progesterona y advirtiéndoles de que si seguían produciendo el fármaco, tendrían que enfrentarse a las demandas de la FDA.

Todos somos responsables del complejo sistema en el cual vivimos, donde dependemos unos de otros y sacamos partido de la especialización. Pero ahora que las farmacéuticas han aumentado de manera tan impresionante el precio de los medicamentos, parece que se mofen de la responsabilidad que tienen respecto a los pacientes, a los contribuyentes, a la sociedad entera y a los recursos de los que disponemos, hasta llegar al extremo de enajenarse de la sociedad con la que conviven, como si de burdos delincuentes se tratase. Y esto es ya un auténtico robo.

Los investigadores han demostrado que el coste anual por cada enfermo es inversamente proporcional a la prevalencia de la enfermedad. Investigadores italianos fueron más lejos y desarrollaron una sencilla fórmula que encajaba perfectamente con los datos de diecisiete fármacos para el cáncer:<sup>15</sup>

$$\text{coste anual por enfermo} = 2 \text{ millones de euros} \times e^{-0,004 \times \text{número de pacientes}} + 10.000 \text{ euros}$$

Por lo tanto, el coste anual en Italia del tratamiento que toman 900 pacientes ronda los 60.000 euros.

De la misma forma, los fármacos para los pacientes con déficit de enzimas raras son exageradamente caros (por ejemplo, 600.000 euros para el tratamiento de la enfermedad de Gaucher),<sup>16</sup> a pesar de que toda la investigación realizada hasta el momento, así como las primeras fases del desarrollo de estos fármacos, corrieron a cargo de científicos de los NIH estadounidenses financiados con dinero público.<sup>1</sup>

Por si todo eso fuera poco, el último golpe al mito de que los precios de los medicamentos reflejan los altos costes que supone su investigación y su producción es el siguiente: ¿qué hay acerca de los costes de promoción, que son mucho más elevados?<sup>3</sup> Porque cada vez que compramos un medicamento pagamos no sólo por el producto en sí mismo, sino también por las extravagantes campañas de marketing que realizan las farmacéuticas. Si los nuevos medicamentos son tan buenos como las farmacéuticas nos quieren hacer creer, no habría necesidad de impulsar su uso y convencer a los médicos para que los receten, ¿verdad?

*Mito nº 2. Si no se recetan los fármacos más caros, la innovación cesará*

Este mito está muy extendido entre los políticos y los médicos, a pesar de que es totalmente absurdo. ¿Estarían dispuestos esos políticos y médicos a pagar veinte veces más por su coche únicamente porque su vendedor le diga que, de esa manera, en un futuro existirán coches mucho mejores?

Según las palabras de Marcia Angeli, exdirectora de la revista *New England Journal of Medicine*, la industria farmacéutica insiste en actuar sin el control de la sociedad, además de amenazar a nuestro sistema entero. Su mensaje, en resumen, es claro: «No nos pongáis a prueba. Olvidaos de nuestros pingües beneficios. No protestéis contra estos aumentos de precios insostenibles. De lo contrario, os negaremos el acceso a nuestros remedios milagrosos».<sup>17</sup> A menudo la posición de las empresas es clara: «Si no destinamos dinero para la investigación, desapareceremos». Y las farmacéuticas dicen: «Si no destinamos *vuestro* dinero en investigación, *moriréis*».<sup>7</sup>

Sólo los líderes religiosos disponen de una táctica mejor. Ellos prometen una recompensa *después* de morir, momento en el cual las reclamaciones son ya imposibles. Las promesas de las farmacéuticas son falsas. De hecho, son tan falsas que han dado la vuelta a la relación de causa-efecto. Desde la década de los ochenta, los beneficios de las farmacéuticas se han disparado (véase el capítulo 5). Sin embargo, desde entonces cada vez aparecen menos fármacos innovadores en el mercado.<sup>3</sup> La revista francesa *Précrire* otorga cada año un premio, llamado *La Pilule d'Or* [La píldora dorada], al descubrimiento más importante, y en 2012 tuvo que declarar el premio desierto. Una situación que ya había ocurrido en 2011. Y en 2010.

En 2011, las regiones de Dinamarca propusieron crear un instituto similar al National Institute for Health and Care Excellence (NICE) británico, ya que no podemos permitirnos tal cantidad de fármacos a la venta. Sin embargo, hubo un diputado del partido conservador perteneciente al Ministerio de Sanidad que estaba en contra de priorizar qué fármacos cubría nuestro Estado, alegando que si se establecía un precio máximo, se ralentizaría el desarrollo de nuevos fármacos.<sup>18</sup> Otra de las sugerencias que se presentaron era que los nuevos fármacos se probaran en comparación con los ya existentes —y casi siempre más baratos— para decidir si debían ser aprobados o no. Esta propuesta enfureció a la directora de la Asociación Danesa de la Industria Farmacéutica, Ida Sofie Jensen, quien dijo que «resultaba patético, por no decir descarado, que las regiones danesas volvieran a demostrar su actitud hostil

frente a las farmacéuticas. Las regiones les echan la culpa de todos nuestros problemas económicos». <sup>19</sup> El presidente del Parlamento de las regiones le respondió de manera educada que la industria farmacéutica era la más rentable que existe, y que esperaba que todo ese teatro de títeres llegara pronto a su fin. Si miramos los números, lo cierto es que el gasto de los hospitales daneses en medicamentos se ha triplicado en los últimos ocho años. Un año antes, el Gobierno danés eliminó la cobertura pública a algunos medicamentos que eran excesivamente caros e igual de eficaces que otras versiones más baratas. Ida Sofie Jensen, en respuesta a esta medida, volvió a actuar teatralmente: «Nuestras autoridades se niegan a financiar el progreso farmacéutico. Y tenemos miedo de que esto suponga el punto y final al desarrollo de nuevos medicamentos». <sup>20</sup> Un economista especializado en sanidad declaró, sin embargo, que él creía que una medida como esta incentivaría a las farmacéuticas a crear productos que supongan un verdadero avance científico y no simples fármacos de imitación. Y ahí está la clave: la innovación ha desaparecido del mapa porque a las farmacéuticas les resulta más rentable fabricar fármacos de imitación que destinar sus beneficios a investigaciones novedosas. Así pues, si aplicamos una medida de estas características, todos los pacientes salen ganando.

En todo el mundo, excepto en Estados Unidos cuando gobiernan los republicanos, el objetivo de nuestros gobernantes es el de reducir los costes de los medicamentos. Un artículo publicado en 2001 explicaba diversos casos: que en la República Checa se marcarían los precios máximos de los fármacos cubiertos por el Estado, y que querían limitar el uso de los fármacos más caros en los hospitales universitarios; en Alemania se introdujo también el precio máximo, con el objetivo de ahorrar dos millones de euros al año; en el Reino Unido, el Gobierno solicitó a las farmacéuticas que redujeran el precio de sus productos para llegar a un ahorro de seis millones de euros anuales; y el Gobierno de Australia eliminó de la lista de medicamentos subvencionados un total de 162 fármacos, además de tener planeado reducir en un 27% los precios de otros 1.600 más. <sup>21</sup> Hungría, Bulgaria, Eslovaquia y China también contaban con planes de ahorro.

Sin embargo, es la estrategia del Gobierno de Nueva Zelanda la que resultaba más sencilla e impresionante: <sup>22</sup> en 1993 decidió subvencionar por igual los fármacos de una misma clase (por ejemplo, los AINE y los ISRS) que tuvieran un efecto similar con la misma dosis, independientemente del precio de referencia de cada uno de ellos. Además, las farmacéuticas tenían que negociar el precio y las condiciones de acceso a sus medicamentos con la Agencia Neozelandesa del Medicamento. Los efectos de esta medida fueron increíbles: el precio de las estatinas se redujo a la mitad de lo que costaban en Australia, y el de

los fármacos genéricos era un 75% más barato que en Canadá. El presupuesto destinado a la cobertura de medicamentos aumentó un 2% al año, porcentaje mucho más bajo que el que existía antes de la aplicación de esta medida, que era del 15%, y se logró mejorar la cobertura médica pública. A pesar de que la población del país ronda los 4,4 millones de personas, el ahorro anual llegó a ser de 1.000 millones de euros.

### *Mito nº 3. El ahorro conseguido por un fármaco caro supera su coste*

La directora del Consejo Nacional de Sanidad danés, durante una reunión con los representantes de la industria farmacéutica en la que se habló de estas medidas, explicó que sentía curiosidad por el hecho de que, fuera cual fuera el precio de un nuevo fármaco, la empresa que lo producía siempre ofrecía análisis farmaeconómicos que demostraban que el ahorro por la reducción de bajas por enfermedad, prejubilación y otras condiciones similares superaba en todos los casos el coste del medicamento. La economía es un campo muy maleable, ya que casi siempre puedes obtener el resultado que desees dependiendo de los supuestos que escojas para analizar los resultados. Cuesta imaginar un conflicto de intereses mayor que el que se da cuando una farmacéutica elabora un análisis farmaeconómico de uno de sus productos, o cuando contrata directamente a un economista para que lo lleve a cabo. Sea como sea, lo increíble es que los resultados siempre son favorables a la farmacéutica.

### *Mito nº 4. Las innovaciones médicas son resultado de la investigación financiada por las farmacéuticas*

Se dice con frecuencia que ninguno de los fármacos de los que disponemos fue inventado en los antiguos países comunistas del otro lado del Telón de Acero. Pero ¿y qué? No era lo único que iba mal en esos países dictatoriales. Así pues, esta idea es del todo falaz. De hecho, absolutamente toda la ciencia básica que ha permitido que avanzáramos en la medicina moderna se ha desarrollado gracias a las organizaciones sin ánimo de lucro, las universidades, los centros de investigación y los laboratorios públicos.<sup>13</sup> Un informe del Congreso de Estados Unidos, redactado en 2000, apuntaba que «quince de los veintiún medicamentos más importantes aparecidos entre 1965 y 1992 se desarrollaron gracias al conocimiento y a las técnicas de la investigación financiados públicamente». Existen otros estudios que presentan resultados similares, como por ejemplo que al menos el 80% de los 35 fármacos más importantes fueron creados basándose en los descubrimientos científicos

de los centros de investigación públicos.<sup>24</sup> El National Cancer Institute ha desempeñado un papel fundamental en el desarrollo de 50 de los 58 nuevos fármacos contra el cáncer que la FDA aprobó entre 1955 y 2001.<sup>7</sup>

Por si fuera poco, tres de los descubrimientos más importantes del siglo xx (es decir, la penicilina, la insulina y la vacuna contra la polio) nacieron en laboratorios financiados públicamente. Los NIH estadounidenses realizaron una investigación de los cinco fármacos más vendidos en 1995: el Zantac (ranitidina, para la úlcera), el Zovirax (aciclovir, para el herpes), el Capoten (captopril, para la hipertensión arterial), el Vasotec (enalapril, también para la hipertensión arterial) y el Prozac (fluoxetina, para la depresión). Los resultados indicaban que dieciséis de los diecisiete informes científicos en los que se basó el descubrimiento y el desarrollo de estos fármacos habían sido preparados en centros públicos.<sup>3</sup>

Ya ven que este mito se cae por sí solo. El primer gran descubrimiento farmacéutico para el sida también surgió de una investigación financiada públicamente, y el Gobierno de Estados Unidos destinó el doble de dinero en ella que todas las farmacéuticas juntas.<sup>7</sup> La idea de que las farmacéuticas invierten relativamente poco en grandes descubrimientos está ya bastante generalizada, pero lo peor es que cuando sacan provecho de las investigaciones públicas y se hacen con los nuevos medicamentos, inmediatamente después los comercializan a precios desorbitados, amparados por el monopolio existente. Además, mienten sistemáticamente sobre sus investigaciones, y a menudo se otorgan todo el crédito del nuevo producto y gritan a los cuatro vientos que el mérito es completamente suyo.<sup>7</sup> La tan aclamada colaboración entre el sector público y el privado se desintegra dado que el sector privado constantemente huye cuando se ha hecho con todo el dinero y la fama, y hace que el resto de los mortales queden como estúpidos, o como pobres víctimas de un robo.

Las farmacéuticas invierten sólo el 1 % de sus beneficios en proyectos de investigación básica para descubrir nuevas moléculas, netos de impuestos, mientras que más del 80% del dinero con el que financian las investigaciones básicas para descubrir nuevos medicamentos y vacunas provienen de fondos públicos.<sup>25</sup>

Otro motivo importante de que la mayoría de los descubrimientos farmacéuticos provengan de investigaciones financiadas públicamente es que el capitalismo y la curiosidad nunca van de la mano: la curiosidad requiere tiempo, y los directivos de las farmacéuticas no tienen la paciencia necesaria. Su objetivo es obtener beneficios rápidos de sus inversiones, porque eso les permite progresar hacia puestos más importantes y bien pagados en alguna empresa de la competencia. Los directivos, por lo tanto, no tienen reparos en poner fin a las líneas de

investigación que no presenten progresos dos años después de iniciarse.

Los psicólogos han demostrado ya que el dinero es uno de los peores factores de motivación que existen, en comparación con emplear a los trabajadores en tareas relevantes, que sí da resultado. Como ven, los científicos y los grandes directivos no podrían ser más diferentes. Porque el sueldo no es importante. Lo realmente fundamental es ser capaz de resolver los misterios y aportar algo importante a nuestro mundo. Pongo como ejemplo el caso de Eugene Goldwasser, un infatigable científico que tardó veinte años en descubrir y purificar el primer frasco de eritropoyetina humana.<sup>7</sup>

#### *Mito nº 5. Las empresas farmacéuticas compiten en un mercado libre*

Este mito se utiliza, y con buenos resultados, para reducir la dureza legislativa bajo la falsa creencia de que las fuerzas de mercado solucionarán todos los problemas. Es imposible que exista un mercado libre para unos productos que están fuertemente financiados con el dinero de los contribuyentes, y más aún cuando se cometen tantos delitos.

Durante mi etapa en la industria farmacéutica me sorprendió ver cómo se fija el precio de un medicamento. Los jefes de ventas creaban el llamado «presupuesto de ventas» a corto plazo, y en mi cabeza no podía evitar preguntarme cómo eran capaces de hacer presupuestos con dinero que no tenían, simplemente que esperaban tener. No obstante, una vez hecho esto, lo esencial es cumplirlo. De no ser así, surgirían las preguntas incómodas y todo el mundo estaría preocupado. Cuando las ventas no van bien, existe una solución muy sencilla: aumentar el precio de un medicamento y acordar con tus competidores que ellos también aumenten sus precios al mismo nivel. Así, todos contentos. Esto es ilegal, pero a la vez es muy complicado de demostrar, por lo que el cóctel está servido: estas maniobras son el pan de cada día. Incluso yo mismo he sido testigo de cómo ocurría, a pesar de que nunca he trabajado en el departamento de presupuestos de venta.

#### *Mito nº 6. La colaboración entre el sector público y el privado es beneficiosa para los pacientes*

Éste es un mito eterno, que lleva años en circulación. De hecho, hace poco, en 2012, fuimos testigos de uno de los ejemplos más descarados

de ello. La Association of the British Pharmaceutical Industry (ABPI) publicó unas nuevas directrices para promover la colaboración con los médicos.<sup>26,27</sup> En ellas se hablaba de los objetivos comunes y se instaba a los profesionales sanitarios a «no caer en la tentación de aceptar los mitos negativos sobre la cooperación con la industria». Estas directrices, respaldadas por muchos (como la British Medical Association, el Royal College of General Practitioners, la Academy of Medical Royal Colleges y el Department of Health del Reino Unido), usaban el logo de la revista *The Lancet* para dar veracidad a las graves afirmaciones que en ella se vertían, como que «la industria farmacéutica tiene un papel válido y fundamental en la provisión de formación médica» o que «los representantes médicos pueden ser una fuente de recursos muy útil para los profesionales sanitarios».

Bajo el título de «Los hechos», estas directrices empezaban con dos declaraciones falsas: «Puede que estemos perdiendo o descartando buenas oportunidades debido a las ideas equivocadas que surgen de unas prácticas del pasado que ya no son aceptables, o de los actos de algunas personas que no representan la relación profesional entre los profesionales sanitarios y la industria».

Estas prácticas no son cosa del pasado, y menos aún atípicas. Además, se decía que estas directrices servirían para «reflejar la determinación de la industria farmacéutica en garantizar que las relaciones con los profesionales sanitarios esté basada en la integridad, la honestidad, el conocimiento, las buenas prácticas, la transparencia y la confianza mutua». Siempre nos dicen que «todos los ensayos están sujetos a un riguroso escrutinio», que «los resultados de los ensayos clínicos controlados están en todo momento disponibles» o que «el código de buenas prácticas del ABPI obliga a hacer públicos los detalles de todos los ensayos clínicos». Pero la realidad es bien distinta: no tenemos nunca acceso a los detalles de los ensayos, la mayoría de los resultados se ocultan en los archivos de las farmacéuticas de la manera más eficaz posible (como si de desechos nucleares se tratara) y los ensayos nunca están sujetos a un escrutinio riguroso, ya que los comités de ética ignoran su deber y además no tienen ninguna experiencia en ello.

Las directrices también afirman que «de llevarse a cabo correctamente, la colaboración con la industria no causará ningún daño a la objetividad de las decisiones clínicas», y que las legislaciones existentes garantizan que los niveles de profesionalidad y ética se cumplan. Sin embargo, la realidad demuestra que ocurre justamente lo contrario. También se nos dice que «los descubrimientos científicos y las innovaciones médicas han sido posibles gracias al dinero invertido por las empresas farmacéuticas», ya que «habitualmente el coste de hacer todo lo

necesario antes de que un medicamento sea aprobado para su comercialización es de 550 millones de dólares».

Nunca había visto tantas mentiras y gilipollices juntas en tan pocas frases. La asociación entre el sector público y el privado *puede* que sea beneficiosa para ambas partes en contadas ocasiones, pero lo que resulta innegable es que, como consecuencia de que el poder fáctico permite las maniobras de la industria, quienes realmente salen perdiendo son los pacientes. La idea de que la sanidad pública y la industria farmacéutica tienen objetivos comunes ha sido generada por la palabrería de los equipos de marketing. Uno de los sistemas sanitarios con peor nivel ético es el del Reino Unido. En 2012, el Gobierno británico anunció que los médicos de familia tendrían que trabajar conjuntamente con las farmacéuticas para encontrar la mejor manera de tratar a sus pacientes.<sup>28</sup> Las directrices de la ABPI, respaldadas por el Ministerio de Sanidad británico, afirman al respecto que «las áreas más evidentes en que se puede considerar el trabajo conjunto incluyen la identificación de pacientes no diagnosticados, la revisión de pacientes que no estén bajo control médico y la mejora del cumplimiento terapéutico de los pacientes y del rediseño de su patrón de tratamiento». Esto incluye permitir que los visitantes médicos analicen la lista de pacientes de todos los médicos de familia para seleccionar cuáles creen que deberían tomar fármacos de su empresa.

Sinceramente, creo que la sociedad británica y yo vivimos en planetas diferentes. Quizá deberían echar un vistazo al capítulo 12 de este libro, en el que hablo del uso del Neurotin para todo, donde relato cómo el equipo de ventas también estaba presente cuando los médicos visitaban a sus pacientes y les sugerían tomar sus medicamentos. Pero lo que tendríamos que hacer es justo lo contrario. Deberíamos identificar a los pacientes sobrediagnosticados y sobremedicados, retirarles la mayoría (o la totalidad) de los fármacos que toman y enseñarles que, para una gran mayoría de personas, vivir sin medicación es posible.

Ben Goldacre, en su libro *Mala Farma*, explica que los pesos pesados de la medicina en el Reino Unido conocen perfectamente los problemas de esta situación, pero que deciden mirar hacia otro lado. Esta actitud, al igual que ocurre con los reguladores farmacéuticos, permite el secretismo alrededor del daño que las farmacéuticas provocan en la sanidad pública.<sup>28</sup> Es difícil pensar en una peor forma de traición que ésta. Si yo fuera médico de familia en el Reino Unido, una de dos: o cambiaría de profesión o me iría a trabajar a otro país.

También en 2012, la Federación Internacional de Diabetes (una organización paraguas que acoge a más de 200 asociaciones de diabéticos de 160 países distintos) empezó a colaborar con Nestlé, que comercializa

productos de pastelería de alto contenido calórico y bebidas endulzadas.<sup>29</sup> Nestlé ha provocado un gran número de muertes en los países en vías de desarrollo debido a la promoción de su leche artificial para niños, ya que debe mezclarse con agua potable que a menudo no está disponible en esos países. ¿Quién sabe? Quizá las asociaciones de enfermos de pulmón podrían empezar a colaborar con la industria tabaquera. ¿Por qué no? Sin duda los políticos lo aplaudirían.

*Mito n.º 7. Los ensayos farmacológicos se llevan a cabo para mejorar el tratamiento de los pacientes*

El material promocional y los acuerdos de colaboración entre las asociaciones de médicos y la industria contribuyen a fomentar este mito.<sup>30</sup> La verdad, sin embargo, es que, por más que las farmacéuticas digan que trabajan para los pacientes, tienen la misma responsabilidad de supervisar la salud de la población que la industria de comida rápida en su alimentación.<sup>31</sup> Y ciertamente esto es algo que no les interesa lo más mínimo. O bien se diseña el ensayo para maximizar las ventas, o bien para determinar la mejor manera de prevenir o tratar un problema de salud en concreto.

Cuando se inscriben pacientes para un ensayo, uno de los beneficios de su participación —que casi siempre aparece en el documento de consentimiento— es que el participante contribuye al conocimiento científico, que a su vez tendrá un impacto positivo en el tratamiento de otros pacientes. Sin embargo, y como ya he explicado en el capítulo 5, hoy en día este contrato social se incumple. Los ensayos tienen una finalidad promocional, por lo que si los resultados no son los esperados, se mantienen en secreto o se manipulan antes de ser publicados, a pesar de que deberían estar disponibles para mejorar el tratamiento de los pacientes.

Otro mito con el que convivimos es que la industria no sacaría nada haciendo trampas, ya que pronto se descubriría el engaño y esto tendría un impacto negativo en sus ventas. Esto me lo contó una persona que realizaba ensayos clínicos para una farmacéutica danesa y que estaba convencida de que esto era cierto, por lo que se sentía muy orgullosa de su trabajo. Bien por ella, sinceramente. Pero la verdad es que su trabajo no era el de analizar los datos y decidir cómo deberían interpretarse, ni tampoco si los resultados podían perjudicar las ventas de la empresa y por lo tanto debían mantenerse en secreto. De eso se encargaban otros. Tal como este libro documenta, la verdad es que las farmacéuticas hacen trampas muy a menudo, por el simple hecho de que es difícil demostrarlo

si no se tiene acceso a los datos brutos y porque se trata de un negocio muy rentable.

*Mito nº 8. Hacen falta muchos fármacos similares porque cada paciente responde de manera diferente al tratamiento*

Esta frase se la he oído infinidad de veces a muchos médicos que han asistido a charlas de motivación organizadas por visitadores médicos, y que la asumen como cierta, sin reflexionar sobre su veracidad. Esta idea puede ser verdad en determinados casos —sin duda muy pocos—, pero yo no he visto nunca datos convincentes que así lo avalen. Uno de los ensayos que afirmaba demostrar que los pacientes reaccionaban de manera diferente fue uno realizado con grupos cruzados, en que los participantes con artritis reumatoide tomaban cuatro fármacos diferentes y decían a los investigadores cuál era su preferido.<sup>32</sup> Esto no sirve como prueba de nada, ya que la intensidad de los dolores es muy variable. La única manera de saber si las preferencias de los pacientes son válidas o no es exponiendo los mismos pacientes a los mismos fármacos más de una vez.

*Mito nº 9. Es mejor no tomar genéricos, ya que su potencia es variable*

En una ocasión, Pfizer declaró que sus pruebas con productos genéricos con la misma sustancia activa que su fármaco para el mareo habían demostrado que diez de los diecisiete genéricos analizados no presentaban los niveles de potencia esperados.<sup>6</sup> Pero estas palabras pierden credibilidad si recordamos que las agencias del medicamento se encargan de garantizar que los genéricos sean bioequivalentes con el fármaco original mediante estudios comparativos en voluntarios que miden la concentración de la sustancia activa en sangre.

Son muchos los médicos que se han tragado este mito sin sentido, a pesar de que los investigadores sin conflicto de intereses lo han refutado en incontables ocasiones gracias a sus estudios de biodisponibilidad.

*Mito nº 10. Pagamos por la formación médica continuada, pues el Estado no lo hace*

Si esto fuera cierto, sería un acto de inmensa generosidad, ya que sus costes son muy elevados y es algo que afecta a muchos médicos. Como ya he explicado en el capítulo 8, es tan evidente lo que ocurre que ni siquiera

los órganos de representación de la industria farmacéutica se atreven a negar que así es como hacen sus negocios. Tres de las agencias de publicidad más importantes de Estados Unidos que trabajan con empresas farmacéuticas también invierten en organizaciones de investigación con contrato y también preparan materiales de formación para la industria farmacéutica.<sup>3</sup>

Como contó Marcia Angeli en una entrevista, las farmacéuticas generan la idea de que no sólo se dedican al negocio de la venta de medicamentos, sino también al de la formación médica.<sup>17</sup> Sus inversores quieren que ganen la mayor cantidad de dinero posible vendiendo medicamentos, y sin embargo se las han apañado para que mucha gente crea que, además de venderles cosas, también nos educan. Y eso no puede ser. Es como si esperáramos que las empresas cerveceras, además de vender cerveza, también se dedicaran a alertarnos sobre los peligros del alcoholismo. Y aquí entra en juego asimismo un conflicto de intereses: las farmacéuticas pueden educar a los médicos acerca de los medicamentos siempre y cuando hablen de sus beneficios; ahora bien, ¿acaso alguna de ellas va a decirles «nuestro medicamento en realidad no es demasiado bueno. Pruebe el de otra empresa, ése sí funciona»? ¿Verdad que no? ¡Pues claro que no! Eso no va a pasar nunca.

EL FALLO GENERAL DEL SISTEMA PIDE A  
GRITOS UNA REVOLUCIÓN

**Me resulta muy difícil creer que un sistema tan corrupto como éste tenga algo de bueno, o que sea merecedor de la gran cantidad de dinero que invertimos en él.**

MARCIA ANGELL, *exdirectora del New  
England Journal of Medicine*<sup>1</sup>

**Si nuestro objetivo fuera la mejora de la sanidad, en lugar de invertir tanto dinero en fármacos caros para reducir el colesterol, deberíamos invertir unos miles de millones en campañas eficaces para reducir el tabaquismo, aumentar la actividad física y mejorar nuestra alimentación.**

MOYNIHAN Y CASSELS, *Selling Sickness*<sup>1</sup>

NUESTROS FÁRMACOS NOS MATAN

Los medicamentos nos matan a gran escala. Y ésta es la prueba inequívoca de que el sistema que hemos creado está fuera de control. Hay datos fiables disponibles,<sup>35</sup> y lo que he sacado en claro de los diversos estudios de los que disponemos es que cerca de 100.000 personas fallecen cada año en Estados Unidos por culpa de los fármacos que toman, a pesar de que lo hacen correctamente. Puede que otros 100.000 fallezcan por errores, como tomar una dosis demasiado alta, o tomar un medicamento sin tener en cuenta sus contraindicaciones. Un estudio muy detallado realizado en Noruega permitió descubrir que el 9% de las muertes en los hospitales fueron causadas directamente por los fármacos suministrados a aquellas personas, y otro 9% indirectamente.<sup>6</sup> Puesto que en los hospitales se dan un tercio de todas las muertes, estos

porcentajes indican que cada año mueren a causa de ello unos 200.000 estadounidenses. La Comisión Europea estima que las reacciones adversas son las responsables de la muerte de 200.000 europeos cada año (con un coste de 79.000 millones de euros),<sup>7</sup> una cifra algo más baja que en Estados Unidos, ya que la población en la Unión Europea es un 60% mayor que la de Estados Unidos. En 2010, 600.000 estadounidenses murieron a causa de una cardiopatía, 575.000 más debido al cáncer, y otros 140.000 más debido a enfermedades respiratorias crónicas.<sup>8</sup> Esto significa que, en Estados Unidos y en Europa,

los medicamentos son la tercera causa de muerte, después de las cardiopatías y el cáncer.

El número real de muertes causadas por los fármacos muy probablemente sea aún mayor. Tanto en la historia clínica como en los informes forenses, a menudo las muertes relacionadas con medicamentos con receta son consideradas muertes por causa natural o desconocida, debido a que resulta casi imposible determinar cómo ocurrieron. Por ejemplo, hay muchos fármacos que provocan arritmias cardíacas, una de las principales causas de muerte entre los pacientes que toman fármacos neurolépticos. En capítulos anteriores he calculado aproximadamente el número de muertes relacionadas con determinados fármacos, y aunque no las he seleccionado sistemáticamente, los datos respaldan el descubrimiento de que los fármacos son una de las principales causas de muerte:

- El uso de fármacos de calidad inferior ha causado insuficiencia cardíaca a 40.000 pacientes de Estados Unidos (pág. 164).
- En el punto más alto de su empleo, se estima que los fármacos antiarrítmicos provocaron alrededor de 50.000 muertes anuales en Estados Unidos (pág. 199).
- En 2004, el rofecoxib podría haber causado la muerte por trombosis a cerca de 120.000 personas en todo el mundo (pág. 246).
- En 2004, el celecoxib podría haber causado la muerte por trombosis a cerca de 75.000 personas en todo el mundo (pág. 254).
- Los AINE pueden causar la muerte de cerca de 20.000 pacientes cada año en Estados Unidos debido a úlceras complicadas (pág. 257).
- Hasta 2007, la olanzapina había acabado con la vida de unas 200.000 personas en todo el mundo (pág. 342).

A todas estas muertes hay que sumar también los millones de pacientes que cada año experimentan daños graves e incapacitantes

debido a los fármacos que toman.<sup>9</sup> Resulta muy complicado discernir las causas de cada uno de los fallecimientos, ya que pueden ser resultado de diversos factores. El tabaquismo provoca muchas muertes por enfermedades cardiovasculares y cáncer, por lo que si estudiamos el tabaco como causa única, obtenemos que el número de muertes anuales en Estados Unidos es de aproximadamente 440.000.<sup>10</sup> Por lo tanto, el número de muertes causadas por los fármacos es más o menos la mitad de las muertes por tabaquismo.

Las principales causas de estas muertes son la excesiva permisividad de la regulación farmacéutica, la sobremedicación, la polimedicación, el poco conocimiento de los efectos nocivos de los fármacos y el excesivo número de advertencias para cada uno de ellos, que hace que los médicos sean incapaces de estar al corriente de todas. También abundan los errores humanos, pues los actuales sistemas sanitarios son demasiado complejos para que el cerebro humano pueda controlarlos en su integridad. Imaginemos que los pilotos aéreos tuvieran que trabajar con miles de botoncitos en su panel de control y que, además, cada uno de esos botoncitos estuviera relacionado con otro, de manera que se realizaran acciones diferentes dependiendo de si se accionaran por separado o conjuntamente. Pues bien, éste es el sistema operativo de cada paciente que toma varios medicamentos.

Necesitamos cambios radicales. El aspecto más importante es desmedicalizar nuestras sociedades siguiendo el mismo principio que el de los pilotos aéreos: nadie se atrevería a pilotar un avión si cada una de nuestras acciones tuviera un resultado imprevisible. Y esta tarea de desmedicalización está en manos de cada uno de nosotros. Es tan simple como ser cautelosos con los fármacos que tomamos. A menos que sea absolutamente indispensable tomar un fármaco, no lo tomemos. De verdad, muy pocas veces necesitamos tomar fármacos. Son mínimas las ocasiones en que un fármaco puede salvarnos la vida, o provocar una mejoría importante en nuestra vida; la mayoría de las veces los fármacos no provocan un efecto positivo en nosotros (véase el capítulo 4). Un análisis sistemático permitió descubrir que, en pacientes de avanzada edad, el abandono del tratamiento con fármacos antihipertensivos y psicotrópicos era generalmente beneficioso, y en el caso de los psicotrópicos los resultados mostraron que disminuía la incidencia de caídas y de pérdida de capacidad cognitiva.<sup>11</sup>

Y es que las farmacéuticas han multiplicado sus ventas vendiendo medicamentos a personas sanas que no los necesitan. Es como un cáncer que ha ido creciendo descontroladamente en nuestra sociedad durante años y años, que ha ido alimentándose gracias en buena parte al crimen organizado, la deshonestidad científica, las mentiras despiadadas y los

sobornos. Y ha llegado el momento de ponerle punto final.<sup>12</sup>

Los editores de las revistas especializadas saben muy bien dónde está el problema. Como dijo Drummond Rennie, director adjunto de *JAMA*, «las empresas farmacéuticas, debido a su actitud arrogante y su descarada falta de respeto por el bienestar de las personas, han acabado por perder toda su credibilidad. Y la FDA, con sus débiles reprimendas ante los poderosos antojos de las farmacéuticas, ha lanzado por la borda la histórica reputación de la que disponía, renunciando así a la confianza que despertaba en la sociedad».<sup>13</sup> Rennie también apunta que, en cuanto Jerome Kassirer, Marcia Angeli y Richard Smith abandonaron sus respectivos puestos como directores en el *New England Journal of Medicine* y en el *BMJ*, decidieron publicar un libro en el que se lamentaban de la terrible influencia que el poder económico de la industria farmacéutica ejerce en la ética y en el trabajo de los editores especializados.<sup>14,15</sup>

El caso de nuestros políticos, sin embargo, es algo distinto, pues entienden tan poco del asunto que a menudo sus decisiones acaban empeorando aún más la situación. La salud de las personas no es una de las prioridades en Estados Unidos, donde el sistema imperante, basado en los beneficios económicos, sale ganando a medida que el número de personas que enferman es mayor.<sup>12</sup> Las campañas propagandísticas en ese país han tenido éxito, y es que la mitad de los estadounidenses creen que su sistema sanitario es el mejor del mundo, aunque con una importante diferencia de resultados según su ideología política (el 68% de los votantes republicanos frente al 32% de los votantes demócratas).<sup>16</sup> La afirmación de que lo que es bueno para las grandes farmacéuticas también es bueno para las personas, y que los poderes de mercado solucionan todos los problemas, se contradice por completo con los hechos. Estados Unidos tiene uno de los sistemas sanitarios más ineficaces de los países desarrollados.<sup>17,18</sup> Los únicos tres países con peor esperanza de vida que Estados Unidos (Hungría, Polonia y Eslovaquia) son antiguos países comunistas (véase anexo 16). Y lo cierto es que la esperanza de vida de la población estadounidense es relativamente baja, a pesar de que Estados Unidos dispone de muchos más recursos que cualquier otro país. Un informe de 2008 de la Commonwealth Fund determinó que Estados Unidos estaba en la última posición de los diecinueve países industrializados en diferentes aspectos de la sanidad.<sup>19</sup> Según el informe, se estimaba que si esos indicadores estuvieran al mismo nivel que los de otros países industrializados, cada año habría un mínimo de muertes menos y el Estado se ahorraría por lo menos 100.000 millones de dólares, y relacionaba el problema con la debilidad de base de los médicos de atención primaria estadounidense. Otro estudio, que tenía

como objetivo comparar los 3.075 condados que conforman Estados Unidos, dio como resultado que por cada aumento del 20% en el número de médicos de atención primaria se producía una reducción del 6% en la mortalidad total.<sup>20</sup> La posición relativa de Estados Unidos en los indicadores sanitarios con respecto al resto de países de la OCDE también empeoró durante el período en que la proporción de médicos especialistas aumentó.

En Estados Unidos el despilfarro es enorme. En relación con el tamaño de su población, en el año 2000 la cantidad de fármacos consumidos en ese país era 2,7 veces mayor que en los países de Europa, y aun así —o quizá debido a esto— los resultados eran mucho peores.<sup>21</sup>

Los datos incluidos en el anexo 16 tienen más de diez años. En la actualidad la situación de Estados Unidos es aún peor, ya que destina el 18% de su PIB a sanidad,<sup>22</sup> lo que supone casi el doble de lo que destina cualquier otro país industrializado. La desventaja de los estadounidenses en sanidad no es sólo culpa de las extremadas diferencias de ingresos y la pobreza generalizada que se da entre sus habitantes, ya que también la sufren las personas con seguro médico, educación universitaria, ingresos elevados y estilos de vida saludables. A los estadounidenses les va mal incluso en lo referente a las muertes que se podrían haber evitado con un tratamiento médico. La caída de la mortalidad evitable en los diecinueve países industrializados era de una media del 16% en un período de cinco años, mientras que en Estados Unidos era sólo del 4%.<sup>23</sup> Otro dato sorprendente del anexo 16 es que no existe relación alguna entre el dinero destinado a la sanidad y la esperanza de vida.

El Reino Unido cada vez se parece más a Estados Unidos en ese aspecto, ya que avanza hacia una mayor privatización de la sanidad. Su esperanza de vida es de las más bajas de Europa, y las cifras de personas con enfermedades crónicas y minusvalías están en un término medio, entre las de Estados Unidos y el resto de Europa.<sup>24</sup>

Estos datos tan aleccionadores dejan bien a las claras que el capitalismo y la privatización tienen un gran impacto negativo en la sanidad pública y sirven para explicar por qué la gran mayoría de los médicos europeos tienen ideas de izquierdas en lo que se refiere a sanidad. La idea de que los beneficios económicos adquieran relevancia en cualquiera de las profesiones sanitarias y asistenciales nos incomoda a todos, incluidos aquellos que se manifiestan más de derechas en otros aspectos políticos. Amamos nuestros sistemas de sanidad pública, aquello a lo que los políticos estadounidenses llaman con desprecio «medicina socializada».

¿CUÁNTOS MEDICAMENTOS NOS HACEN FALTA REALMENTE?  
¿YA QUÉ PRECIO?

Gastamos cantidades ingentes de dinero en fármacos, cuando los pacientes estarían mejor sin ellos. Y la hipertensión es un buen ejemplo de que no podemos fijarnos sólo en los beneficios de la prevención. Cuando los investigadores preguntaron por el estado de 75 pacientes con hipertensión controlada, sus médicos afirmaron que todos ellos habían mejorado su estado, mientras que sólo 36 de los pacientes respondieron que estaban mejor, y sólo uno de sus familiares contestó afirmativamente. Las respuestas al cuestionario de los familiares de los pacientes indicaban que 22 de los pacientes habían experimentado un empeoramiento de su estado debido a su preocupación excesiva por la enfermedad, a una disminución de su energía y de su actividad física y sexual, o a su irritabilidad. El motivo por el cual todos los médicos afirmaron estar satisfechos con el tratamiento es que ninguno de sus pacientes se quejó de ello.<sup>25</sup>

El cribado de la hipertensión no presenta en apariencia ningún efecto positivo,<sup>26</sup> pero sí consecuencias perjudiciales. Un estudio realizado en 1984 con trabajadores de la industria del acero mostró que los que habían sido diagnosticados de hipertensión habían faltado más al trabajo y que sus matrimonios se habían visto afectados, hasta el punto de que cinco años más tarde habían ganado 1.093 dólares menos que el resto de los trabajadores con el mismo sueldo.<sup>27</sup> De hecho, esta disminución de los beneficios económicos se apreciaba incluso en los que no tomaban fármacos antihipertensivos.

También debemos tener en cuenta que las arterias se vuelven más rígidas con la edad, y que la disminución de la presión arterial en los pacientes de mayor edad puede provocar vértigo y caídas. En un estudio realizado en ancianos hipertensos se concluyó que los que empezaban el tratamiento con antihipertensivos tenían un 43% más de riesgo de sufrir fractura de cadera.<sup>28</sup> Además, un cuarto de los que sufrían fracturas morían durante el siguiente año,<sup>29</sup> debido a neumonías o trombosis provocadas por la inmovilización. Un profesor de cardiología emérito dijo en una ocasión: «No convirtamos a los ancianos en pacientes, permitámosles disfrutar del gozo de estar sanos (es decir, sin medicación)».<sup>30</sup>

El tratamiento de los pacientes con la presión arterial muy alta puede salvar vidas, por supuesto, pero precisamente por eso debemos tener en cuenta los efectos adversos de estos fármacos antes de recetarlos a pacientes de menor gravedad. Porque los daños que provocan los medicamentos son igual de graves para las personas enfermas de gravedad y para las que no lo son. La ventaja que presenta el balance de los daños, por lo tanto, puede convertirse en perjudicial si seguimos tratando a las personas que están sanas y únicamente tienen un factor de

riesgo alto. Tratar a tantas personas sanas para prometerles que tendrán un riesgo menor de presentar alguna complicación si siguen tomando un medicamento durante el resto de sus vidas sale muy caro. Y es que ¿verdad que a nadie le subvencionan el seguro de la casa o del automóvil? Pues esto nos hace plantearnos si resulta sensato destinar parte de los impuestos a seguros médicos. En economía existe un concepto llamado «voluntad de pago»: si el coste de tratar a una persona profilácticamente durante cinco años es de 3.000 euros, y se consigue que una de cada 30 personas no presenten un episodio adverso, ¿cuánto estaría alguien dispuesto a pagar por su propio seguro médico? ¿Acaso las 30 personas estarían dispuestas a pagar los 3.000 euros y seguir medicándose durante cinco años más a cambio de una probabilidad de uno entre treinta de no presentar complicaciones? Estoy convencido de que buena parte de ellos preferirían gastarse ese dinero en unas vacaciones. Por lo menos, yo lo preferiría.

Si el uso que hacemos de los medicamentos fuera realmente sensato, lograríamos tener una población mucho más sana y con un coste económico muchísimo más reducido del que tenemos hoy. En 2012, las 50 principales farmacéuticas recaudaron más de 610.000 millones de dólares por medicamentos recetados a personas.<sup>31</sup> No tengo duda de que el 95% de ellos eran innecesarios, y ello supondría un ahorro de 580.000 millones de dólares, equivalente al gasto que representan los medicamentos más vendidos (y que son veinte veces más caros que sus alternativas más baratas e igual de eficaces). Como ven, estamos todos sobremedicados. Imaginen por un momento lo que podríamos llegar a hacer con esos 580.000 millones de dólares. Sólo diecisiete países en todo el mundo tienen un PIB mayor.

No creo que esté exagerando. Muchos otros han calculado que sólo en Estados Unidos se gastan 200.000 millones de dólares anuales en tratamientos innecesarios,<sup>31</sup> y aunque hay que tener presente que dentro de este gasto se incluyen también otros tipos de tratamientos que no requieren medicación, y que la mala administración también contribuye a ese gasto, sus cifras son similares a las mías, y eso que sólo hacen referencia a un único país, Estados Unidos.

## EL ÁNIMO DE LUCRO ES UN MODELO EQUIVOCADO

A pesar de que la industria farmacéutica experimenta una grave obesidad empresarial, sigue forzando a la sociedad a tomar más y más medicamentos. La Federación Europea de Empresas Farmacéuticas publicó un informe en el año 2002 donde se identificaban veinte enfermedades y dolencias para las cuales creían que no se habían logrado los beneficios necesarios.<sup>33</sup> El informe alertaba, a lo largo de 98 páginas, del peligro de la falta de tratamiento. Sin embargo, ninguna de las 184 citas incluidas en el informe era de algún análisis exhaustivo, cuando lo cierto es que disponemos de muchos análisis de cada una de esas veinte enfermedades que hubieran enfriado el pánico que pretendía causar la federación. Simplemente se citaron los ensayos positivos y se ignoraron los negativos. Evidentemente, no aparecía citado ni un solo estudio sobre la sobremedicación.

Los fabricantes de medicamentos también se llevan su parte del pastel: en 2010, cuatro de los diez ejecutivos mejor pagados de Estados Unidos trabajaban en empresas farmacéuticas y sanitarias. John Hammergren, el directivo mejor pagado del país, ocupaba el cargo de director ejecutivo de la distribuidora farmacéutica McKesson Corporation y tenía un sueldo de 145 millones de dólares anuales,<sup>34</sup> y si por alguna razón un día querían despedirlo, recibiría una indemnización de 469 millones de dólares, lo que equivale a 10.000 veces los ingresos de una familia media estadounidense. ¿Qué hacer ante tal obscenidad? Pues bien, al menos eso nos permite ver qué funciona mal dentro de la cultura del engaño y la avaricia que impera en Estados Unidos.<sup>35</sup> La tasa diferencial entre los sueldos de los directores ejecutivos de una empresa y sus empleados es de 13 a 1 en Alemania y de 11 a 1 en Japón. Hasta 1970, también era de 11 a 1 en Estados Unidos, pero actualmente ha escalado hasta situarse en una impactante 531 a 1. El sistema de bonificaciones estadounidense, además, crea un incentivo mínimo para la innovación y otro enorme para el fraude. En las grandes compañías farmacéuticas el valor de las opciones financieras de los altos cargos normalmente supera los 50 millones de dólares, lo que genera incentivos para aumentar el precio de las acciones para después decir eso de «coge el dinero y corre».<sup>35</sup>

Lamentablemente, parece que la población estadounidense no está dispuesta a acabar con sus graves problemas fundamentales. Esto tuvo un impacto en el resto del mundo en 2008, junto con el inicio de la crisis económica, después de que la estupidez de los políticos eliminara los topes para las inversiones de alto riesgo siguiendo el consejo de economistas igual de estúpidos que creían que el mercado lograría solucionar

todos los problemas y se regularía solo. Estoy convencido de que de aquí a poco sufriremos otra crisis económica peor que la de 2008 y Estados Unidos volverá a ser el culpable. No deja de ser extraño que así sea, ya que muchos estadounidenses son cristianos devotos y la Biblia está llena de historias terribles sobre la avaricia infinita. Cuesta creer que nadie recuerde esos pasajes.

A continuación les explico un ejemplo de las consecuencias que conlleva el perverso sistema de incentivos con el que convivimos:<sup>36</sup> Aventis desarrolló un fármaco para el cáncer, llamado eflornitina, que resultó no tener efecto para el cáncer pero sí para la enfermedad del sueño. Debido a que el número de pacientes con esta enfermedad es muy reducido, Aventis decidió dejar de fabricar la eflornitina. Más tarde se descubrió que también era un eficaz depilatorio. Por lo tanto, si se logró que el fármaco volviera a fabricarse y se pudiera vender a un precio muy reducido a los africanos con enfermedad del sueño fue debido al simple hecho de que había muchísimas mujeres occidentales dispuestas a comprarlo para depilarse el vello facial.

El control que ejerce la economía de mercado en el ejercicio de la medicina no cubre demasiado bien las necesidades de los pacientes y resulta incompatible con la ética que debe regir la profesión.<sup>27</sup> Los imperativos comerciales para ganar dinero no cumplen los beneficios sociales que tanto promulgan los defensores de las leyes de mercado. El sector de la investigación privada en Estados Unidos se enfrenta constantemente a un aumento de los costes, a una menor calidad de la sanidad y a mayores índices de complicaciones médicas y fallecimientos en sus instalaciones que el sector de la investigación pública. Incluso los fraudes de facturación son mucho más habituales en los hospitales privados que en los públicos.<sup>37</sup> Lo más triste es que nuestras universidades también se han apuntado al carro de la colaboración entre empresas y facultades, así como a la obsesión por las patentes. Esto tiene consecuencias muy perjudiciales para la ciencia de interés público, como por ejemplo los estudios de los riesgos ocupacionales y otros muchos tipos de prevención de enfermedades no farmacológicas, ya que no ofrecen interés comercial alguno.<sup>38</sup>

Resulta intrínsecamente inmoral que los fármacos puedan patentarse. Somos libres de no comprar cualquier otro producto patentado si su precio nos parece demasiado alto, y no nos pasará nada. Sin embargo, con los medicamentos la cosa es distinta, porque si no podemos pagar un fármaco patentado que puede salvarnos la vida tenemos muchas posibilidades de morir. La única forma de actuar con respecto a los fármacos es abandonar el sistema actual e instaurar otro distinto en que las organizaciones sin ánimo de lucro inventen, desarrollen y pongan a la

venta nuevos fármacos. Varios países capitalistas han creado ya sus propias farmacéuticas nacionalizadas,<sup>39,40</sup> algo que también se propuso en 1976 en el Reino Unido.<sup>41</sup> La idea no llegó a cuajar, pero en 2007 el Medical Research Council británico declaró que tenía planeado poner en marcha este sistema para lograr avances en el campo de las enfermedades raras.<sup>42</sup>

Si resulta imposible dejar de lado este sistema basado en el beneficio económico, siempre tenemos la alternativa de introducir un nuevo sistema de recompensas, por el cual las farmacéuticas, en lugar de acabar con el monopolio de las patentes, reciban una bonificación monetaria cada vez que logren la autorización de comercializar un producto; además, la cantidad de dinero recibida dependería del grado de innovación que supusiera el fármaco. El siguiente paso sería ofrecer la licencia de comercialización a varias empresas, para que lo fabricaran y vendieran a precios genéricos, lo que aseguraría que incluso los habitantes de los países más pobres pudieran pagarlos. La estrategia mundial y plan de acción de la OMS sobre salud pública, innovación y propiedad intelectual (GSPoA) implementada por la OMS en mayo de 2008, así como las Conclusiones sobre la Sanidad Mundial del Consejo de la Unión Europea de mayo de 2010, reclamaban un sistema de innovación basado en las necesidades y una mayor exploración de los modelos de innovación que desligaran los costes de investigación y desarrollo del precio de los medicamentos para estimular la investigación basada en las necesidades y conseguir un mayor acceso a las tecnologías médicas básicas.<sup>43</sup> Esto permitiría abordar los tres principales fallos del modelo de innovación médica actual: falta de disponibilidad, falta de acceso y falta de adecuación de los nuevos productos. También reduciría significativamente los incentivos del desarrollo de fármacos de imitación y la promoción de los medicamentos recetados en exceso, o de los que no son más eficaces que sus alternativas más baratas.

#### ENSAYOS CLÍNICOS

La razón por la cual no debemos confiar en los ensayos realizados por las farmacéuticas es muy simple: ¿verdad que no confiaríamos en alguien que nos ha mentido repetidas veces, a pesar de que en ocasiones nos diga la verdad? La industria farmacéutica ha roto con nuestro voto de confianza y tiene un enorme conflicto de intereses. Además, las farmacéuticas escogen a los investigadores con quienes tienen mayores relaciones porque no hacen preguntas incómodas. Permitir que las farmacéuticas lleven a cabo ensayos clínicos de sus propios medicamentos es como dejar

que un acusado se juzgue a sí mismo en un juicio. Pongamos por caso que estoy acusado de un delito grave y aparezco en el juzgado con carpetas y cajas con más de 250.000 páginas de documentos que prueban mi inocencia redactados por mí mismo (éste es el volumen de documentación clínica que se presenta para un nuevo fármaco) y explico al juez que ésta es la única prueba que existe, y por lo tanto la única sobre la cual puede emitir su sentencia. Me echarían a patadas del juzgado.

Resulta extraño que a todos nos parezca normal un sistema en el cual la industria es juez y parte, ya que una de las normas más estrictas del derecho administrativo es precisamente que está prohibido que haya nadie en posición de juzgarse o evaluarse a sí mismo. El hecho de que las agencias del medicamento echen un vistazo al material que les entregan no compensa esta transgresión, ya que muy a menudo las pruebas se tergiversan para que pasen inadvertidas. No deberíamos permitir que la industria farmacéutica realizara ensayos clínicos. En lugar de eso, lo que sí podría hacer es entregar dinero para subvencionar los ensayos clínicos públicos. Esto supondría un gran ahorro económico para las farmacéuticas. La Sociedad Europea de Cardiología estima que el coste de realizar ensayos clínicos en centros universitarios es entre diez y veinte veces menor que el de los ensayos del sector privado, debido a que en éstos existen muchos intermediarios que se embolsan jugosos sobrecostes.<sup>44</sup> De forma similar, el National Cancer Institute ha calculado que podría llevar a cabo ensayos clínicos por poco más del precio habitual de los fármacos.<sup>40</sup> De hecho, el último ensayo que realicé contó con la colaboración de varios centros, y contaba con 112 participantes con artritis reumatoide tratados con fármacos modificadores de la enfermedad durante seis meses,<sup>45</sup> y el presupuesto total era menor que mi sueldo de un solo mes. Las farmacéuticas nos regalaron los placebos, y sólo tuvimos que comprar los fármacos. Como ven, esto demuestra que es posible realizar ensayos clínicos por muy poco dinero, siempre y cuando los médicos quieran.

Lo cierto es que el sistema actual se sustenta en premisas erróneas. El capitalismo funciona según el principio que dice que el riesgo privado sólo puede producir o pérdidas privadas o riqueza privada. Pero la idea de que el riesgo público —el de los pacientes que participan en los ensayos— se convierta en riqueza privada es una perversión de la ética capitalista y una explotación de los pacientes.<sup>38</sup> Hace falta un cambio cultural importante para que veamos los ensayos clínicos como una iniciativa pública, para el bien público, y que por lo tanto deben ser responsabilidad de las instituciones académicas independientes.<sup>146</sup> Los expertos

académicos también pueden ejercer un sesgo —e incluso ser sobornados por la industria—, pero acabaríamos con este problema si garantizáramos el correcto enmascaramiento del placebo y del fármaco a los investigadores durante la fase de análisis de datos y de redacción de los manuscritos. Así es como realizo yo los ensayos aleatorizados:<sup>47</sup> analizo los datos codificados y redacto dos artículos diferentes, y el código no se desvela hasta que mis coautores aprueban ambos manuscritos.

Mientras seguimos a la espera de un cambio radical en el sistema, que puede que nunca llegue, lo que sí podemos hacer es realizar nuestros propios ensayos independientes de los nuevos fármacos para decidir si vale la pena que los cubra la Seguridad Social o no. En los Países Bajos, la legislación de 1979 confería al ministro de Sanidad la potestad de restringir determinadas tecnologías a determinados hospitales mientras estuvieran siendo evaluados por análisis sistemáticos de la literatura especializada.<sup>48</sup> En 1986 se creó un fondo de cerca de dieciséis millones de euros anuales con el fin de subvencionar nuevos fármacos y tecnologías siempre que fueran «parte de un estudio correctamente diseñado para analizar sus efectos», es decir, un ensayo aleatorizado.

Los fondos para los ensayos independientes podrían provenir de los impuestos. La industria farmacéutica gana grandes cantidades de dinero gracias a la investigación financiada públicamente y a la subvención de los fármacos, por lo que sería lógico que las farmacéuticas estuvieran sujetas a unos impuestos que permitieran a los especialistas académicos realizar los ensayos necesarios para comparar un nuevo fármaco con el mejor tratamiento disponible antes de seguir adelante. Si graváramos las recetas con un impuesto reducido, del 2%, generaríamos rápidamente una importante cantidad de dinero para destinar a la investigación. La Agencia Italiana del Medicamento obliga a las farmacéuticas a contribuir con el 5% de sus gastos promocionales, aparte de los salarios, lo que ha permitido crear un gran fondo, parte del cual se destina a financiar la investigación clínica independiente.<sup>49,50</sup> También existen iniciativas similares en otros países, como España.<sup>50</sup> Otro sistema es que los fondos provengan asimismo de los presupuestos estatales u hospitalarios, ya que los ensayos independientes pueden convertirse fácilmente, en lugar de en un gasto, en una fuente de ingresos. Si realizamos ensayos en que sólo la mitad de los participantes tomen el fármaco nuevo y caro, ahorraremos la mitad de los costes farmacéuticos, y una vez acabado el estudio a menudo descubriremos que el nuevo fármaco no ofrece ninguna ventaja respecto a los antiguos.

Si fuera obligatorio realizar ensayos independientes antes de tomar una decisión, ahorraríamos una gran cantidad de dinero de las arcas del Estado y obtendríamos una gran mejora cualitativa en el sistema

sanitario. Además, dejaría de ser rentable crear infinidad de fármacos de imitación y de autoimitación, y por lo tanto las farmacéuticas se verían forzadas a realizar investigaciones innovadoras en lugar de gastar dinero en marketing. El resurgimiento de la cláusula de «necesidad médica» noruega implicaría también una reducción de fármacos de imitación. En Noruega sólo existían siete AINE en el mercado —mientras que, por ejemplo, en los Países Bajos había 22 diferentes a la venta—, pero su cláusula de necesidad médica fue eliminada en 1996, cuando tuvieron que equiparar su proceso de aprobación de fármacos con el vigente en el resto de la Unión Europea.<sup>51</sup> De todas formas, como tampoco existe una gran competitividad en los precios, poco importan los costes de un medicamento, haya 22 o 7 del mismo tipo. En cambio, sí puede significar mucho en lo referente a la innovación médica.

Los experimentos farmacéuticos independientes también conllevarían la posibilidad de comparar los fármacos nuevos con los antiguos y más baratos en circunstancias justas en que el fármaco viejo no se administrara en dosis demasiado altas —como para que el fabricante pudiera alegar que el nuevo fármaco ofrece una mayor tolerancia— ni tampoco demasiado baja —como para alegar que el nuevo fármaco es más eficaz—. Otro de los problemas actuales es la escasez de estudios comparativos sobre las intervenciones no farmacológicas. Cuando los autores de un estudio descubrieron que un programa de ejercicio físico y una dieta para la pérdida de peso era mejor en la prevención de la diabetes de tipo 2 que la metformina (con una eficacia del 56 y del 31%, respectivamente),<sup>52</sup> lo único que mencionó el *Wall Street Journal* fue el efecto del fármaco, ignorando por completo la alternativa.

No sólo se trata de mejorar las investigaciones, también es necesaria una mayor honestidad a la hora de notificar los daños y los peligros reales, algo que todos los ensayos de la industria pasan por alto. A pesar de que lo primero que sabemos de cualquier fármaco es que puede causar daños, cuando se analizaron 192 informes de los estudios clínicos de al menos 100 pacientes, se descubrió que el espacio medio dedicado a la descripción y enumeración de los daños era de un tercio de una página, o lo que es lo mismo, el mismo espacio que ocupan los nombres de los autores y sus filiaciones.<sup>53</sup>

Finalmente, la base de cualquier propuesta de ensayo clínico debería ser la de analizar de manera rigurosa, sistemática y actualizada la totalidad de los anteriores ensayos con fármacos similares, incluyendo un metaanálisis siempre que fuera posible.<sup>54</sup> A menudo esto nos permite descubrir que lo que en los anteriores ensayos parecían resultados «contradictorios», en realidad no lo son. Si no hacemos eso, se aprobarán un gran número de ensayos poco éticos, puesto que seguiremos

desconociendo si un fármaco puede salvar vidas o si es perjudicial. Este requisito fue introducido en Dinamarca en el año 1997,<sup>55</sup> pero por algún motivo que desconozco fue discretamente eliminado en cuanto se revisó la legislación referente a los ensayos clínicos. Los comités éticos de investigación clínica han ignorado por completo todo aquello que realmente importa a los pacientes; no han hecho nada para garantizar que los ensayos que aprueban son en efecto éticos; ni para que las hojas de consentimiento informado describan con precisión el grado de conocimiento real sobre el fármaco; ni para que los resultados de todos los ensayos estén disponibles para todo el mundo, a pesar de que esto es una petición que ya se hizo en un artículo que apareció en la revista *BMJ* en el año 1996.<sup>54</sup>

Por lo que parece, tendrá que pasar mucho tiempo antes de que logremos librarnos de los ensayos de la industria. Pero mientras tanto, lo que sí podemos hacer es decidir si permitimos que las autoridades reguladoras escojan qué facultativos están autorizados a probar los fármacos. Así evitaríamos que sean las propias farmacéuticas quienes los seleccionen,<sup>41</sup> ya que siempre son los más fácilmente sobornables y con mayor predisposición a guardar en secreto la manipulación de pruebas de la industria. Los pacientes tienen derecho a saber absolutamente todo acerca del dinero destinado a los ensayos, así como sobre los conflictos de intereses de nuestros investigadores. Y si esto incomoda a algún médico, entonces es que tiene algo que ocultar, así que más necesario resulta entonces hacer todo lo posible para garantizar la transparencia del sistema. Los protocolos y los contratos con las empresas farmacéuticas deberían hacerse públicos, de manera que cualquier ciudadano pudiera comprobar si se puede o no confiar en las instituciones. Lo triste es que aún haya mucha gente dispuesta a aceptar cláusulas mordaza,<sup>56</sup> así como que los autores de los ensayos habitualmente afirmen en las revistas que tuvieron acceso a todos los datos, algo que casi siempre es mentira.<sup>57,58</sup>

Las empresas deberían estar obligadas a suministrar placebos a los investigadores independientes a precio de coste, como condición por tener un fármaco en el mercado. También tendrían que estar obligadas a entregar fármacos puros (es decir, en polvo) para las investigaciones independientes. Si las farmacéuticas realmente desean ser parte de la sociedad, entonces tienen que estar dispuestas a promover la sanidad pública autorizando a otros investigadores a estudiar sus productos.

Cuando mayor partido se saca de los estudios es precisamente cuando se agrupan en revisiones sistemáticas, puesto que éstas permiten a sus lectores saber el número de ensayos, respuestas clínicas y resultados

que faltan, así como hasta qué punto los ensayos analizados han sido financiados por la farmacéutica interesada. A continuación les incluyo un buen ejemplo de ello, extraído de una revisión Cochrane sobre la hipertensión, cuyo resumen simplificado destinado a los pacientes decía:

La mayoría de los ensayos incluidos en esta revisión fueron financiados por empresas farmacéuticas que producen IECA, cuyos autores no incluyeron los efectos adversos graves de cada uno de ellos. Esto puede significar que las empresas farmacéuticas ocultan los resultados negativos relacionados con sus fármacos [...]. Si se recetaran dosis bajas del IECA más barato lograríamos un gran ahorro económico, y posiblemente también una reducción de los episodios adversos relacionados con la dosificación.<sup>59</sup>

Por último, los ensayos promocionales deberían ser ilegales en todo el mundo, como ya ocurre en la Unión Europea. La directiva en fármaco vigilancia (es decir, los estudios de peligrosidad posteriores a la autorización del fármaco) fue enmendada en 2010, y actualmente dice que «no deben realizarse estudios cuando el propio acto de estudio promocióne el uso de un producto médico determinado».<sup>60</sup>

#### AGENCIAS DE REGULACIÓN DE FÁRMACOS

Las agencias del medicamento tienen una gran parte de responsabilidad en las muchas muertes causadas por los fármacos. Y la razón es que aprueban medicamentos peligrosos y buscan soluciones temporales como emitir gran cantidad de advertencias y precauciones de uso, aunque saben perfectamente que no darán resultado.

Nunca permitiríamos algo similar si los aviones de una aerolínea se estrellasen día tras día debido a que sus aparatos fueran demasiado complicados de manejar por los pilotos.

Insisto: es necesario un cambio radical en la regulación farmacéutica. Hace falta que las agencias del medicamento trabajen basándose en

pruebas, y que los reguladores se den cuenta de que el sistema actual no funciona ni puede funcionar. Se deberían suspender muchos más fármacos y debería exigirse una cantidad suficiente de datos sobre su toxicidad.

### *Los resultados indirectos no deberían aceptarse*

Hasta ahora he dado muchos ejemplos<sup>61</sup> sobre lo engañosos que resultan los resultados indirectos de los ensayos. Se pueden dar casos en que los pacientes sufran daños e incluso fallezcan a la vez que sus resultados indirectos mejoran. En lo referente a los fármacos para el cáncer, la situación es delirante: los requisitos para la aprobación de estos fármacos son casi inexistentes. A menudo los reguladores aprueban uno de estos fármacos basándose en ensayos con un único grupo, que no aportan ninguna prueba sobre el aumento o la disminución de la mortalidad.

De las 27 indicaciones diferentes que existen en Europa (14 de las cuales son nuevas y 13 son extensiones de indicaciones aprobadas previamente), la documentación clínica de los 8 casos analizados consistía únicamente en pequeños ensayos con un solo grupo,<sup>61</sup> y el número total de participantes era también muy bajo, con una media de 238 personas; además, en la mitad de los casos únicamente se presentaban resultados indirectos (como la respuesta parcial o total a un tumor), a pesar de que es muy fácil realizar una evaluación sesgada con ensayos de este tipo. Este hecho es sumamente preocupante, porque la gran mayoría de fármacos para el cáncer pueden provocar tanto una reducción tumoral como, si se toman en dosis altas, un aumento de la mortalidad. Los ensayos farmacológicos que sí incluían los índices de supervivencia describían una diferencia media de sólo un mes.<sup>62</sup> Otro ensayo, destinado a analizar los 12 nuevos fármacos para el cáncer aprobados en Europa entre los años 1995 y 2000, mostró que ninguno de ellos suponía un avance significativo, y sin embargo uno de ellos era 350 veces más caro que otro fármaco igual comercializado por otra farmacéutica.<sup>63</sup>

La situación es aún peor en la FDA, ya que la agencia aprueba la mayoría de fármacos para el cáncer (el 68% de ellos) sin tener en cuenta el índice de supervivencia. Además, la FDA aprueba el 3 5 % de los fármacos que ni siquiera han sido objeto de un solo ensayo aleatorizado.<sup>62</sup>

Tomando como referencia los datos publicados, he calculado que durante los 33 años que el Consejo de Investigación Médica del Reino Unido lleva financiando ensayos aleatorizados de tumores sólidos no se ha logrado avanzar en este campo.<sup>64</sup> La documentación existente es

amplia, ya que contamos con 32 ensayos que comparan los diversos tratamientos, y con un total de 6.500 fallecimientos, y el índice de mortalidad del nuevo tratamiento es el mismo que el resultante del tratamiento de control. Otros estudios sobre el cáncer corroboran este hecho. Por ejemplo, en los 57 ensayos sobre radioterapia, el riesgo relativo es de 1,01,<sup>65</sup> mientras que en los 126 ensayos realizados para el cáncer infantil la razón de posibilidades es de 0,96.<sup>66</sup>

Un progreso nulo en los estudios sobre el cáncer hace muy difícil encontrar nuevos tratamientos que sean mejores que los ya existentes. Son muy pocos los casos en que un nuevo tratamiento resulta ser mejor que los ya había en el mercado, e igual de raros los casos en que alguno resulta ser peor. Mientras las agencias del medicamento no obliguen a las farmacéuticas a presentar datos sobre la mortalidad de sus estudios aleatorizados, seguirán dejando las puertas abiertas a que éstas comercialicen medicamentos nocivos sin que nadie lo sepa.

### *Pertinencia de los grupos de pacientes, comparadores y resultados*

Los pacientes mayores de 65 años no suelen participar en los ensayos de las farmacéuticas<sup>67,69</sup> —de hecho, sólo el 2% de los participantes en los ensayos sobre los AINE tenían 65 años o más—,<sup>68</sup> a pesar de que son precisamente las personas de esta edad las más propensas a tomar estos fármacos y a padecer los daños que provocan. La exclusión de los pacientes de este grupo de edad también complica la detección de los daños causados por los efectos combinados del tratamiento con varios fármacos, es decir, la polimedicación. Hace poco, la EMA anunció que a partir de ahora la distribución por edades de los participantes en un ensayo deberá ser representativa si se quiere conseguir la autorización de venta de un medicamento.<sup>70</sup>

Esto es positivo, pero desde luego no es suficiente. Y es que las farmacéuticas aún tienen potestad para incluir en los protocolos de sus ensayos la condición de que los pacientes tomen únicamente el fármaco del estudio, y que no estén diagnosticados de otra enfermedad, cuando en realidad deberíamos exigir que los fármacos sean estudiados en condiciones realistas. Y esto, hoy en día, no ocurre. Un estudio demostró que las dolencias médicas más comunes suponían un motivo de exclusión en el 81 % de los ensayos, y que los pacientes que estaban en tratamiento con los medicamentos más habituales eran excluidos del 54% de los ensayos.<sup>69</sup> Cabe decir, además, que estas exclusiones eran mucho más habituales en los ensayos financiados por las farmacéuticas.

De acuerdo con la Declaración de Helsinki, los nuevos fármacos

deben ser estudiados en comparación con los ya existentes cuya eficacia sea mayor, y los ensayos sólo deben incluir el placebo cuando no exista un fármaco de comparación o cuando haya un motivo importante y científicamente razonado para el uso de placebo, como por ejemplo cuando los tratamientos existentes presenten efectos dudosos.<sup>71</sup> Por ello, en mi opinión, las agencias del medicamento deberían exigir que se realizaran comparaciones directas para los medicamentos más usados y que, en caso de que se requiera el uso de placebo, se exija también que en cierto número de ensayos se usen placebos activos para disminuir el número de fármacos inútiles aprobados (véase el capítulo 4).<sup>72</sup>

### *Seguridad*

Actualmente, lo habitual es que se aprueben fármacos basándose en los resultados obtenidos de entre 500 y 3.000 pacientes,<sup>73</sup> siempre en ensayos de corta duración e incluso con fármacos que van a ser recetados durante décadas. Y esta es la receta perfecta para auténticos desastres farmacológicos, que resultan carísimos debido a los costes derivados de los procesos judiciales y de las demandas. Por consiguiente, estos gastos se cubren aumentando el precio del resto de medicamentos.<sup>74</sup>

Dejando de lado los gemelos idénticos, cada persona es genéticamente diferente al resto, ya sea en la rapidez con que metaboliza un fármaco o en la susceptibilidad a experimentar sus efectos. Por lo tanto, es previsible que cierto número de personas reaccionen muy negativamente a la mayoría de fármacos. Estas reacciones negativas sólo pueden ser debidamente detectadas si se estudia un gran número de pacientes en ensayos aleatorizados. Si, por ejemplo, un determinado fármaco causa fallo hepático mortal en uno de cada 2.000 pacientes, puede que en un ensayo con 20.000 participantes no se produzca ningún caso (ya que esperaríamos encontrar cinco casos con 10.000 participantes aleatorizados para el nuevo fármaco, es posible que no se dé ningún caso). Si se trata de un analgésico que van a tomar, pongamos por caso, un total de 50 millones de personas, entonces 25.000 de ellos van a sufrir fallos hepáticos letales (necesiten o no tomarlo).

Y esto, en la práctica, no ocurre. En el mundo real, el fármaco en cuestión sería retirado del mercado mucho antes de que fallecieran 25.000 pacientes por fallo hepático. Pero si el fármaco provocara un aumento de los casos de infarto de miocardio, no tendríamos manera de saberlo, puesto que de todas formas muchos pacientes lo padecerán.

Soy de la opinión de que las agencias del medicamento deberían exigir un número mucho mayor de pacientes tratados antes de tomar la

decisión de aprobar o no un medicamento, y deberían exigir también que se realicen ensayos de larga duración —varios años, si hace falta— para los medicamentos que vayan a recetarse durante largos períodos, ya que puede que pase algún tiempo antes de que aparezcan los daños. La excusa repetida *ad nauseam* es que se tardaría mucho tiempo en sacar al mercado medicamentos necesarios. No obstante, la solución es tan fácil como endurecer los requisitos. Tienen que pasar años para que se ponga a la venta un nuevo y revolucionario medicamento y se descubra que los medicamentos son la tercera causa de muerte en el mundo. Y eso es prueba más que suficiente de los problemas existentes en el sistema actual.

Si los estudios posteriores a la comercialización de un medicamento son obligatorios es debido a que siguen existiendo dudas sobre su peligrosidad, y por lo tanto es vital que sigan realizándose y sean controlados como parte esencial del proceso de aprobación. Eso sí, este aspecto no debe quedar en manos de las propias farmacéuticas, sino de investigadores independientes. Las farmacéuticas tienen una lista infinita de motivos para ponerse una venda en los ojos cada vez que realizan ensayos de mala calidad, cuando no presentan los informes correspondientes e incluso cuando directamente no los llevan a cabo.

### *Todos los datos clínicos deberían estar a disposición de todo el mundo*

La idea de que las farmacéuticas son las propietarias de los datos derivados de sus ensayos clínicos es terriblemente equivocada. Según el Defensor del Pueblo europeo, tanto los datos como los resultados de un ensayo son propiedad de la sociedad, y por razones evidentes: los pacientes no se inscriben como voluntarios y ponen en riesgo su salud para que los accionistas de una empresa sean los únicos beneficiados. Si se deciden a participar en ellos es para contribuir al progreso científico y ayudar a que en un futuro los enfermos dispongan de mejores tratamientos. Si permitimos que las farmacéuticas consideren que los datos de los ensayos son suyos, también estamos dejando implícito que es legítimo explotar a los pacientes con finalidades comerciales. Y evidentemente eso no es así. De hecho, eso violaría la Declaración de Helsinki.<sup>71</sup> Así pues, deberíamos obligar a las farmacéuticas a poner los datos de sus ensayos a disposición de toda la sociedad, incluyendo también los datos brutos anónimos de los programas estadísticos, que es precisamente lo que pretende exigir la EMA para los nuevos fármacos (véase el capítulo n).

Deberíamos sacar pecho e imponernos, por ejemplo, negándonos a

recetar o comprar medicamentos hasta que se hayan publicado todos sus datos. La legislación británica, de hecho, contempla la opción de emprender acciones legales sin previo aviso y retrasar la aprobación de un medicamento (incluso retirarlo del mercado, aunque ya esté aprobado) en el caso de que una farmacéutica se niegue a hacer públicos los datos de que dispone. La confiscación de las patentes a las farmacéuticas es otra de las sanciones que contemplan las leyes. Si una empresa abusa de una patente comercializando un medicamento con una finalidad que no ha sido aprobada —o estudiada— previamente, ¿por qué razón tendría derecho a gozar de sus beneficios en exclusiva?<sup>75</sup>

Las empresas de evaluación de tecnologías sanitarias deberían seguir los pasos de la agencia alemana IQWiG y negarse a evaluar un fármaco hasta que se hayan presentado todos los datos de los ensayos sin condiciones de confidencialidad de por medio, para permitir que cualquier persona pueda tener acceso a ellos.

Tal como ya sugirió la Agencia Danesa del Medicamento,<sup>76</sup> debería garantizarse el acceso público absoluto a los documentos de que disponen las agencias del medicamento, incluso los obtenidos de los estudios toxicológicos.<sup>49</sup> Las agencias deberían exigir, además, que las farmacéuticas presentaran toda la documentación en formatos fáciles de analizar, es decir, en formatos como el PDF, y que incluyeran también un índice. Así podrían rastrear su contenido y comprobar que incluyen toda la información necesaria. La legislación estadounidense garantiza, desde el año 2007, que los bancos de datos disponibles en la web [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) incluyan también todos los obtenidos en los estudios de fase 2 y de sus consiguientes ensayos, así como que la información sobre los resultados sea añadida una vez que el producto empiece a comercializarse.<sup>77</sup> No obstante, la limitación a los fármacos ya comercializados debería eliminarse, puesto que el desconocimiento de los daños puede provocar que se experimente de manera innecesaria. Un caso que vale la pena recordar ahora es el de los seis voluntarios sanos del Reino Unido que estuvieron a punto de morir durante un ensayo de fase 1.<sup>78</sup>

Antes que nada hay que acabar con las redacciones, aunque eso sea difícil de conseguir si no se modifican algunas leyes estatales. Deberíamos negarnos a aceptar los documentos de las agencias del medicamento cuando estén tan censurados que parezcan más documentación de la inteligencia militar que estudios farmacológicos,<sup>79</sup> y en los que se han borrado los daños que provoca el fármaco; esto es algo que experimentamos personalmente en dos ocasiones: cuando la Agencia Danesa del Medicamento nos envió los informes de un ensayo sobre una pasti-

lla adelgazante y cuando la neerlandesa nos hizo llegar los suyos sobre un ISRS. Existe otro problema añadido, y es que la redacción es siempre arbitraria. Sidney Wolfe, director del grupo de investigación sanitaria de la asociación Public Citizen, dijo en una ocasión que «nunca he logrado ver las directrices y protocolos utilizados para instruir [a los empleados de la FDA] sobre cómo redactar sus documentos, pero lo cierto es que generalmente redactan mucho más de lo que deberían».<sup>79</sup> Y añadió: «Por supuesto, se trata de una paradoja absoluta, porque si desconoces lo que redactan es imposible justificar por qué crees que no debería ser redactado». Alastair Wood, director del comité asesor sobre la seguridad de los inhibidores selectivos de la COX-2 de la FDA, insistió en defender que no existía razón alguna para redactar los datos de un ensayo clínico. Por absurdo que parezca, si desconocemos qué información se oculta o qué pautas se imponen en cuanto a la redacción de un documento, la interpretación de lo que supone un secreto comercial resulta, en efecto, de otro secreto comercial.

Es necesario que existan leyes que obliguen a las farmacéuticas a revelar todo lo que sepan tanto del medicamento como de los datos de la investigación,<sup>80</sup> y exigir además que las agencias del medicamento publiquen toda la información de que disponen. Hoy en día, las farmacéuticas se negarán a revelar cualquier tipo de datos aunque sepan que un medicamento es realmente nocivo.

### *Conflictos de intereses*

Las agencias del medicamento deberían financiarse públicamente, ya que las tarifas de usuario hacen que entre ellas se genere una especie de competición para ver cuál de ellas es más rápida —y por consiguiente también menos exigente— en sus decisiones. Por ejemplo, uno de los objetivos del acuerdo entre la Agencia Danesa del Medicamento y el Ministerio de Sanidad danés era el hecho de ser más atractiva que el resto de agencias a ojos de la industria farmacéutica.<sup>81</sup> Drummond Rennie es de la opinión de que las tarifas de usuario tienen un tremendo efecto corruptor y que «resulta ridículo pensar que la FDA es capaz de trabajar realmente para los intereses públicos cuando sigue cobrando por no hacerlo».<sup>13</sup>

Los departamentos de las agencias que estudian los efectos perjudiciales de los medicamentos deberían separarse de los departamentos que los aprueban, y además deberían gozar de una mayor autoridad que les permitiera retirar productos del mercado aun cuando ya estuvieran siendo comercializados. Según las leyes de la Administración

pública, ninguna persona o entidad debería poder llegar a una posición en la que pudiera evaluarse a ella misma. Únicamente por este motivo es evidente que las funciones del departamento de análisis de daños y las del departamento encargado de aprobar un fármaco deberían estar separadas. Alastair Wood, a quien se le retiró su candidatura como nuevo comisionado de la FDA en el último minuto por haber puesto demasiado énfasis en la seguridad farmacológica (véase el capítulo io), apunta también que «cuando un avión se estrella, no dejamos la investigación en manos de la aerolínea y de los controladores aéreos. Encargamos esta tarea a otras personas». <sup>82</sup> Pues bien, la Agencia Danesa del Medicamento es consciente de ello y ha dividido estas dos funciones, <sup>83</sup> mientras que la FDA no.

Teniendo en cuenta que nuestros medicamentos nos matan, las agencias del medicamento deberían ser evaluadas según su efectividad a la hora de tratar los problemas de seguridad farmacológica. Sin embargo, hoy se presta mucha atención a la rapidez con la que se aprueban los nuevos fármacos, <sup>1</sup> <sup>84</sup> y los sueldos de sus altos directivos se rigen por los objetivos cumplidos, como ocurre en la agencia danesa. <sup>81</sup> Este tipo de incentivos no sólo es perverso. También es mortal.

### *Prospecto de los medicamentos*

Si las agencias del medicamento estuvieran realmente al servicio de la sociedad y no de la industria farmacéutica, los prospectos de sus productos serían muy distintos, más o menos así (versión inspirada por el epidemiólogo Jerry Avorn): <sup>67</sup>

No se ha podido demostrar que este nuevo fármaco sea mejor que los ya existentes, y tenemos una idea mucho más imprecisa de los daños que causa (incluyendo los mortales) de la que tenemos de los fármacos más antiguos. Tampoco contamos con pruebas de que su elevado precio se deba a su mayor eficacia. En general, es mucho menos peligroso tomar un fármaco antiguo, ya que a menudo los nuevos son retirados del mercado por los problemas de seguridad que se les detectan.

Los médicos deberían informar a sus pacientes de los efectos del medicamento que les recetan, pero de manera comprensible para que entiendan cuáles son los beneficios y los perjuicios que conllevan. Los investigadores de la Universidad de Dartmouth demostraron que si a los pacientes se les cuenta lo que hay, son mucho más capaces de escoger el fármaco más adecuado y mucho más conscientes de cuál va a ser

su efecto.<sup>85</sup> Si la gente supiera que el efecto de los somníferos es que uno se duerma quince minutos más rápido,<sup>86</sup> y que seguramente al día siguiente se sienta mareado y soñoliento, muchos ya no querían tomarlos. Y dejarían de existir personas que los tomaran durante mucho tiempo si supieran que, además, dejan de tener efecto al cabo de dos semanas de tomarlos cada noche. Estos mismos investigadores convencieron al Comité Asesor de Comunicación de Riesgos de la FDA para que adoptaran sus sugerencias. No obstante, después de un año de espera, finalmente el Departamento de Sanidad y Servicios Sociales anunció que eran necesarios al menos tres años más para llegar a una conclusión.<sup>87</sup> Pues claro: una iniciativa que sin duda ayuda a los pacientes a escoger qué medicamentos prefieren tomar de una manera mucho más razonada, incluso a decidir que no quieren tomar ningún medicamento, es el equivalente a un golpe de Estado para la industria farmacéutica debido a las pérdidas económicas que esto les supondría.

#### COMITÉS EXAMINADORES DE GUÍAS CLÍNICAS Y DE LISTAS DE MEDICAMENTOS

Los médicos con lazos económicos en la industria no deberían formar parte de los comités farmacéuticos o de guías clínicas, ya sea en las agencias del medicamento, en los hospitales, en las sociedades de medicina especializada o en cualquier otra parte.<sup>88,89</sup> Un razonamiento usado persistentemente por estos médicos es que los mejores profesionales son capaces de tomar las mejores decisiones, y que es lógico pensar que serán precisamente los mejores profesionales quienes colaboren con la industria farmacéutica en aras del beneficio mutuo. Un razonamiento divertido, pero evidentemente erróneo. Tal como he explicado en el capítulo 9, los médicos que perciben dinero de la industria a menudo son irracionales en sus opiniones sobre los fármacos y con frecuencia prefieren los más caros, aunque no sean más eficaces que las alternativas más baratas. O peor aún, cuando se descubre que un fármaco muy popular es nocivo, esos expertos son los últimos en dejar de recomendarlo, llegando a usar infinidad de excusas para no aceptar la innegable realidad.

Esto fue evidente, por ejemplo, cuando se probó que las hormonas suministradas a las mujeres premenopáusicas y menopáusicas eran nocivas.<sup>90,91</sup> Los documentos revelados durante el juicio muestran que Wyeth encargó a escritores fantasma una serie de artículos en que se afirmaba que las hormonas eran buenas por un gran número de motivos; estos artículos aparecieron en revistas de gran impacto, como *Ar*

MEDICAMENTOS QUE MATAN Y CRIMEN ORGANIZADO  
*Archives of Internal Medicine*, y estaban firmados por grandes expertos que poco o nada tenían que ver con lo que allí se había escrito.<sup>92\*93</sup> A día de hoy, aún no se ha retirado ni uno solo de esos artículos, a pesar de ser peligrosamente engañosos. A continuación enumero alguno de los títulos de los artículos:

- *¿Existe alguna relación entre la terapia de sustitución hormonal y el cáncer de mama?* (Pues sí, básicamente que causa cáncer de mama).
- *El papel de la terapia de sustitución hormonal en la prevención de las enfermedades cardiovasculares posmenopáusicas.* (Inexistente, pues las hormonas son las que causan problemas cardiovasculares).
- *El papel de la terapia de sustitución hormonal en la prevención del alzhéimer.* (Ninguno, ya que las hormonas aumentan el riesgo de padecer esta enfermedad).

Miremos donde miremos, encontraremos especialistas que niegan los daños, incluso si no se trata de fármacos, como cuando resultó evidente que los cribados mamográficos tenían un dudoso efecto positivo a la vez que provocaban enormes perjuicios relacionados con el sobrediagnóstico y la sobremedicación de mujeres sanas.<sup>94</sup>

Estaría bien que existieran personas dispuestas a orientarnos basándose en datos reales y no en los intereses de quienes les pagan. Los médicos con conflictos de intereses de cariz económico no son los mejores, ni siquiera los segundos mejores. Porque los mejores médicos son aquellos con experiencia en metodología y con cierto conocimiento en el área en cuestión, ya que serán capaces —y estarán dispuestos a— descubrir cualquier fallo presente en la documentación científica. Los segundos mejores serán los médicos generales expertos en metodología científica, y los terceros quizá sí podrían ser los especialistas que colaboran con la industria y que también son buenos metodólogos.

Mucha gente (especialmente los médicos que cobran un sobresueldo gracias a ello) cree que por el simple hecho de declarar que existen, los conflictos de intereses dejan de ser un problema por arte de magia. Sin embargo, tal como apunta Sheldon Krinsky, «no permitiríamos que un juez tuviera capital invertido en una cárcel privada, aunque lo supiéramos por él mismo».<sup>95</sup> Tampoco aceptaríamos que durante un proceso judicial el juez recibiera dinero de uno de los litigantes.<sup>96</sup> Pues bien, los médicos son los principales defensores de los intereses de los pacientes, y su responsabilidad principal es la de garantizar que no se exponen a daños, como se expresa en el juramento hipocrático: «Primero, no dañar». Por lo tanto, es inadmisibles que los médicos consideren injusto e ilegal un juicio en que el juez cobre de una de las dos partes

pero en cambio estén dispuestos a aceptar dinero de la industria farmacéutica. Los médicos están tan acostumbrados a esta situación que casi podría hablarse de una psicosis colectiva. Cada vez que doy una charla en la que trato este tema, a menudo pongo ejemplos de este tipo a mis compañeros en un intento desesperado de provocarlos y de abrirles los ojos:

El Juez Smith preside un juicio contra Cosa Nostra, y antes de que de comienzo declara lo siguiente:

- Que Silvio Berlusconi le ha pagado los gastos de viaje.
- Que es miembro del Consejo Asesor de la empresa Tiburones Sin Escrúpulos.
- Que ha recibido dinero de la empresa Sociedad Hipermedicada Internacional.
- Que también ha recibido becas académicas sin restricciones de La Camorra.
- Que está inscrito en la base de datos de la empresa Asesinatos S.L., encargada de seleccionar conferenciantes y líderes de opinión.

La mafia no mata a demasiadas personas si la comparamos con lo que la industria farmacéutica hace conscientemente. Por lo tanto, ¿por qué se debe permitir que un médico reciba dinero de la industria si no estaría dispuesto a recibirlo de la mafia? Según el profesional de ética médica Cari Elliott: «La tendencia a la divulgación de estos lazos es un ritual vacuo ideado para acallar la conciencia de los expertos incapaces de desengancharse del dinero de la industria farmacéutica».<sup>96</sup> Se agarran a la revelación de sus conflictos de intereses porque eso les permite seguir disfrutando de su parte del pastel.<sup>14</sup> Lo que deberían preguntarse, no obstante, es si estarían dispuestos a revelar sus acuerdos y lazos al público en general, y en caso afirmativo, si les importaría que esa información estuviera al alcance de los pacientes que esperan ser visitados en la sala de espera.<sup>56</sup> Esto sería especialmente relevante, ya que los médicos a menudo creen ser inmunes a los favores de la industria.

Según las leyes que rigen la Administración pública, no se debe permitir que los médicos especialistas que forman parte de los comités de asesores de las agencias del medicamento trabajen también para los fabricantes, por lo que cuesta entender cómo es posible que tantos especialistas cobren sueldos de alguna farmacéutica.<sup>1,14,38,97</sup> Igualmente inaceptable resulta que aquellos que durante las reuniones del comité de guías clínicas y listas de medicamentos se encargan de seleccionar qué fármacos incluir y qué fármacos no, cobren a su vez dinero de las farmacéuticas.<sup>1</sup> A menudo creen que ocultar el problema es la única

forma de evitarlo. Una vez estudiamos 45 directrices danesas de 14 sociedades de especialidades médicas vigentes entre 2010 y 2012, y descubrimos que 43 de ellas (es decir, el 96%) contaban con uno o dos autores con conflictos de intereses, pero sólo uno lo revelaba abiertamente.<sup>98</sup> Sin embargo, lo cierto es que cerca de la mitad de los autores tenían lazos con la industria.

El Instituto de Medicina Estadounidense publicó en 2009<sup>un</sup> informe sobre los conflictos de intereses en que se proponía excluir de todos los comités examinadores de directrices a los profesionales que los tuvieran, además de prohibir que las farmacéuticas financiaran directrices.<sup>99</sup> En los casos excepcionales en que fuera imposible encontrar expertos sin conflictos de intereses, éstos no deberían tener potestad para deliberar, redactar borradores o votar recomendaciones específicas. En mi opinión, no deberían existir dichos «casos excepcionales». Por mínimo que sea el resquicio legal que se dé a los médicos, siempre acabará expandiéndose. Además, el hecho de que tu nombre esté en los comités de guías clínicas garantiza un prestigio enorme, por lo que debería resultar fácil exigir que los que deseen formar parte de uno de ellos se liberen de cualquier relación económica con la industria farmacéutica. Por último, uno de cada tres profesores universitarios en Estados Unidos no colabora con la industria,<sup>100</sup> así que ¿cuál es el problema? ¿Es tan fácil como escogerlos a ellos!

En Francia, los médicos de la organización sin ánimo de lucro Formindep (Formation Indépendante) lucharon para que las directrices publicadas por las autoridades sanitarias francesas se retiraran, ya que contravenían la legislación nacional sobre conflictos de intereses y la normativa interna de la propia agencia.<sup>101</sup> Las autoridades galas se negaron a hacerlo, a pesar de que, por ejemplo, los moderadores de los grupos de trabajo para la diabetes tipo 2 y para el alzhéimer presentaban grandes conflictos económicos. Formindep llegó a los tribunales, y el más alto tribunal administrativo de Francia dictaminó finalmente que las directrices debían ser en efecto retiradas de inmediato por el potencial sesgo y los conflictos de intereses no declarados de sus autores. Esto es, para mí, una gran victoria del sentido común, tan frecuentemente ausente en los sistemas sanitarios.

#### MARKETING FARMACÉUTICO

Las campañas de marketing farmacéutico no deberían existir, ya que la eficacia de los productos debería hablar por sí sola. La promoción farmacéutica es tan perjudicial como la del tabaco, y por lo tanto debería

estar también prohibida, ¡Qué gran victoria supondría para la sanidad pública que desaparecieran los anuncios de medicamentos, los visitantes, los ensayos promocionales y los cursos de formación financiados por la industria! Imaginemos cómo sería el mundo sin todo esto. Para empezar, la gente gozaría de un mejor estado de salud y tendría más dinero.

Puede que nunca lo logremos, pero podemos esforzarnos para conseguir progresar con el sistema que tenemos. Debería ser delito que las farmacéuticas y los médicos participaran en los ensayos promocionales y otros estudios similares sin valor científico alguno, ya que son otra forma de soborno. Y las penalizaciones deberían ser algo más que multas, y contemplar períodos de cuarentena en que tanto médicos como empresas tuvieran prohibido el ejercicio de la investigación clínica. En la actualidad las agencias del medicamento (y los comités de ética de investigación clínica, cuando los ensayos se les entregan a ellos) no están en contra de este tipo de ensayos, pero deberían estarlo.

Deberíamos prohibir que las farmacéuticas financiaran los cursos de formación médica continuada,<sup>89</sup> pues su objetivo no es otro que vender sus productos. Y eso es malo.<sup>1</sup> Mientras no consigamos eso, creo que al menos los ponentes deberían declarar sus conflictos de intereses y la cuantía de sus honorarios (y otras ganancias) que han recibido por los actos financiados por las farmacéuticas durante los últimos tres años. Si esto fuera un requisito obligatorio, el número de asistentes y de actos y cursos se reduciría enormemente, ya que sería mucho más fácil identificar a los mercenarios de la formación médica que están dispuestos a decir cualquier cosa con tal de llenarse la cartera.

Las multas por marketing ilegal deberían ser lo suficientemente cuantiosas como para ejercer un efecto disuasorio. Y es que si las multas por estafar a las autoridades fiscales son mucho menores que los beneficios obtenidos en la estafa, poco incentivaremos las buenas prácticas... Los contribuyentes daneses son multados con el triple de la cantidad que estafan, y eso que sus tejemanejes no dañan directamente a otras personas, mientras que los fármacos sí. En 1979 se presentó una proposición de ley en Estados Unidos que, de haber sido aprobada, hubiera permitido que los jueces multaran a los acusados con el doble de la pérdida o el beneficio resultante de la actividad delictiva. No obstante, el senador Edward Kennedy eliminó este punto de la propuesta ante la presión ejercida por las empresas.<sup>102</sup> Haría falta una legislación que garantizara que tanto los beneficios de las empresas y de sus directivos obtenidos a partir de hechos delictivos fueran multados con al menos el triple del valor de los beneficios resultantes del delito. En la actualidad en

Estados Unidos las empresas se toman las multas que se les imponen —incluso las más cuantiosas— como un apunte más de su presupuesto en marketing. Para erradicar estas actitudes nocivas, las multas deberían ser lo suficientemente elevadas como para que, de ser multadas, las farmacéuticas corrieran el riesgo de quebrar. Pero hoy esto es algo casi imposible de que ocurra. Las mayores farmacéuticas generan tal cantidad de dinero en los países en los que están establecidas que a sus Gobiernos ni se les pasaría por la cabeza correr ese riesgo. En 2010, las diez mayores farmacéuticas tuvieron unos ingresos conjuntos de 303.000 millones de dólares gracias a la venta de fármacos,<sup>103</sup> cifra que sólo se ve superada por el PIB de los 34 países más ricos.<sup>104</sup> A pesar de que la legislación federal estadounidense excluye de los sistemas Medicare y Medicaid a cualquier empresa que haya sido declarada culpable de fraude promocional, los fiscales que llevaban el caso de Pfizer creyeron que podría suponer el desplome de esta todopoderosa empresa.<sup>105</sup> Pero cabe mencionar que son muy pocos los casos en que se ha expulsado a una empresa del sistema de cobertura sanitaria en Estados Unidos, y es más raro aún si se trata de una gran farmacéutica de la envergadura de Pfizer.<sup>106</sup>

Incluso en este aspecto, la industria farmacéutica se asemeja a otros tipos de crimen organizado presentes en algunos países y ciudades y con una influencia tan exagerada que también se ha estimado que son «demasiado poderosos para caer». Otro punto en común lo encontramos en el comportamiento de sus grandes capos. Tanto en la mafia como en las grandes farmacéuticas se da el caso de que sus altos cargos prefieren vivir en la inopia y desconocer los pormenores de sus negocios siempre y cuando se lleve a cabo el trabajo sucio y se sigan generando grandes cantidades de dinero.<sup>101</sup>

Para que estos delitos afloren, tanto en Estados Unidos como en el resto del mundo, es necesario que existan leyes que protejan a los denunciantes y les garanticen un porcentaje justo del dinero obtenido con las multas y las indemnizaciones. Multas e indemnizaciones como las que se aplican en Estados Unidos harían que en otros países también fuera rentable investigar los posibles delitos y llevar a los culpables a los tribunales. Y es que el Departamento de Justicia de Estados Unidos estima que su fiscalía obtiene, gracias a este tipo de sentencias, quince dólares por cada dólar gastado.<sup>106</sup>

Debemos evitar los casos en que, cuando finalmente se llegue a un acuerdo extrajudicial, las farmacéuticas se pavoneen declarando su inocencia y afirmando que no han cometido ningún delito.<sup>106\*</sup><sup>107</sup> Cada vez que no se llega hasta el final y no se emite un veredicto de culpabilidad, las farmacéuticas alegarán en futuros procesos judiciales que no existe ningún precedente.

Se debería responsabilizar directamente a los grandes directivos de estas empresas de los delitos cometidos, ya que así se verían obligados a tener presente que corren el peligro de acabar en prisión cada vez que realicen o permitan actividades ilegales. Es duro pero cierto: la única forma de poner fin a esta situación es que existan penas de prisión con efectos disuasorios. Grünenthal, la fabricante de la talidomida, fue acusada de homicidios involuntarios por haber ocultado datos sobre los terribles daños que provocaba su fármaco.<sup>19</sup><sup>108</sup> La verdad es que estos cargos se deberían aplicar a todo aquel que, por medio de investigaciones y campañas de marketing fraudulentas o por ocultar datos sobre los daños letales de un fármaco, provoque la muerte de los pacientes, independientemente de que se trate de una farmacéutica, una agencia del medicamento o cualquier otra organización. Si alguien mata a un viandante en un paso de cebra por conducir de manera temeraria, acaba en prisión. Seguro. Comparen ahora ese conductor temerario con los altos directivos de la industria farmacéutica que acaban con las vidas de tantas personas por su negligencia imprudente y deliberada. ¿Qué les pasa a ellos? ¿Acaso acaban en la cárcel? No, simplemente se enriquecen más. Debemos llevar ante los tribunales a todos los delincuentes empresariales con, por lo menos, la misma vehemencia que al resto de criminales. Si lo hiciéramos, en las cárceles habría más presos con corbata que de clase humilde.<sup>39</sup> La industria farmacéutica está ya preparada para ello, y algunas empresas ya cuentan con un cargo directivo específico, el de «vicepresidente responsable de acabar entre rejas». Esto, no obstante, no exime de responsabilidad a los grandes directores ejecutivos, ya que la ética de la empresa viene marcada por los dictámenes de esas personas.<sup>39</sup>

En algunos países, como Estados Unidos, las farmacéuticas tienen permitido comprar datos referentes a las recetas médicas, que usan para investigar a médicos concretos.<sup>12</sup> Esto es absolutamente inmoral, ya que abre las puertas de par en par para corromper a los médicos con mayor número de recetas con todo tipo de recompensas no declaradas. Aún no me explico cómo esto no está prohibido.

## LOS MÉDICOS Y SUS ASOCIACIONES

Las asociaciones de médicos colegiados tendrían que ponerse en pie y defender que cuando un médico participa en eventos y actos de formación financiados por la industria, acepta en su consulta a un visitador, acepta obsequios de la industria, viajes pagados o muestras gratuitas de sus productos (algo que debería estar prohibido por nuestras leyes),

todo esto va en contra de los intereses de sus pacientes y tiene consecuencias negativas para ellos.<sup>2714+29736,678810911\*</sup> Ya existen universidades y hospitales que han aprobado normas para evitar que esto ocurra,<sup>15</sup> y durante muchos años la Asociación Danesa de Médicos se ha negado a realizar cursos de formación financiados por la industria para sus miembros.

Lentamente, y paso a paso, parece que los médicos van deshaciéndose de sus malos hábitos. Un estudio realizado a 105 médicos residentes de un programa de medicina interna de una universidad mostró que el 61% de ellos creían que sus relaciones con la industria no podían influirles a la hora de recetar un tratamiento para sus pacientes, mientras que sólo el 16% pensaban que el resto de médicos no estaban influenciados.<sup>16</sup> Jerome Kassirer cree que uno de los grandes males de nuestros días es que a los médicos no se les exige lo mismo que a los periodistas, los abogados u otros profesionales,<sup>14</sup> cuando en realidad deberían cumplir con el mismo nivel de exigencia que esas profesiones requieren. A un periodista que redacte comunicados de prensa para Pfizer para así hacerse con unos ingresos adicionales no se le permitirá que escriba un artículo para el *New York Times* sobre los nuevos fármacos para la impotencia.<sup>17</sup> Entonces ¿por qué hemos aceptado que por algún motivo los médicos estén exentos de cumplir esta norma? La relación entre los médicos y las farmacéuticas ni siquiera cumple las normas impuestas a los catadores de vino del *Wall Street Journal*,<sup>14</sup> a pesar de que la elección de qué medicamentos recetar (o la decisión de no recetar ninguno) es mucho más importante para la salud de las personas que el vino que decidan tomar. Las normas de los catadores de vino del *Wall Street Journal* son claras: «No aceptamos que nos den botellas gratis, ni viajes pagados, ni invitaciones para cenar. Nuestras catas son totalmente a ciegas, a menos que se nos pida lo contrario. Creemos que los vinos deben hablar por sí solos». Pues bien: ¡lo mismo debería ocurrir con los medicamentos!

Los médicos siguen creyendo que sus relaciones económicas con la industria están bajo control, quizá por la cantidad de estúpidas directrices supuestamente «éticas» que a menudo hablan de un tope económico permitido, a partir del cual los ingresos que no superen esa cantidad no presentan ningún problema. Pues dejen que les sea sincero: esto no es más que una mera racionalización autocomplaciente.<sup>17</sup> No hay manera de controlar esta relación económica, y por lo tanto no debería estar permitida. Evidentemente, claro que es necesario que exista cierto contacto con la industria, como por ejemplo a la hora de realizar ensayos importantes. Ahora bien, esa servidumbre reverencial a cambio de dinero es, sencillamente, perjudicial. De igual forma, si un médico anhela con tanta fuerza formar parte del comité asesor de una farmacéutica, o quiere

involucrarse en ella para aportar su experiencia y criterio, siempre puede hacerlo sin cobrar. *Se necesitan dos para bailar el tango, y en este caso lo más importante es que los médicos se mantengan alejados de este sistema y se atrevan a decir no al dinero.* Todos los países deberían prohibir —cosa que ya ocurre en Dinamarca— que un médico colabore en las tareas de promoción de la industria, por más que esto sea algo habitual en la actualidad y existan muchos médicos que asesoran a farmacéuticas, forman parte de sus comités asesores o dan cursos de formación organizados por ellas.

Tenemos un largo camino por recorrer. Una encuesta realizada en Estados Unidos dio como resultado que nada menos que el 94% de los médicos de todas las especialidades habían tenido contacto con la industria farmacéutica durante el último año.<sup>18</sup> La gran mayoría de esos contactos estaban relacionados con obsequios de alimentos en el trabajo (83%) y muestras gratuitas (78%), mientras que el 28% habían cobrado por tareas de asesoramiento, cursos y charlas o la inscripción de pacientes para los ensayos clínicos. Es muy probable que infravaloremos la frecuencia con la que se dan estas interacciones, pues el sesgo de conveniencia social puede hacer que la gente no notifique o denuncie buena parte de aquello que debería ser considerado negativo; además, cabe mencionar que esta encuesta no era anónima.

En 2001, la Asociación Médica Estadounidense lanzó una campaña para concienciar a los médicos de que no debían aceptar regalos de la industria. Esta campaña fue patrocinada por Eli Lilly, Bayer, GlaxoSmithKline, AstraZeneca, Merck, Pfizer y Wyeth-Ayerst.<sup>14</sup> Esta lista incluye a algunas de las peores farmacéuticas del mundo, cuyo perverso comportamiento ha causado la muerte de miles de personas.

Pues bien, a pesar de la campaña, la asociación siguió aceptando regalos. Cuando, en 2009, el senador estadounidense Charles Grassley solicitó a 33 asociaciones de médicos y grupos de investigación o de concienciación de enfermedades que le entregaran información de sus actividades económicas, la Asociación Médica Estadounidense notificó que, dos años antes, había recibido un total de 5 millones de dólares (provenientes de 16 empresas farmacéuticas, de productos sanitarios y de comunicación y publicidad) destinados a realizar programas de formación médica continuada y conferencias varias.<sup>19</sup> Poco después, se negaron a realizar ninguna declaración a raíz de una consulta que les hizo la revista *BMJ* al respecto. La mitad de las donaciones recibidas por la North American Spine Society, la Hearst Rhythm Society y la American Academy of Allergy, Asthma and Immunology también provenían de las empresas productoras. Jerome Kassirer ha dado infinidad de ejemplos escandalosos de corrupción académica en las

### *Ayudas restringidas no académicas*

Una de las formas más habituales de «colaboración» entre el mundo académico y la industria farmacéutica que existe actualmente no requiere la aprobación de las autoridades. Es conocida por distintos nombres, y he aquí un ejemplo. Un estudio realizado en 2007 destinado a encuestar a los directores de los departamentos de medicina y psiquiatría de Estados Unidos mostró que el 67% de ellos había recibido el año anterior *fondos discrecionales* de la industria farmacéutica.<sup>120</sup> De nuevo se trata de un porcentaje probablemente a la baja, ya que las encuestas no eran anónimas. Las donaciones a los directores de departamento y otros cargos de responsabilidad reciben a menudo el nombre de *ayudas académicas sin restricciones*, aunque —tal como las bautizó algún ingenioso— en realidad deberían llamarse ayudas restringidas no académicas, pues están destinadas a comprar a los médicos.<sup>39</sup> En una ocasión esta ayuda fue destinada a costear la construcción de una piscina en la casa de un médico.

La industria farmacéutica es bastante poco proclive a donar el dinero de sus accionistas. En los pocos casos en que se decide a hacerlo, no se debe a un repentino ataque de altruismo, sino a que desea algo a cambio. El objetivo de los fondos discrecionales para que un departamento los invierta en formación, proyectos de investigación o lo que su director crea conveniente, es el de comprar su lealtad. Y funciona. Los directores de los departamentos saben perfectamente que si empiezan a usar medicamentos genéricos baratos en lugar de la versión cara del donante en cuestión, el grifo se cerrará de golpe. Y la industria sabe perfectamente que si algún investigador de ese departamento descubre que alguno de sus productos causa daños de gravedad, su jefe será más proclive a proteger el medicamento que al denunciante. Cuesta creer que los médicos no vean que al aceptar este dinero «sin compromiso» están siendo corrompidos. Creo que son los únicos que no se dan cuenta. Las instituciones académicas no deberían aceptar ayudas económicas que provengan de la industria.<sup>29,97,121</sup>

De nuevo, parece que vamos progresando, aunque tímida y lentamente. En 2009, la Asociación Estadounidense de Facultades de Medicina instó a todos sus centros y hospitales universitarios a adoptar políticas que impidieran a los médicos, al personal de sus facultades, a los residentes y a los estudiantes aceptar regalos de las farmacéuticas, incluyendo comidas y dietas no relacionadas con los programas de formación médica

continuada acreditados.<sup>122</sup> Incluso el Instituto de Medicina Estadounidense se puso manos a la obra y dio un paso más: propuso que los médicos se negaran a aceptar cualquier regalo, incluyendo invitaciones a comer; que se eliminara por completo la promoción de productos entre los médicos por parte de los fabricantes de medicamentos y de material sanitario; que los médicos se negaran a participar en actividades y publicaciones cuyos contenidos estuvieran controlados por la industria, y que los profesionales sanitarios con conflictos de intereses dejaran de formar parte del comité encargado de redactar las directrices de prácticas profesionales.<sup>123</sup>

La Asociación Médica Estadounidense finalmente modificó su posición pro industria en 2012 y anunció que, «siempre que fuera posible», las actividades de formación continuada tendrían que organizarse sin el apoyo económico de la industria y sin la participación de profesores con lazos económicos con el tema del curso en cuestión.<sup>124</sup> El siguiente paso será acabar con el vacío legal que da carta blanca a este tipo de relaciones. Porque *siempre* es posible evitar la influencia de la industria farmacéutica.

Hoy en día, los médicos han interiorizado la idea de que aceptar dádivas de la industria a cambio de poner sus nombres en los artículos engañosos no supone una mancha en su carrera profesional. De hecho, parece que creen lo contrario: que la mejor manera para progresar es publicar más y más artículos y convertirse en conferenciantes famosos. Es esencial que se invierta esta tendencia y volvamos al ostracismo profesional, de manera que nadie se sienta obligado a acudir a los sitios donde se reúnen sus colegas profesionales."<sup>7</sup> Los artículos fantasma deberían ser considerados como fraude científico, y los autores honorarios deberían ser tratados como estudiantes que firman trabajos copiados directamente de internet.<sup>96</sup> Además, tendrían que existir multas importantes para los que aparecen como autores de artículos de escritores fantasma, porque esta práctica acaba con la confianza necesaria en el mundo de las publicaciones médicas. Sólo hay una manera de responsabilizar a los médicos por su participación en la promoción ilegal de fármacos que perjudican a los pacientes (ya sea presentándose como autores de artículos que no han escrito, o de cualquier otra forma). Y esa manera es que la ley lo castigue, llegando si fuera necesario a expulsarlos del colegio de médicos.

Los médicos deben negarse a aceptar los premios otorgados por la industria farmacéutica, y a su vez las sociedades de especialistas deben

negarse a convocarlos. La Sociedad Danesa de Microbiología Clínica tuteló durante muchos años los premios Wyeth, cuyos galardonados recibían 1.300 euros, pero decidió dejar de convocarlos y que el dinero del premio proviniera directamente de las cuotas pagadas por los miembros. Así, sí.

Todos los países del mundo deberían contar con un registro donde constaran las relaciones entre los médicos y la industria, accesible para todo el público y en el que aparecieran detalladas las cantidades de dinero y los regalos recibidos. En Estados Unidos existe la Ley Sunshine sobre pagos a médicos, que exige que los fabricantes de medicamentos, dispositivos médicos y productos médicos y biológicos notifiquen al Departamento de Sanidad y Servicios Sociales acerca de cualquier pago superior a diez dólares realizado a médicos y hospitales universitarios.<sup>125</sup> Esta ley les obliga a informar de todas las opciones sobre acciones, derechos de autor, honorarios de asesoramiento, ayudas para la formación o la investigación, regalos, pagos de comidas y de actividades lúdicas y viajes. Hay una base de datos en la que consta información sobre los médicos que cobran de la industria, junto con su dirección, la fecha de cobro y el fármaco o el dispositivo que se promociona. En caso de que existan pagos menores no notificados (de hasta 150.000 dólares anuales) o una ocultación intencionada de pagos de hasta un millón de dólares anuales, las multas son muy severas.

Uno de los peores tipos de corrupción académica es el caso de los médicos que se ponen en contacto con los políticos y se hacen pasar por expertos independientes, cuando en realidad trabajan para una farmacéutica. Todo se basa en la confianza, y es imposible que los políticos nos gobiernen de manera sensata cuando alguien les engaña a propósito. Evidentemente, cuando descubren por casualidad que han sido engañados, su enfado es monumental.<sup>126</sup>

Por último, pero no por ello menos importante, tanto los médicos como sus asociaciones deberían reflexionar sobre si creen que es ético o no aceptar pagos con dinero que ha sido obtenido parcialmente como resultado de delitos que han causado daños a sus pacientes. Tal como vengo repitiendo a lo largo de este libro, muchos de estos delitos se podrían evitar si los médicos se negaran a ser parte de ellos.

## LOS ENFERMOS Y SUS ASOCIACIONES

Las asociaciones de enfermos tienen los mismos problemas que las de médicos. A menudo están subvencionadas por la industria y colaboran con ella para lograr sus objetivos comerciales en lugar de proteger los

intereses de sus miembros. Las asociaciones de enfermos no han hecho nunca nada para frenar el flagrante abuso al que se somete a los pacientes que participan en los ensayos financiados por la industria.<sup>56</sup> Muchos de esos ensayos son inmorales, porque sus participantes creen que están ayudando al progreso científico cuando en realidad lo único que hacen es contribuir al enriquecimiento de la farmacéutica, y más aún cuando los resultados muy probablemente nunca van a ser publicados. De acuerdo con la Declaración de Helsinki, «los investigadores están obligados a tener a disposición del público los resultados de su investigación en seres humanos y son responsables de la integridad y exactitud de sus informes».<sup>71</sup> ¿Alguien recuerda alguna ocasión en que una asociación de enfermos pusiera en vereda a una farmacéutica por incumplir este principio ético?

Otro ejemplo de la ineficacia de las asociaciones de enfermos es que a menudo muestran su disconformidad cuando las instituciones nacionales deciden que un medicamento es demasiado caro para recetarlos en comparación con los beneficios que ofrece, mientras que nunca se les ha oído quejarse de que un fármaco es demasiado caro y que lo que debería hacerse es bajar el precio. Estamos inmersos en lo que parece ser un círculo vicioso: buena parte del dinero que gastamos en fármacos acaba destinado al marketing, incluyendo el apoyo a los grupos de pacientes y las asociaciones de médicos especialistas, quienes a su vez insisten en que estos fármacos deberían ser más caros, ninguneando la opinión de organizaciones independientes que, como NICE, ejercen de asesores para nuestros Gobiernos a la hora de escoger qué fármacos deben usarse.<sup>56</sup>

Las asociaciones de enfermos tendrían que alertar a sus miembros para que no se fíaran de la información ofrecida por las farmacéuticas o por las web financiadas por ellas. Y es que las farmacéuticas han descubierto que es posible eludir las leyes que prohíben la publicidad directa al consumidor vendiendo enfermedades en lugar de medicamentos. Esta táctica es muy lucrativa,<sup>2</sup> y quizá mucha gente desconoce que buena parte de las webs con información acerca de las enfermedades son obra de las propias farmacéuticas (ya sea directamente o por medio de alguna asociación de pacientes dispuesta a hacerlo).<sup>127</sup> Además, las asociaciones financiadas por la industria llegan en ocasiones a repartir material publicitario de las farmacéuticas. La Asociación Danesa del TDAH visitaba escuelas y repartía trípticos preparados por una farmacéutica en que se alertaba a la gente de que podían padecer TDAH, a pesar de que nuestra sociedad tiene actualmente un problema de sobrediagnóstico de este trastorno. El único tratamiento que se nombraba en los trípticos era el farmacológico, y el director de la asociación fue contratado por su «orientación comercial», en especial por

su experiencia a la hora de «crear relaciones con las empresas privadas».<sup>128</sup> ¡Indignante!

Las asociaciones de enfermos, además, a menudo han sido creadas por las farmacéuticas, y eso es algo que poca gente sabe dado que tratan de ocultarlo. Entre 1996 y 1999, la US National Alliance for the Mentally Ill [Alianza Estadounidense para los Enfermos Mentales], que se define como una asociación de base para personas con trastornos mentales y sus familiares, recibió casi doce millones de dólares provenientes de farmacéuticas, principalmente Eli Lilly.<sup>129</sup> Es una técnica altamente eficaz para las empresas, ya que lavan el cerebro de sus líderes para aprovechar que éstos pueden ser más combativos y directos de lo que podría serlo un directivo de una farmacéutica. Yo mismo he sido testigo de situaciones de este tipo, y les juro que se trata de las peores cosas que he tenido que presenciar nunca. Tener que escuchar a los líderes de estas asociaciones implorar que se receten fármacos que yo sé perfectamente que son nocivos e increíblemente caros es algo que me supera. Con frecuencia deciden emprender campañas para atemorizar a la sociedad y lograr que cientos de miles de pacientes acaben tomando fármacos que realmente no necesitan. En 2005, la Fundación Danesa del Corazón anunció que durante los siguientes diez años morirían

5.400.000 personas si no se empezaba a tratar a 900.000 más con fármacos para reducir el colesterol.<sup>130</sup> ¿Cómo pretendían que 900.000 personas más tomaran esos medicamentos? ¡Pero si Dinamarca sólo tiene habitantes!

Aún conservo un folleto con fecha de 2005, en cuya parte superior constan dos logos: el de la Oxford Health Alliance y el de Novo Nordisk. En él se puede leer: «Novo Nordisk Dinamarca convoca el Coloquio Oxford sobre los Derechos de los Pacientes dentro del Programa de Coloquios de la Oxford Health Alliance». Cuando la industria farmacéutica habla sobre ética y de los derechos de los pacientes, es hora de levantarse y gritar: «Eso no tiene nada que ver con vosotros. Nosotros, los médicos, nos encargamos».

Las grandes asociaciones internacionales de enfermos han logrado presionar a la Comisión Europea para que presente una propuesta que permita a la industria farmacéutica ofrecer información directa al consumidor acerca de sus fármacos con receta, algo que sería enormemente perjudicial para los pacientes. Por suerte, el Parlamento Europeo lleva años oponiéndose firmemente a esta propuesta, que sigue apareciendo de nuevo de forma cíclica.

En 2011 se acabó aquello de dar rodeos. La IAPO, la Alianza Internacional de Organizaciones de Pacientes, se vanaglorió de ser la única organización internacional que promovía la sanidad centrada en los pacientes en todo el mundo, y de representar a los enfermos de cualquier

nacionalidad, así como de su número de miembros: más de 200 asociaciones en más de 50 países, lo que suponía un alcance de más de 365 millones de personas entre pacientes, familiares y profesionales.<sup>131</sup> Las empresas sanitarias que tuvieran interés en formar parte de su «Red de Socios de la Industria Sanitaria» podían escoger entre cuatro grados de apoyo económico: de oro (50.000 dólares anuales), de plata (25.000), de bronce (10.000) o el estándar (5.000). ¿Y de qué va todo esto? Hay una guía, financiada por Novo Nordisk, donde se ofrecen consejos sobre cómo trabajar con diferentes accionistas, incluyendo las empresas farmacéuticas. Se trata de empresas que son socios clave para mejorar la salud y la calidad de vida de los enfermos, además de una excelente fuente de información, consejos y contactos. Las principales ventajas que ofrece trabajar con la industria sanitaria y farmacéutica, según esta guía, son, por ejemplo, poder poner nuestras voces al servicio de los principales grupos de presión de la política.

¿No les parece suficiente? Pero afortunadamente también hay grandes organizaciones de enfermos que piensan radicalmente diferente y que se dedican a trabajar por el bien de los pacientes. Tengo el placer de colaborar con varias de ellas, como la Transatlantic Consumer Dialogue y una de sus asociaciones, la Health Action International Europe.

En 2010, la Asociación Danesa del Medicamento publicó un informe con datos que mostraban que la industria había notificado 163 casos de ayuda a las asociaciones de enfermos.<sup>132</sup> Pues bien, lo ideal sería que no hubiera ayuda alguna. Cuando se les preguntó acerca de qué opinión les merecía que las farmacéuticas ofrecieran regalos a los médicos, la mitad de los pacientes encuestados en ese informe se mostraron en contra.<sup>117</sup> Por consiguiente, no resulta coherente que sus propias asociaciones reciban también regalos. Debería ser ilegal que la industria estuviera en contacto con los pacientes, ya sea mediante anuncios, campañas de concienciación relativas a enfermedades o incluso panfletos con información sobre las enfermedades y su tratamiento.

Las asociaciones de enfermos a menudo creen que pueden empezar a colaborar con la industria para lograr un beneficio mutuo, una idea extremadamente ingenua. Igual que ocurre con los médicos, las asociaciones de enfermos deberían reflexionar también sobre la moralidad de aceptar dinero obtenido parcialmente como resultado de delitos que han causado daños a sus pacientes.

Esto es lo que puede usted hacer:

- Dejar de formar parte de cualquier asociación que acepte favores de la industria.
- Preguntar a su médico si recibe o no dinero u otros beneficios de la industria, si tiene acciones de alguna farmacéutica o si acepta

visitadores en la consulta. En caso afirmativo, búsquese otro médico.

- Dejar de tomar medicamentos a menos que resulte absolutamente indispensable, lo que es muy improbable. Pregunte siempre si existe alguna solución alternativa, o si no estaría realmente mejor sin tomar nada. Recuerde que son muy pocos los pacientes que experimentan mejoras gracias a los medicamentos que toman (véase el capítulo 4).
- Preguntar si existe una versión más barata del medicamento que le proponga su médico.
- Evitar tomar cualquier medicamento que lleve menos de siete años en el mercado (porque a menos que se trate de uno de esos pocos casos de medicamentos revolucionarios que le ofrezcan una verdadera ventaja respecto a los ya existentes, la mayoría de los fármacos son retirados del mercado debido a su peligrosidad en ese período de tiempo).<sup>133</sup>
- Recordar siempre que no podemos creernos ni una sola palabra de lo que nos digan las farmacéuticas, ni de los resultados de sus investigaciones ni de sus campañas publicitarias, ni de la información que ofrecen a los pacientes.

#### LAS REVISTAS ESPECIALIZADAS

En 2011, *Emergency Medicine Australasia* anunció que su revista dejaría de insertar anuncios porque el principal objetivo de la publicidad farmacéutica no era otro que el de decantar a sus lectores para que recetaran un producto en concreto, un objetivo fundamentalmente contrario a la intención de las revistas médicas.<sup>134</sup> Sus editores añadieron que esta decisión era una respuesta a la creciente evidencia del pernicioso poder que ejercía la industria farmacéutica en la medicina, como las afirmaciones de que la industria manipula los descubrimientos científicos y se dedica a prácticas editoriales inmorales y algo sospechosas.

Pero lo cierto es que, en general, las revistas médicas fallan en ese aspecto. Efectivamente, deberían dejar de incluir anuncios de medicamentos en sus páginas, de igual forma que han dejado de anunciar tabaco. Ambas cosas son muy perjudiciales para la salud pública. Seguramente muchas revistas no sobrevivirán sin publicidad, pero qué le vamos a hacer. De todas formas, existen demasiadas, y la gran mayoría de ellas se dedican a publicar investigaciones poco interesantes que no hacen más que enturbiar el avance científico. Un bioestadístico que trabajó como asesor para el *BMJ* tituló así uno de sus editoriales:<sup>135</sup>

El escándalo de la mala calidad de la investigación: necesitamos menos investigaciones, de mejor calidad y por las razones adecuadas.

Las revistas médicas tienen grandes conflictos de intereses y deberían hacer públicas las cantidades de dinero que ingresan con la venta de separatas, suplementos y publicidad,<sup>136,137</sup> además de revisar los manuscritos sobre fármacos y dispositivos médicos para asegurarse de que no contribuyen al marketing ilegal ni a los artículos fantasma. A modo de ejemplo, los editores deberían preguntar siempre qué hay detrás de la «asistencia editorial» que aparece en los agradecimientos, ya que a menudo no es más que un eufemismo para decir «esta persona es quien ha escrito el artículo».

Tal como he mencionado anteriormente, los ensayos aleatorizados son tan cruciales que no sólo deberían estar disponibles para los suscriptores de la revista. Los informes de los medicamentos no deberían aparecer en las revistas de suscripción que incluyen anuncios y venden separatas, sino en formato electrónico y con acceso libre, y deberían incluirse también los protocolos, las enmiendas y la totalidad de los datos.<sup>138</sup> Cuando la Universidad de Harvard se comprometió en 2008 a publicar sus contenidos con acceso abierto, pudimos decir que el ámbito científico había dado un importante paso al frente. La universidad no permite la concesión de derechos de autor exclusivos de los trabajos de sus facultades a sociedades científicas ni editoriales comerciales.<sup>139</sup> Algunas revistas, como el *BMJ* o *The Lanceta* solicitan ya que se presente el protocolo de los ensayos, y el *BMJ* pregunta también a los autores si autorizan que sus datos puedan ser consultados por otros investigadores.

Además, las revistas médicas no deberían contratar a editores con conflictos de intereses con empresas farmacéuticas o de productos sanitarios. Muy pocas contemplan este requisito, pero entre ellas se encuentra la revista *Prescrire*, que aparece tanto en francés como en inglés. Esta revista, que en esencia es una organización sin ánimo de lucro de formación continuada comprometida con la mejora de la asistencia sanitaria a los pacientes, pretende ofrecer a los médicos información imparcial acerca de las intervenciones quirúrgicas, y no acepta dinero en publicidad ni ningún otro tipo de apoyo económico de terceros. Éste es exactamente el tipo de revistas que necesitamos para avanzar y formarnos una opinión objetiva de los puntos fuertes y débiles de las intervenciones quirúrgicas.

## LOS PERIODISTAS

Los largos tentáculos de la industria farmacéutica alcanzan incluso a los periodistas especializados en medicina y sanidad. En Estados Unidos, la industria subvenciona cátedras, becas universitarias y entrega premios a los periodistas que se encargan de cubrir noticias que pueden hacer aumentar las ventas de un determinado medicamento.<sup>140</sup> Eli Lilly y Boehringer Ingelheim, por ejemplo, financian un premio de periodismo sobre la incontinencia urinaria; Boehringer también tiene un galardón para periodistas que escriben sobre la enfermedad pulmonar obstructiva crónica; Eli Lilly y AstraZeneca, otro para el cáncer; Roche, para la obesidad, y Novo Nordisk, para el mejor periodista especializado en diabetes.<sup>140</sup> En ocasiones esta relación entre industria y prensa no es demasiado evidente, puesto que estos premios y galardones no están financiados directamente por una farmacéutica, sino por alguna asociación subvencionada por ellas. Éste es el caso de la Organization Mental Health America. En 2007, su informe anual muestra que prácticamente la mitad de las donaciones recibidas provenían de farmacéuticas: Bristol Myers Squibb, Eli Lilly y Wyeth donaron, cada una, más de un millón de dólares.

Las asociaciones de enfermos que reciben dinero de las farmacéuticas pueden ser especialmente peligrosas a la hora de marcar objetivos razonables para la sanidad, ya que pueden hacer que los periodistas entrevisten a pacientes para dar un «toque más humano» a sus artículos, algo que a la prensa le encanta. El principal problema de incluir historias conmovedoras de curaciones milagrosas (que en realidad son una excepción que confirma la regla) es que engaña a los lectores. Dado que la mayoría de asociaciones de enfermos reciben dinero de la industria, es muy improbable que presenten casos de pacientes que han sufrido daños a raíz de su tratamiento con algún fármaco. Y eso también debería formar parte de ese «toque humano» que tanto gusta.

La solución es muy fácil:<sup>140</sup> los docentes de periodismo no deberían aceptar dinero de las empresas sanitarias y farmacéuticas, los periodistas deberían tener prohibido aceptar regalos, premios o ayudas económicas de los sectores que cubren, y tampoco estaría de más que estos profesionales tuvieran la costumbre de revelar sus propios conflictos de intereses y los de sus fuentes. A nadie se le tendría que olvidar que, si reciben premios de la industria farmacéutica, es por haber escrito reportajes que han permitido a esas empresas incrementar las ventas. Además, los medios de comunicación deberían centrarse más en los fármacos que acaban con la vida de miles de personas, y no tanto en

casos de asesinatos y muertes puntuales e inconexas. La gran mayoría de la gente está muy poco al corriente de este asunto. Pero es que —y esto es aún peor— la gran mayoría de nosotros desconocemos por completo las actividades delictivas de la industria farmacéutica. Periodistas: ¡atentos!

## QUIEN RÍE EL ÚLTIMO RÍE MEJOR

En este libro he contado casos y hechos tan trágicos que sentía que debía acabar con algo de humor. Empezaré por contarles una historia tragicómica que viví en un encuentro financiado por la industria farmacéutica. En 2011, el vicepresidente de la Asociación Danesa de Médicos, Yves Sales, y un servidor fuimos invitados a dar una charla en un encuentro organizado por la Sociedad Danesa de Reumatología. El tema de la charla era: «La colaboración con la industria farmacéutica ¿es realmente TAN peligrosa?».

Uno de los jefes de área de mi hospital fue quien propuso el tema, pero hubo algunas críticas por el título que en principio se había pensado que fuera: «La colaboración con la industria farmacéutica ¿es realmente peligrosa?». Algunos miembros del comité de dirección del centro tenían una estrecha relación con la industria, cuando lo habitual en su área era justo lo opuesto, es decir, no tener ningún tipo de contacto con los equipos de venta de las farmacéuticas. Hubo división de opiniones en cuanto a si el centro debía o no seguir celebrando charlas financiadas por farmacéuticas, pero al parecer sentían la necesidad de información y cierta polémica. La Asociación Danesa de Empresas Farmacéuticas en un primer momento había declinado la invitación, pero finalmente mandó a su vicepresidente, Henrik Vestergaard.

Me contaron que entre los asistentes habría representantes de la industria, y sin embargo no vi a ninguno en la lista de los 115 participantes. Ah, espera... Si eso es lo normal. Una asociación llamada Young Rheumatologists acababa de celebrar otro encuentro con 30 reumatólogos y 60 representantes de la industria farmacéutica; ya saben, de tal palo tal astilla.

Durante una cena previa al inicio del encuentro, uno de los encargados de presentar las charlas me pidió que por favor no fuera excesivamente duro en mis críticas a la industria. Mi respuesta, entre sonrisas, fue que ya era demasiado tarde para cambiar mi charla. No voy nunca a charlas patrocinadas, a menos que crea que tengo una oportunidad

de cambiar aunque sea mínimamente las ideas de los médicos de hoy. Y este encuentro me ofrecía esa oportunidad. Durante mi charla hablé de todos y cada uno de los patrocinadores: Merck, Pfizer, UCB, Abbott y Roche. Uno por uno, por orden inverso a sus actividades delictivas:

- *Roche* es un *camello* farmacéutico que ha amasado su fortuna vendiendo heroína ilegalmente en Estados Unidos; que ha enganchado a millones de personas al Librium y al Valium a la vez que negaba que crearan dependencia; que ha engañado a los Gobiernos europeos para que gastaran miles de millones de euros en Tamiflu, lo que en mi opinión es la mayor estafa de la historia de Europa.
- *Abbott* y su matón farmacéutico, un cardiólogo danés (véase el capítulo n), nos negaron el acceso que la Agencia Danesa del Medicamento había autorizado a los ensayos no publicados sobre la sibutramina, sus pastillas adelgazantes, que más tarde fue retirada del mercado debido a su peligrosidad cardiovascular.
- La sucursal de *UCB* en Bélgica mandó una carta a todos los médicos defendiendo su integridad moral y alegando que todos los datos de sus estudios eran propiedad exclusiva de la farmacéutica, y que tenían el derecho a hacer lo que quisieran con ellos.<sup>1</sup> En ese sentido, apunté que es una gilipollez defender la moralidad de una empresa a la vez que se ocultan datos de sus ensayos.<sup>1</sup> Realizamos un metaanálisis de la somatostatina, su hormona natural destinada a detener las hemorragias (y cuyos supuestos efectos positivos son más que dudosos),<sup>1</sup> y descubrimos que el mayor ensayo clínico realizado hasta el momento no había sido publicado.
- *Pfizer* mintió a la FDA durante una audiencia acerca de los daños cardiovasculares producidos por el celecoxib; había aceptado pagar una multa de z.300 millones de dólares por las acusaciones de promoción ilegal de indicaciones no aprobadas de cuatro de sus fármacos, y recientemente había firmado un acuerdo de integridad empresarial que probablemente incumpliría, porque era nada menos que el cuarto que firmaban, y aún no habían cumplido ninguno. También expliqué que el motivo por el cual Pfizer era la mayor farmacéutica del mundo se debía simplemente a que era aún más criminal que el resto de sus competidoras.
- *Merck* había provocado la muerte innecesaria de decenas de miles de pacientes con problemas reumatológicos por culpa de su comportamiento despiadado; había hecho una lista de los médicos más críticos con sus fármacos; había ocultado el riesgo cardiovascular asociado a sus productos tanto en sus publicaciones

como en sus campañas de marketing, y con todo eso lo único que habían logrado es que su director ejecutivo, Raymond Gilmartin, se hiciera asquerosamente rico.

Tras esta introducción, lancé otras bombas acerca de la práctica delictiva y criminal que impera en la industria, y las devastadoras consecuencias de sus actos en los pacientes. Para acabar mi charla, cité a la editora de la revista *BMJ*, Fiona Godlee: «Simplemente, digan no». <sup>3</sup> Mi conclusión fue muy breve: dije a los asistentes que si, después de esto, aún creían que no pasaba nada por aceptar dinero proveniente de actividades parcialmente delictivas, no deberían tener reparos en pedir financiación a los Ángeles del Infierno.

Yves Sales apoyó mis argumentos durante el turno de preguntas, aunque más tarde me comentó que quizás el hecho de que hubiera sido tan directo en mi exposición podría hacer que algunos indecisos de entre el público sintieran más bien rechazo. El presidente de la sociedad se defendió alegando que las reuniones, charlas y eventos que organizaban resultarían imposibles de sufragar sin la ayuda económica de la industria farmacéutica, a lo que Sales respondió abruptamente que no era necesario rasgarse las vestiduras si algún día se prohibían los patrocinios de la industria, y que era una pena que una sociedad no pudiera organizar estos eventos sin su apoyo. Quise llamar la atención sobre el hecho de que existen académicos que siguen formándose sin el dinero de la industria, y recalqué que los médicos de cabecera se habían dado cuenta de que los costes de los actos organizados por su asociación habían aumentado muy poco desde que se prohibió que las farmacéuticas contribuyeran económicamente a sus encuentros anuales.

Henrik Vestergaard estaba hecho una furia. Dijo que mis acusaciones eran indignantes e insultantes, algo muy típico de la charlatanería de la industria farmacéutica. ¿Desde cuándo los hechos probados son acusaciones? Son las farmacéuticas las que han cometido estos delitos, y si ahora resulta que es ofensivo contar la verdad, igual deberían plantearse seriamente cambiar el cariz de sus actos. Vestergaard estaba tan enfadado que se negó a responderme cuando le pregunté si no sería mejor para su organización que las multas por cometer actividades ilegales fueran mucho más elevadas. Así, las empresas se verían obligadas a competir a un nivel ético más elevado, lo que a su vez beneficiaría a quienes trabajan para ellas, pues esos trabajos serían también mucho más atractivos desde el punto de vista de los empleados. Vestergaard hizo lo de siempre: apuntar a la manzana podrida del cesto, y afirmó que *cuando el erario público no financia la educación de posgrado, acaba siendo la industria quien tiene que hacerse cargo*. Era tanta la hipocresía de sus palabras, que un reumatólogo que se hallaba entre el público se levantó

para decir que si la industria pagaba esos estudios a sus empleados era porque les salía muy a cuenta y no porque fuese un acto altruista.

Los ánimos empezaron a caldearse rápidamente. Merete Hetland, una reumatóloga con estrechos lazos con la industria, alegó que mi presencia allí no tenía otro objetivo que el de polemizar, y que lo único que había hecho era lanzar acusaciones; puso el ejemplo, además, de que hoy a nadie le molestaba trabajar con alemanes a pesar de que durante la Segunda Guerra Mundial fueran nazis. Todo palabrería típica y tópica de la industria. Insisto: explicar los hechos probados de la industria farmacéutica no es lanzar acusaciones. Todo lo que hacen las farmacéuticas como respuesta es negar los hechos más negativos diciendo que son cosa del pasado y que hoy todo es mucho mejor. Pero eso también es mentira, como les acababa de demostrar con mi charla.

Un año después, eché un vistazo a la web de esa misma sociedad. Seguía celebrando charlas y eventos financiados por la industria, y aún se permitía a las empresas ser miembros de ella. Eso sí, siempre y cuando pagasen una cuota diez veces superior a la de un médico. Es bastante deprimente. Otro médico que está en contra del patrocinio farmacéutico lo reflejó mejor de lo que lo hubiera hecho yo:<sup>4</sup>

El público [...] parecía estar muy interesado y muy consciente de la rareza de una situación en la que se cuestionaba la relación entre la medicina y la industria farmacéutica [...]. Justo después de mi charla, un representante farmacéutico se acercó al organizador del evento para informarle de que su empresa no iba a patrocinar más sus encuentros anuales. Otro recogió sus cosas y se fue. Otros representantes hablaban entre susurros de enfado por sus teléfonos móviles, aunque es imposible saber con certeza si estaban discutiendo sobre si empezar a boicotear el evento. Al día siguiente sólo apareció un representante. Al verle, uno de mis colegas no pudo evitar comentarme: «Puede que ayer se perdiera tu charla».

En 2010, el presidente de la Sociedad Danesa de Medicina Pulmonar invitó a varios conferenciantes para que participaran en una mesa redonda sobre los ensayos clínicos en Dinamarca. Se esperaba a cerca de 8 o personas. El encuentro duraría unos 75 minutos, y estaba patrocinado por GlaxoSmithKline. Pues bien, los honorarios para una charla de cinco o diez minutos eran de 1.000 dólares. La invitación añadía que «es necesario firmar un contrato antes del encuentro». Pregunté a Glaxo por qué hacía falta firmarlo, y les dije que quería verlo. No me lo enviaron, pero sí me explicaron que, según las directrices de la industria, era necesario firmar un contrato cada vez que escogían a un médico como

asesor. Pero ¿para qué hace falta firmar un contrato cuando pides a alguien que hable durante diez minutos? ¿Y por qué se espera que asistan 80 personas a una charla de una hora sobre ensayos clínicos farmacéuticos? Sospecho que el objetivo real del encuentro era ayudar a que Glaxo promocionara sus productos para el asma. De hecho, la persona encargada de las invitaciones era un «coordinador de marketing», y el encuentro llevaba por título: «Curso exclusivo. Foro Científico Respiratorio». En la invitación se especificaba que el lugar donde se celebraba estaba a una hora en coche de Copenhague, pero que todos los asistentes podían hacer noche en un hotel y que Glaxo les pagaba la estancia. A todos. A las ochenta personas. Qué derroche para una nimiedad así. A menos, claro está, que quisieran comprar a los médicos. Los médicos que permiten esto deberían estar avergonzados.

En 2001, Bayer invitó a los médicos alemanes a participar en unas jornadas científicas que duraron diez minutos.<sup>5</sup> El resto era todo tiempo libre. Otra opción que se les ofreció a los médicos era que recetaran a veinte de sus pacientes uno de los fármacos de Bayer, a cambio de un viaje de tres días a París con todos los gastos pagados y entradas para ver la final del Mundial de Fútbol. De escoger esa opción, los médicos no tenían que perder diez minutos de su valioso tiempo en una conferencia.

#### EL DINERO NO HUELE MAL

No estoy demasiado expuesto a los anuncios de medicamentos, la verdad. Aunque hay una farmacéutica que, dos veces al año, me manda por error un sobre con publicidad. Y cuando digo por error me refiero a que no se me ocurre otro motivo, puesto que mi nombre está en todas las listas negras de las farmacéuticas. Por ejemplo, recibí una circular publicitaria de Meda en la que pude leer que «cerca de 300.000 daneses padecen de vejiga hiperactiva». En la parte de atrás de la circular aparecía una referencia a esta cita: «Continance News no. 4 2010». Una referencia excesivamente científica para una afirmación que decía que el 6% de la población danesa, incluyendo los niños, o iba demasiado al baño o bien sentía la urgencia de ir a menudo. La solución era tomar cloruro de trospio (Sanctura, nombre que quizás hacía referencia a un santuario para los que orinan en exceso), un fármaco anticolinérgico con un precio equivalente a dos cervezas al día, cervezas que probablemente sólo empeorarían el problema miccional.

Antes de que los expertos en marketing rebautizaran este problema como vejiga hiperactiva, todo el mundo lo conocía simplemente como incontinencia. Me parece una intromisión el hecho de que las

farmacéuticas incluso tengan poder para modificar el nombre con el que siempre hemos conocido las enfermedades y dolencias. No es cosa suya, ¿no creen? Aunque el problema real es que los médicos han sucumbido a la presión y lo llaman también por ese nombre, vejiga hiperactiva.

Pfizer coqueteó asimismo con el nombre de lo que durante siglos hemos llamado impotencia. Cuando descubrió que un fármaco creado para tratar la hipertensión arterial tenía el efecto secundario de causar erección, la impotencia pasó a llamarse disfunción eréctil, un nombre eufemístico mucho más aceptado socialmente que el de impotencia:

—Me han encontrado una disfunción fisiológica.

—¿Ah, sí? ¡Lo siento! Y ¿cuál es el problema?

—No sé muy bien cómo decírtelo, pero por suerte hay un medicamento que lo soluciona.

El amigo de ese pobre chico debe creer que lo que le pasa es que tiene problemas de tiroides, o diabetes tipo 1, diarrea fétida crónica o algo aún peor.

No niego que hay gente que lo pasa mal por sentir la necesidad de orinar con frecuencia, pero siempre he sabido que el efecto de los anticolinérgicos es más que dudoso. Y las revisiones Cochrane me dan la razón. Sí es verdad que sus efectos son estadísticamente relevantes. Ahora bien, puesto que todo puede ser estadísticamente relevante (por pequeño que sea el efecto real) a condición de que haya el número suficiente de participantes, deberíamos analizar siempre los datos. En el ensayo con mayor número de pacientes, el número de episodios de incontinencia urinaria era de 3,2 para el grupo del fármaco y de 3,3 para el de placebo, y el número de micciones (como las llamamos en el argot médico) era de diez con el fármaco y de once con el placebo en los dos ensayos que notificaron esos datos.<sup>6</sup> No es precisamente un efecto que realmente merezca la pena, ¿no creen? Menos aún cuando tenemos en cuenta que todos los fármacos son nocivos. Entre los efectos secundarios más habituales y preocupantes encontramos: sequedad bucal, visión borrosa, estreñimiento y desorientación. Y he citado sólo los más comunes, pero hay muchísimos más, como sequedad ocular, dolores de cabeza y gases. Algunos de los daños pueden ser de especial gravedad y requerirán la inmediata visita al médico: dificultades al orinar, erupciones cutáneas, ronchas, picazón, dificultades para respirar o tragar. Esta información sobre los fármacos está disponible en inglés en la web de la Biblioteca Estadounidense de Medicina: [www.nlm.nih.gov/medlineplus/druginfo](http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/druginfo). Por cierto, ¿cómo sabe una persona si cuatro gotas de orina se consideran incontinencia o no? Viendo los importantes efectos secundarios de los

fármacos, lo más probable es que la mayoría de pacientes que participan en el ensayo se den cuenta de que lo están tomando, rompiendo así el enmascaramiento. Y eso tiene un evidente efecto de sesgo en los resultados a favor del fármaco y en detrimento del placebo (véase el capítulo 4). Además, un enfermo que es consciente de que está tomando el fármaco activo puede querer evitar ir al baño; y si eso pasa más de una vez al día en comparación con los pacientes del grupo con placebo, esto equivale a la diferencia apreciada en los ensayos. Así que, quizás, estos fármacos no tienen en realidad efecto alguno. En mi opinión, eso es más que probable.

Cuando el emperador romano Vespasiano empezó a recibir críticas por el impuesto sobre los urinarios públicos, dijo que el dinero no huele mal. Hoy en día, la manera en que las farmacéuticas se lucran de los problemas de orina apesta tanto que debería considerarse mala praxis científica. En 2.005, Yamanouchi, que más tarde se convirtió en Astellas, presentó para su publicación un ensayo comparativo firmado por Gunnar Lose, un profesor danés. El problema, sin embargo, es que Lose nunca había visto el manuscrito, los datos brutos o el informe completo del ensayo clínico, que no fue redactado hasta meses más tarde.<sup>7</sup> El artículo demostraba la superioridad del fármaco de Yamanouchi frente al de Pfizer, pero Lose no creía que el análisis estadístico que aparecía en el artículo fuera justo y equilibrado, por lo que pidió que fuera retirado.

Yamanouchi se negó a retirar el artículo, y tampoco quiso mostrar los datos a Lose. Poco después también rehusó enseñarle el informe del ensayo clínico, a pesar de que en el contrato que firmó con la farmacéutica se estipulaba que tenía derecho a verlo. Lose se dio cuenta de que el análisis de los datos era tan dudoso que decidió retirar su contribución como autor. Yamanouchi presentó el informe del ensayo a la Agencia Danesa del Medicamento, como exige la ley, pero la agencia no comprobó que los datos publicados fueran fiables, e incluso se negó a enseñar el informe a Lose.<sup>8</sup>

Pero Lose estaba en lo cierto. El informe que se publicó no sólo era malo, sino insultantemente malo,<sup>9</sup> todo un ejemplo de cómo *no* redactar un informe de este tipo. Muchos investigadores lo criticaron, y con razón.<sup>10</sup> Como ejemplo, les diré que los porcentajes se presentaban con dos decimales (es decir, como 3,58%) cuando no había ninguna desviación estándar u otros métodos de incertidumbre en los datos. No tengo dudas de que en realidad era un ensayo promocional. Que el número de participantes para un ensayo sobre micción sea de 1.177 ya es excesivo, pero es que además involucraba a 117 centros de investigación de 17 países distintos, es decir, sólo 10 pacientes por centro. Si realmente se pretende obtener datos fiables, es mucho mejor escoger pocos centros

importantes que cuenten con investigadores expertos.

Este caso también demuestra que las agencias del medicamento no saben priorizar. Durante el ensayo, Lose recibió la visita de un empleado de la agencia responsable de comprobar si las firmas se correspondían con las fechas correctas; ahora bien, que se engañara a la sociedad sobre los beneficios de un nuevo fármaco parece que no era de su interés. Según el Defensor del Pueblo europeo, los informes de los ensayos clínicos no son propiedad de la empresa que los financia, sino de toda la sociedad. Por lo tanto, no tiene ningún sentido que la agencia se negara a entregar una copia del informe a Lose. Por si esto no fuera suficiente, es completamente absurdo denegar el acceso al informe a Lose cuando teóricamente él era uno de sus autores.

#### ENFERMEDADES INVENTADAS

¿Cuántas enfermedades puede uno tener sin saberlo? Un periódico danés llevó a cabo un divertido experimento. A lo largo de tres meses recopiló noticias acerca de las dolencias y enfermedades que aquejan a los daneses y llegó a la conclusión de que, de media, cada uno de sus habitantes presentaba dos enfermedades." De hecho, la investigación se quedó muy corta, porque únicamente buscaron la frase «los daneses sufren de» y no otras frases parecidas, por lo que muchas enfermedades no aparecieron entre los resultados. Quizás el motivo por el cual los daneses tenemos la fama de ser uno de los países más felices del mundo en todas y cada una de las encuestas que se hacen es que simplemente desconocemos que estamos todos tremendamente enfermos.

Los 300.000 habitantes que al parecer presentaban vejiga hiperactiva no aparecían en la lista de los doce millones de enfermedades en Dinamarca, así que también deberíamos añadirlos al total. Es bueno saber que se puede reducir el sufrimiento humano evitando preguntar a la gente si tienen problemas al orinar y no tratándolos con los fármacos esos del santuario que antes nombré.

En 2007, la Asociación Danesa de Empresas Farmacéuticas presionó a los miembros de nuestro Parlamento y logró convencerles de que sería buena idea realizar regularmente chequeos médicos para evitar enfermedades. El portavoz de la asociación, cuando le preguntaron sobre ello, tuvo que acabar reconociendo que se trataba de vender más fármacos para la hipertensión o el colesterol.<sup>1\*</sup>

En 2011, el nuevo Gobierno tenía pensado implantar los chequeos regulares, por lo que solicité una reunión con la ministra de Sanidad para

contarle que acabábamos de finalizar una revisión Cochrane de dieciséis ensayos (con un total de 250.000 participantes y 12.000 muertes) y descubrimos que los chequeos regulares no tenían ningún efecto en la mortalidad total, las muertes por cáncer o por problemas cardiovasculares.<sup>13\*14</sup> Uno de mis compañeros le contó también el caso de un ensayo de grandes dimensiones realizado entre los daneses, que tampoco encontró efecto alguno.<sup>15</sup> Los chequeos médicos provocan un aumento en el diagnóstico de enfermedades y factores de riesgo, que a su vez conlleva niveles de medicación y daños superiores en las personas. La conclusión a la que ambos habíamos llegado era clara: los chequeos regulares no son beneficiosos. La ministra estuvo de acuerdo con nosotros y nos dijo que era la primera vez que un nuevo Gobierno iba a incumplir una promesa electoral basándose en la evidencia. Pero nuestras revisiones sirvieron para ahorrar a todos los daneses un montón de dinero en impuestos, y lo más importante, mucho sufrimiento innecesario.

Dejen que les ponga un claro ejemplo de los daños que puede provocar un chequeo médico en apariencia inofensivo. Un prolífico escritor había perdido de repente todas las ganas de seguir con su frenética existencia.<sup>16</sup> Los días se le hacían eternos y tan horribles que había pensado en el suicidio como única salida. Estaba convencido de que era demasiado viejo para esa vida y que no tenía las fuerzas suficientes para seguir adelante. Pasado un mes, se le ocurrió repentinamente que igual era cosa de las pastillas que le habían recetado. Tomaba bloqueadores beta, y a sus médicos se les olvidó mencionarle que podían causar depresión. Así que dejó de tomarlas. ¿Y saben qué pasó? Pues que volvió a ser el de siempre.

Esta historia no empezó a raíz de un chequeo médico regular. Pero podría haberlo hecho. A los enfermos no se les ocurre casi nunca que el empeoramiento pueda deberse a las pastillas que toman. Desgraciadamente, puede que sus médicos no se den cuenta de que los nuevos síntomas sean efectos secundarios de su medicación y que les receten un segundo medicamento para esos síntomas, y así sucesivamente.

La industria farmacéutica y los médicos a quienes paga no dejan tranquilos ni siquiera a la gente joven, fuerte y saludable. Al aplicar las directrices europeas sobre enfermedades cardiovasculares en la población de Noruega, los investigadores descubrieron que el 86% de los varones tenían un riesgo elevado de desarrollar enfermedades cardiovasculares a partir de los 40 años.<sup>17</sup> Esto no deja de ser irónico, pues Noruega es uno de los países con mayor esperanza de vida del mundo. En otro estudio, los

investigadores descubrieron que el 50% de la población noruega menor de 24 años tenía valores de colesterol y de presión sanguínea por encima del nivel estipulado para su tratamiento.<sup>18</sup> ¡Atención! ¡He dicho menores de 24 años!

El caso de la osteoporosis es parecido. En 1994, un pequeño grupo de estudio asociado con la OMS definió como densidad mineral ósea estándar la que presentaban las mujeres jóvenes.<sup>19</sup> Valiente tontería, ya que prácticamente todo nuestro cuerpo se va deteriorando con los años. Porque vaya, todos nosotros excederemos los límites posibles si nos comparamos con el cuerpo de una mujer joven. El grupo (totalmente arbitrario) determinó que se padecía osteoporosis si la densidad mineral ósea presentaba una desviación estándar de 2,5 por debajo del nivel de una mujer joven. Y no conforme con eso, también se estipuló que padecían osteopenia las que presentarían una desviación estándar de 1,0 a 2,5 inferior a la media. Estos criterios debían ser aplicados en las investigaciones epidemiológicas, pero eran una mina de oro para la industria farmacéutica, pues permitían considerar que los niveles de densidad de la mitad de las mujeres de edad avanzada eran «anormales». Puede que en ello tenga que ver el hecho de que estas definiciones y pautas fueron creadas en un acto financiado por la industria farmacéutica.

Los estudios de densidad mineral ósea sólo permiten predecir una de cada seis futuras fracturas de cadera;<sup>20</sup> ahora bien, a pesar de este sobrio porcentaje, hoy en día estas pruebas están consideradas como el método estrella para determinar a qué pacientes tratar. Las webs de las asociaciones de enfermos a menudo están patrocinadas por empresas farmacéuticas, y en ellas se dice que esta prueba es eficaz y permite predecir el riesgo de fracturas, mientras que las empresas de evaluación de tecnologías sanitarias dicen exactamente lo contrario.<sup>20</sup> El efecto de los medicamentos es mínimo, incluso para las mujeres con un alto riesgo de fracturas. Porque si se trata a cien mujeres que anteriormente han sufrido fracturas vertebrales, quizá se logre evitar una sola fractura de cadera.<sup>21</sup> Y si utilizo la palabra «quizá» es porque existen varios estudios que sugieren que los tratamientos de larga duración provocan precisamente el resultado contrario: el incremento de los casos de fracturas de cadera,<sup>22,24</sup> probablemente debido al hecho de que el nuevo hueso producido con ayuda de los fármacos no es igual que el hueso que se había formado de manera natural.

Además, las personas diagnosticadas de huesos frágiles seguramente dejarán de realizar ejercicio físico, y eso es malo porque precisamente deberían ejercitar y fortalecer sus huesos. Una amiga mía, que yo sabía a ciencia cierta que tenía una salud de hierro, se sometió a una

gammagrafía ósea sin motivo aparente y su médico le dijo que tenía fragilidad ósea. Era una mujer muy deportista, pero dejó de practicar deporte por miedo a caerse y romperse algún hueso. Así que el solo diagnóstico le fastidió su ritmo de vida e hizo aumentar el riesgo de que sufriera alguna fractura, porque el ejercicio ayuda a evitarlas. Uno de los grandes males de la medicina es el de examinar a personas completamente sanas sin que haya ensayos aleatorizados que determinen si esos exámenes son más beneficiosos que perjudiciales. Y éste no es el caso de la osteoporosis, porque no hay ningún ensayo acerca del efecto de las pruebas y exámenes para diagnosticarla. No estoy diciendo que no se deba tratar a nadie, sino que se trata a un número excesivo de personas. La industria debe estar inmensamente agradecida a ese grupo de asistencia de la OMS, ya que vende también fármacos para la osteopenia, con un mercado de alrededor de 400 millones de mujeres.

Esta locura con la osteoporosis y la osteopenia es objeto de muchas bromas. ¿Acaso todas esas personas con riesgo a estar en riesgo (es decir, con una osteopenia que puede acabar desembocando en osteoporosis a medida que pasan los años) deberían ser tratadas?<sup>19</sup> Recuerdo que un médico amigo mío, un día que se iba a esquiar en la montaña, me dijo que desde que había salido de casa «ya sufría de prefractura».

Otra ironía imperante, que desgraciadamente mucha gente se toma en serio, son las conferencias organizadas sobre la prehipertensión arterial, que al parecer es una dolencia que empieza cuando la presión sanguínea diastólica supera los 80 mmHg. Y lo trágico del caso es que la American Heart Association recomienda que es necesario examinar a los niños para determinar si tienen la presión arterial elevada a partir de los tres años.<sup>25</sup> Nuestra revisión Cochrane sobre las revisiones médicas ya mostraba que el cribado para la hipertensión arterial (sea cual sea la edad del paciente) no es beneficioso.<sup>13,14</sup>

Bueno, y después tenemos la prediabetes. Se han realizado ensayos clínicos para demostrar que en personas sanas los fármacos hipoglucemiantes pueden disminuir el riesgo de desarrollar diabetes.<sup>26</sup> ¡En este punto ya no puedo aguantarme las carcajadas! Y es que, puesto que el diagnóstico depende de los niveles de glucosa en sangre, es totalmente innecesario realizar ensayos, ya que se dispone de los resultados. Vamos, lo único que se obtiene es una especie de evidencia circular. Por lo tanto, una vez se abandona el tratamiento, no se aprecian diferencias en la incidencia de diabetes. Es decir, el fármaco no ha evitado nada de

nada. Todo esto tenía la finalidad de aumentar las ventas de medicamentos como la rosiglitazona, que fue analizado en otro ensayo parecido, el ensayo DREAM.<sup>26</sup> Más que «*dream*» [sueño] lo podrían haber llamado directamente pesadilla, porque la rosiglitazona mata a las personas. La pregunta que deberíamos hacernos, llegados a este punto, es: ¿cómo pueden encontrar gente sana para que inicien un tratamiento? Esto sólo es posible si antes se han sometido a un examen, y como también determinamos en nuestra revisión, los exámenes para el diagnóstico de la diabetes no dan resultado. No reducen la morbilidad ni la mortalidad.<sup>13\*14</sup>

La idea de convencer a personas sanas para que empiecen a tomar un medicamento que no necesitan para una enfermedad que no tienen es tentadoramente fácil. Justine Cooper, una artista australiana, se inventó una broma graciosísima<sup>27</sup> que pueden encontrar en Youtube.<sup>28</sup> Cooper grabó un vídeo parecido a un anuncio de televisión en que se promociona Havidol («*have it all*» [tenlo todo]) y cuyo nombre químico es avafynetyne HC1 («*have a fine time*» [pásalo bien] combinado con ácido clorhídrico, un producto muy fuerte que a nadie se le ocurriría nunca añadir a una pastilla). Este producto inventado, el Havidol, es eficaz para las personas con trastorno de ansiedad con atención disfórica y déficit de consumo. ¿Se siente usted vacío tras un largo día de compras? ¿Disfruta más con los objetos nuevos que con los antiguos? ¿Es usted más feliz cuando tiene más cosas que el resto de la gente? Pues entonces es evidente que padece este trastorno, pero no se preocupe, porque más del 50% de los adultos de todo el mundo lo sufren. El anuncio también dice que el Havidol debe tomarse de por vida, y que entre sus efectos secundarios se encuentran: capacidad de raciocinio extraordinaria, piel reluciente, importante retraso en el clímax sexual, comunicación con otras especies animales y sonrisa de enfermo terminal. «En caso de duda, consulte con su médico de cabecera». Lo curioso es que hubo quien creyó que era un medicamento de verdad y empezaron a recomendarlo en webs sobre medicina como un buen remedio para la depresión, los ataques de pánico o la ansiedad.

En otro vídeo aún más gracioso en Youtube<sup>29</sup> aparece Ray Moynihan (el periodista que, junto con Alan Cassels, escribió el libro *Selling Sickness*) haciendo de víctima. El vídeo va sobre una enfermedad (llamada trastorno del déficit de motivación) cuya existencia salió a la luz por primera vez en el número de abril de 2006 de la revista *BMJJ*°. Al igual que con el Havidol, hubo gente que se tomó esta broma muy en serio. Según el vídeo, la gente que presenta este trastorno en su forma

más leve es incapaz de realizar acciones como irse de la playa en verano o levantarse de la cama por las mañanas. Cuando el trastorno es ya más grave puede ser letal, pues los pacientes van perdiendo la motivación para respirar. En el vídeo, Moynihan afirma: «Durante toda mi vida la gente me ha llamado vago. Pero yo sabía que se equivocaban. Lo que realmente me pasa es que estoy enfermo». El medicamento para este trastorno se llama Indolebant, y la persona que lo inventó es el neurocientífico Leth Argos, quien explica que la mujer de uno de sus pacientes le llamó entre lágrimas de felicidad contándole que desde que su marido lo tomaba había cortado el césped, había arreglado el canalón y había pagado una factura de electricidad atrasada, todo en una sola semana.

Voy a permitir que sean las grandes farmacéuticas las que tengan la última palabra en este libro, así que ahí va una última anécdota. Se trata de la carta de respuesta de Stephen Whitehead, director ejecutivo de la Asociación Británica de Empresas Farmacéuticas, a un artículo publicado en el *BMJ* en octubre de 2012 donde se criticaba a la industria farmacéutica. La transcribo entera.<sup>31</sup>

McCartney hace varias afirmaciones disparatadas sobre la industria farmacéutica. En su artículo, la señora McCartney afirma que los vínculos económicos entre las organizaciones benéficas y la industria son «poco claros» e implica que esto causa una influencia indebida en las actividades diarias del sector no lucrativo. Pero lo cierto es que el código de buenas prácticas de la Asociación Británica de Empresas Farmacéuticas obliga a las empresas a declarar públicamente toda transacción económica con las organizaciones benéficas, así como la naturaleza de dichas transacciones. Quien incumpla dicha obligación será multado según el Código de Autoridad Práctica de los Medicamentos con Receta, el órgano competente de regulación de este código. Las organizaciones benéficas son muy celosas de su independencia y están totalmente comprometidas a servir a los pacientes. Cualquier intento de ejercer una influencia negativa topará con su firme oposición.

En segundo lugar, los visitantes médicos pretenden, con sus visitas, poner en conocimiento de los médicos los tratamientos más novedosos del mercado. Y existen normas muy estrictas sobre cómo debe realizarse este trabajo. Creo que es importante que los médicos tengan la oportunidad de conocer qué fármacos nuevos e innovadores aparecen en el mercado, para que puedan decidir si son o no adecuados para sus pacientes.

Por último, quiero recalcar que la cooperación y los vínculos entre la industria farmacéutica y la totalidad de la comunidad médica tienen un gran

valor, a pesar de los prejuicios que puedan existir. Trabajando de manera conjunta seremos capaces de mejorar los resultados sanitarios, seguir innovando, y ahorrar tiempo y dinero al sistema público de sanidad británico. Esta tarea debe realizarse, y así se realiza, de acuerdo con unas pautas estrictas que garanticen que las necesidades de los pacientes estén siempre por delante de los intereses comerciales. Este impulso de trabajar conjuntamente no ha sido impuesto por la industria farmacéutica, sino por el conjunto de los protagonistas del ámbito sanitario. A principios de este año diversas personalidades, entre los cuales se encuentran los miembros del Ministerio de Sanidad británicos y los colegios reales de medicina, han aprobado una serie de principios para que la relación entre todas las entidades del sector de las ciencias humanas tenga un efecto positivo en la vida de los enfermos.

Puede que hoy en día esté de moda criticar a la industria farmacéutica, pero no podemos olvidar todo el buen trabajo que ha hecho este sector para mejorar el estado de las personas y contribuir a que gocen de una vida más sana.

¡Qué grado de ironía se da en los más altos niveles de la industria farmacéutica! Hablar de códigos de conducta, normas estrictas y directrices como la panacea para la industria más nociva que existe, con empresas que cometen delitos día tras día y que incumplen la ley con tanta frecuencia como para ser consideradas un miembro más del crimen organizado y que son las causantes de la muerte de tanta y tanta gente inocente, es ridículo. Todo esto va mucho más allá de ser considerado como un parche provisional o una solución temporal. Estamos hablando directamente de la broma definitiva. Antes de poner el punto y final, me gustaría decirles que tras una de mis charlas sobre la delincuencia generalizada en la industria farmacéutica en el encuentro de la revista *Prescrire*,<sup>12</sup> celebrado en París en enero de 2013, tuve una conversación con Alain Braillon, que fue quien me dio la idea de acabar este libro con la siguiente viñeta. Espero que les guste.

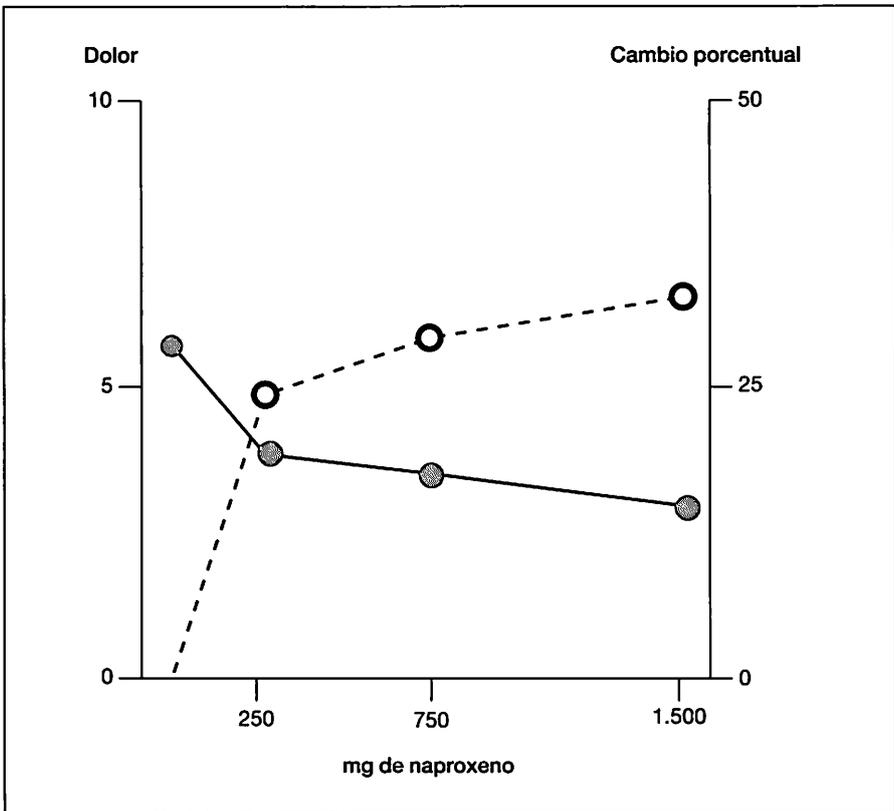
—Me revienta que ese tal Getzsche diga que las farmacéuticas son como la mafia.

—Porque no somos tan malos. ¡Ellas matan a mucha más gente que nosotros!

—¿Y por qué?



## ANEXOS



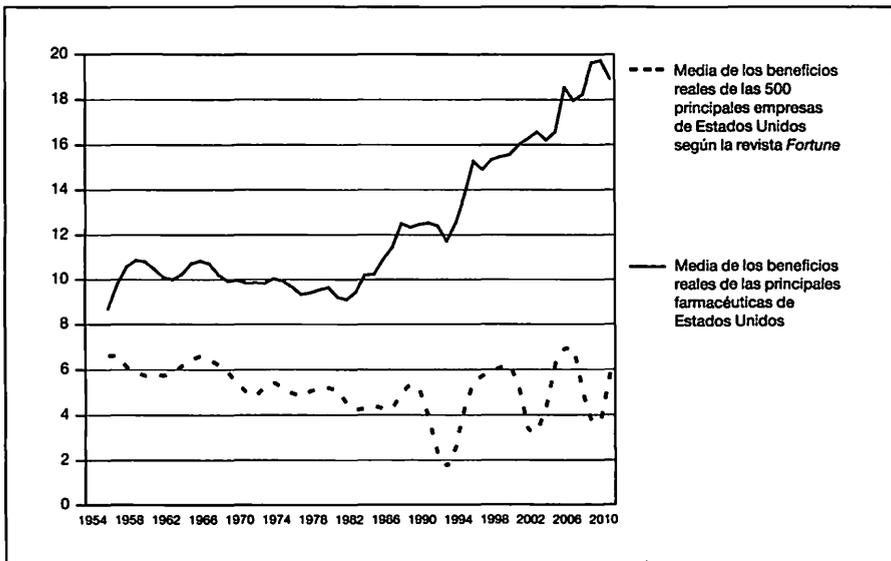
ANEXO 1. Curva de dosis-efecto del naproxeno. El efecto en el dolor está indicado por los puntos negros (siendo 10 el máximo dolor posible), mientras que la mejora de la media porcentual aparece representada por los círculos abiertos.

	Con mejora	Sin mejora	Total
Fármaco	121	79	200
Placebo	100	100	200

ANEXO 2. Resultados de un ensayo aleatorizado que compara un fármaco antidepresivo con placebo.

	Sin mejora	Con mejora	Total
Fármaco	79	121	200
Placebo	100	100	200

ANEXO 3. Los mismos resultados de la tabla anterior reordenados.



ANEXO 4. Porcentaje de beneficios medio tanto de las 500 principales empresas (incluyendo las farmacéuticas) como únicamente de las farmacéuticas.

1	Pfizer	586
2	AstraZeneca	334
3	Merck	245
4	Novo Nordisk	204
5	GlaxoSmithKline	197
6	Novartis	190
7	Sanofi-Aventis	177
8	Bristol-Myers Squibb	166
9	Boehringer Ingelheim	157
10	Roche	118

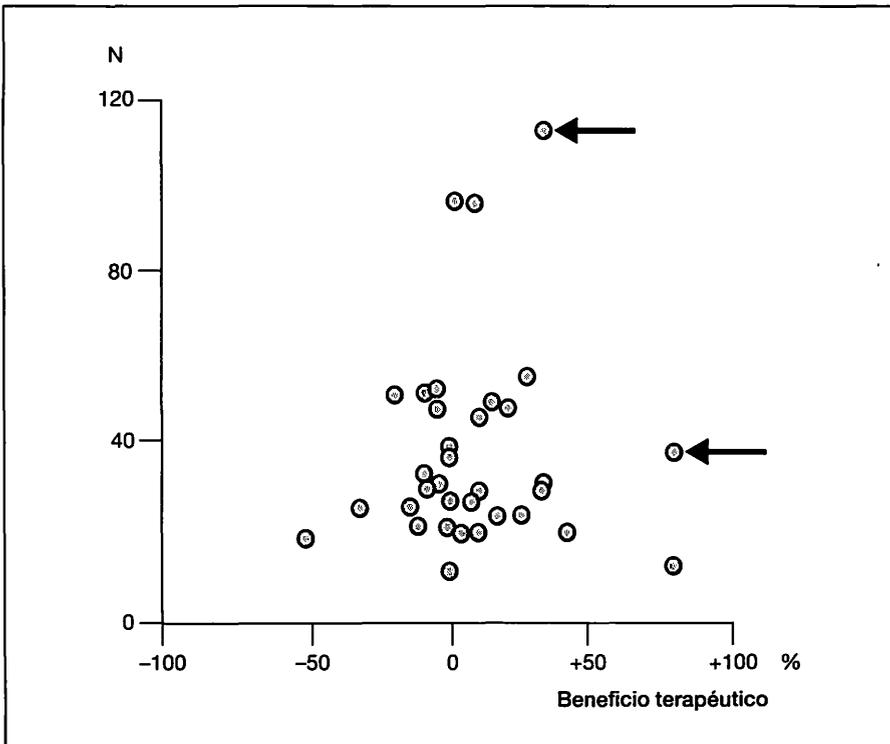
ANEXO 5. Las diez farmacéuticas que han colaborado con el mayor número de médicos.

Investigador	1.626
Asesor o miembro de los comités asesores	1.160
Conferenciante	950
Accionista	175
Autor	36
Otros	89
<b>Total</b>	<b>4.036</b>

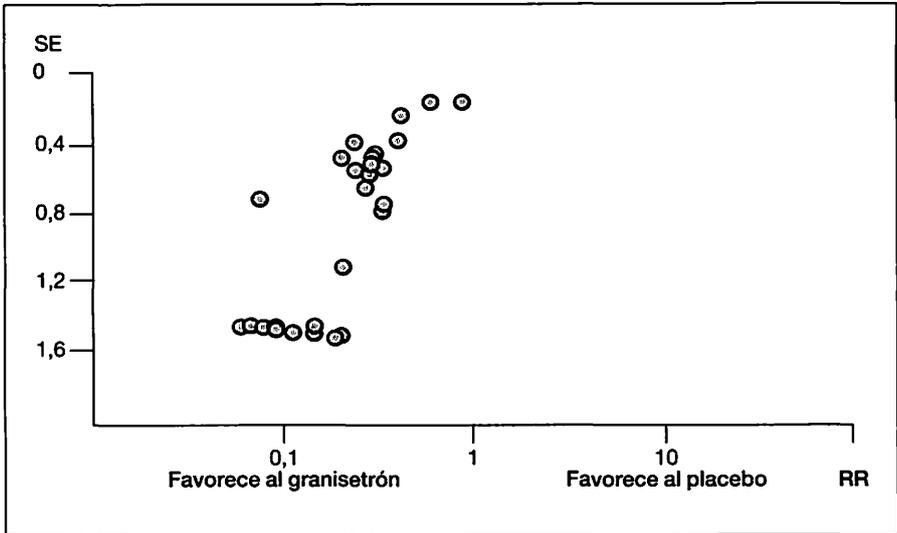
ANEXO 6. Médicos daneses con autorización para trabajar para la industria farmacéutica. Datos del año 2010.

Dermatología y enfermedades venéreas	39%
Endocrinología	35%
Oncología	30%
Hematología	29%
Cardiología	27%
Enfermedades contagiosas	26%
Enfermedades pulmonares	21%

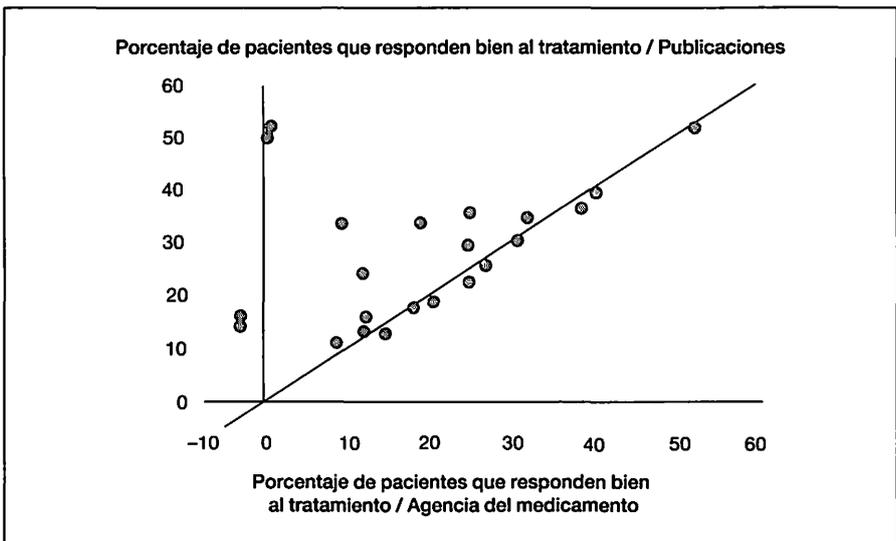
ANEXO 7. Porcentaje de médicos especialistas daneses con autorización para trabajar para la industria farmacéutica. Datos del año 2010.



ANEXO 8. Diferencia entre la proporción de pacientes que prefieren un nuevo AINE respecto a aquellos que prefieren indometacin (mejora terapéutica) en 34 ensayos con grupos cruzados. Las flechas indican dos ensayos periféricos que probablemente son fraudulentos.



ANEXO 9. Sesgo en los ensayos destinados a comparar el granisetron y un placebo en los casos de náuseas y vómitos postoperatorios. Los resultados corresponden a los tratamientos con antieméticos de rescate.



ANEXO 10. Diferencia porcentual entre los pacientes que respondieron bien a los ISRS y al placebo de acuerdo con los informes sobre el ensayo de la Agencia Sueca del Medicamento y con las publicaciones referentes a los ensayos. Los puntos situados encima de la línea indican una sobreestimación de su efecto en dichas publicaciones.

---

**Enfermedades neurológicas**

---

Hemicránea crónica

Esquizofrenia

Esclerosis

Alzhéimer

Migraña

Migraña premenstrual

---

**Cirugía**

---

Prevención de estenosis uretral tras una resección transuretral  
de la próstata

Preanestesia para la amigdalectomía

Preanestesia para el legrado uterino

Operaciones para la hernia

Postoperatorio del injerto de revascularización coronaria

Preanestesia para la cirugía ORL

Cirugía dental menor (p. ej., extracciones molares)

Cirugía ortopédica menor

---

**Cáncer**

---

Tratamiento del glioblastoma multiforme

Prevención de neoplasias colorrectales en casos de poliposis corriente

Tratamiento de melanomas y sarcomas malignos

Tratamiento del cáncer de próstata

Tratamiento del cáncer óseo

Tratamiento del cáncer de mama

Tratamiento del carcinoma broncopulmonar

---

**Otros**

---

Disminución de los casos de aterosclerosis entre enfermos con síndrome  
coronario agudo tras infartos de miocardio

Diabetes insípida nefrogénica congénita

Dolores menstruales

Endometriosis

Prostatitis abacteriana

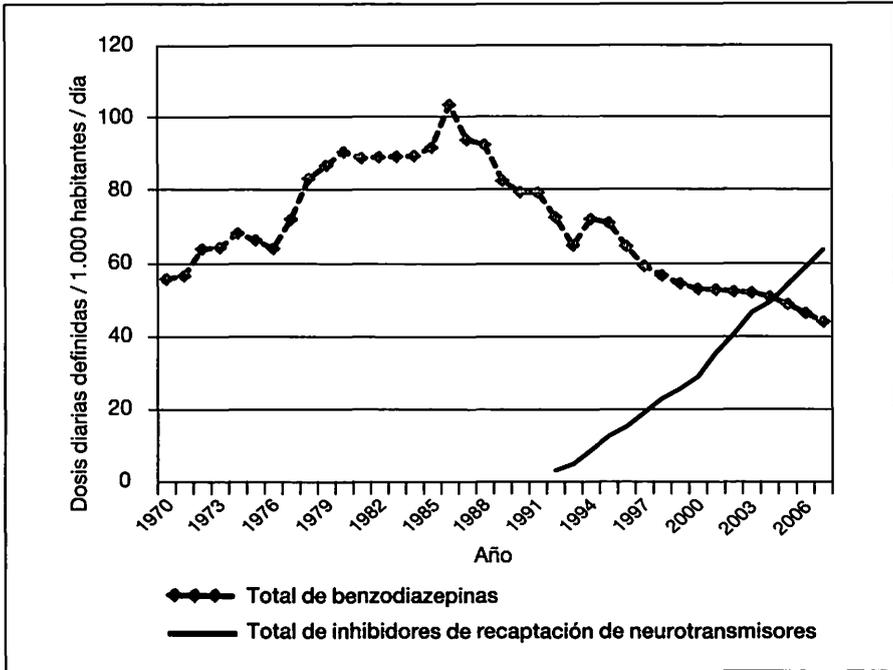
Artropatía hemofílica

Acné premenstrual

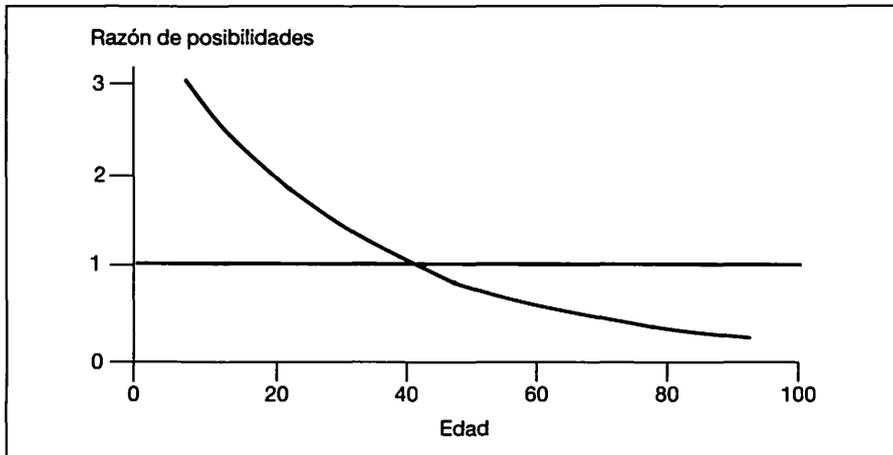
Prevención de osificaciones ectópicas en artroplastias

---

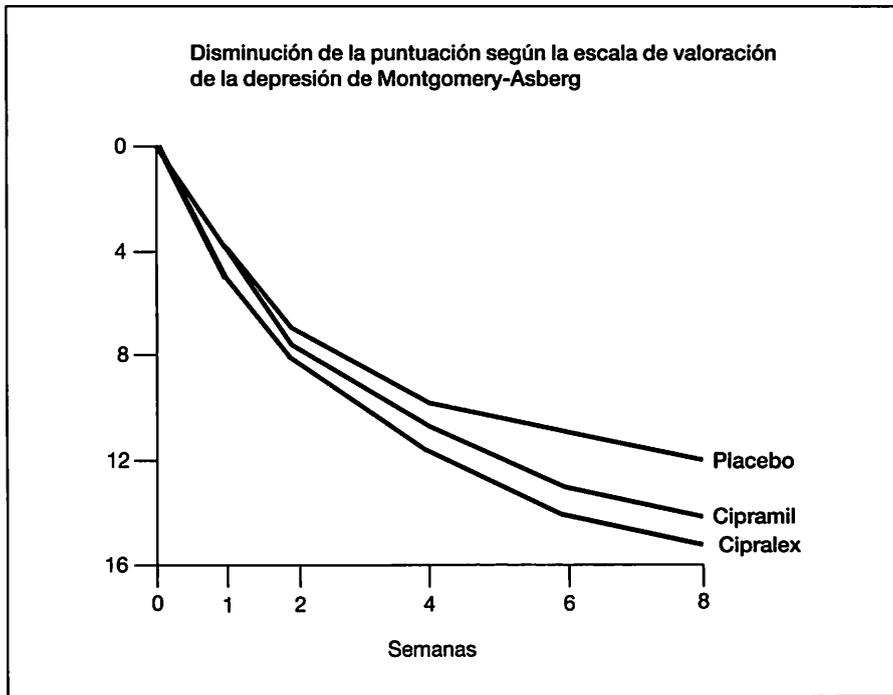
ANEXO 11. Enfermedades y dolencias para las cuales el rofecoxib tenía efecto y que aparecen mencionadas en los 852 resúmenes analizados.



ANEXO 12. Número total de ventas de inhibidores selectivos de la recaptación de neurotransmisores, benzodiazepinas y fármacos similares entre 1970 y 2007, por dosis diarias definidas por cada 1.000 habitantes al día.



ANEXO 13. Metaanálisis realizado por la FDA de 372 ensayos con placebo e ISRS (o fármacos similares) con un total de cerca de 100.000 participantes. La razón de posibilidades de comportamientos suicidas para el fármaco activo relativos al placebo está dividida según la edad de los participantes.



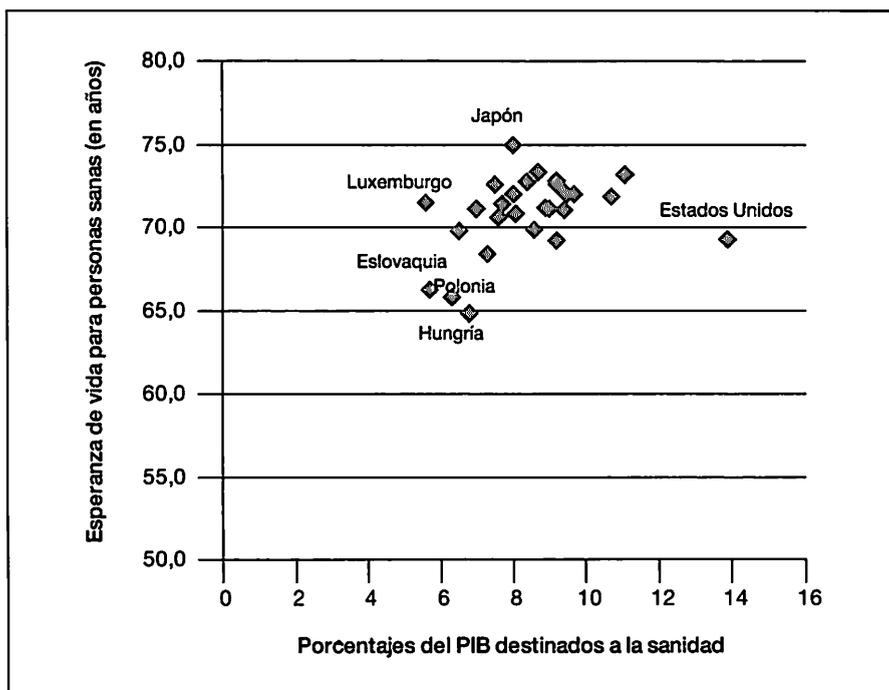
**ANEXO 14.** Cambio en el valor de referencia de los resultados de la escala de depresión de Montgomery-Asberg para un período de ocho semanas. La escala abarca los valores desde 0 hasta 60. Redibujada.

---

Recomendamos firmemente desacreditarlo.  
No será necesario que reciba la visita de un alto directivo.  
Debe participar en un gran ensayo clínico sobre el Vioxx.  
Debemos invitarle a un evento con algún líder de opinión de Merck.  
Una vez tengamos datos publicados para que los analice, estará de nuestra parte.  
Está siendo desarrollado por G. Foster/T. Williams.  
Debemos invitarle a una de las reuniones de asesores.  
Está de parte de Searle y actúa como su portavoz.  
Es el reumatólogo de mayor prestigio de todo Carolina del Sur.  
Se ha mostrado algo crítico en la reunión de directivos, pero Merck le ha tratado bien.  
Se abstuvo de aprobar el Celebrex en el formulario de Oschner pendiente de aprobación del Vioxx.  
De impacto nacional. Dará muchas charlas para Searle/Pfizer (200 días al año).  
Existen varios informes en que consta que sus presentaciones son tendenciosas e imprecisas (cuando trabaja para otras farmacéuticas).  
Un bala perdida. La transcripción de su charla parecía un anuncio de Arthrotec.  
Sólo ofrecerá datos de productos ya aprobados, o información proveniente de artículos revisados por terceros.  
Se ofendería si le ofrecemos realizar un ensayo promocional.  
Tiene una gran influencia y tendría un gran efecto en la tendencia de recetar fenciclidina.

---

ANEXO 15. Citas extraídas de la lista interna de Merck sobre los médicos críticos con el Vioxx.



ANEXO 16. Esperanza de vida para personas sanas con relación al gasto en sanidad de los países desarrollados (utilizando el porcentaje de su producto interior bruto).

Los países de los cuales se obtuvieron datos son: Alemania, Australia, Austria, Bélgica, Canadá, Dinamarca, Eslovaquia, España, Estados Unidos, Finlandia, Francia, Grecia, Hungría, Irlanda, Islandia, Italia, Japón, Luxemburgo, Noruega, Nueva Zelanda, Países Bajos, Polonia, Portugal, Reino Unido, República Checa, Suecia y Suiza.

## NOTAS

### CAPÍTULO 1

1. Tobacco companies expand their epidemic of death. *Lancet*. 2011; 377: 528.
2. Diethelm PA, Rielle JC, McKee M. The whole truth and nothing but the truth? The research that Philip Morris did not want you to see. *Lancet*. 2005; 366: 86-92.
3. Tanne JH. Drug advertisements in US paint a 'black and white scenario'. *BMJ*. 2007; 334: 279.
4. Braithwaite J. *Corporate Crime in the Pharmaceutical Industry*. Londres: Routledge & Kegan Paul; 1984.
5. Almashat S, Preston C, Waterman T, et al. Rapidly increasing criminal and civil monetary penalties against the pharmaceutical industry: 1991 to 2010. *Public Citizen*. 16 de diciembre de 2010.
6. Straarup B. [Good treatment – then hotels are no. 1]. *Berlingske Tidende*. 25 de noviembre de 2005.
7. Harris G. Drug makers seek to mend their fractured image. *New York Times*. 8 de julio de 2004.
8. Brody H. *Hooked: ethics, the medical profession, and the pharmaceutical industry*. Lanham: Rowman & Littlefield; 2008.

### CAPÍTULO 2

1. Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud LL, et al. Antioxidant supplements for prevention of mortality in healthy participants and patients with various diseases. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008; 2: CD007176.
2. Knaus H. Corporate profile, Ciba Geigy: Pushing pills and pesticides. *Multinational Monitor*. 1993. Disponible en línea en: [http://multinationalmonitor.org/hyper/issues/1993/04/mmo493\\_11.html](http://multinationalmonitor.org/hyper/issues/1993/04/mmo493_11.html) (consultado el 10 de julio de 2012).
3. Dunne M, Flood M, Herxheimer A. Clotrimazole: Availability and instructions for use. *J Antimicrob Chemother*. 1976; 2: 21-9.
4. Hansson O. *Arzneimittel-Multis und der SMON-Skandal*. Berlín: Arzneimittel-Informations-Dienst GmbH; 1979.
5. Hench PS, Kendall EC, Slocumb CH, et al. The effect of a hormone of the adrenal cortex (17-hydroxy-11-dehydrocorticosterone; compound E) and of pituitary adrenocorticotropic hormone on rheumatoid arthritis. *Proc Staff Meet Mayo Clin*. 1949; 24: 181-97.
6. Pearce N. *Adverse Reactions: The fenoterol story*. Auckland: Auckland University Press; 2007.

7. Gøtzsche PC. *Mammography Screening: Truth, lies and controversy*. Londres: Radcliffe Publishing; 2012.
8. Michaels D. *Doubt is their Product*. Oxford: Oxford University Press; 2008.
9. Smith SM, Schroederk, Fahey T. Over-the-counter (OTC) medications for acute cough in children and adults in ambulatory settings. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008; 1: CD001831.
10. Tomerak AAT, Vyas HHV, Lakhanpaul M, et al. Inhaled beta2-agonists for non-specific chronic cough in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005; 3: CD005373.
11. Wilkinson EAJ, Hawke CC. Oral zinc for arterial and venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev*. 1998; 4: CD001273 (actualizado en 2010).
12. Husain SL. Oral zinc sulphate in leg ulcers. *Lancet*. 1969; 1: 1069-71.
13. Andersen LA, Gøtzsche PC. Naproxen and aspirin in acute musculoskeletal disorders: A double-blind, parallel study in sportsmen. *Pharmatherapeutica*. 1984; 3: 535-41.
14. Jørgensen FR, Gøtzsche PC, Hein P, et al. [Naproxen (Naprosyn) and mobilization in the treatment of acute ankle sprains]. *Ugeskr Læger*. 1986; 148: 1266-8.
15. Allen C, Glasziou P, Del Mar C. Bed rest: A potentially harmful treatment needing more careful evaluation. *Lancet*. 1999; 354: 1229-33.
16. Gøtzsche PC. Bias in double-blind trials. *Dan Med Bull*. 1990; 37: 329-36.
17. Gøtzsche PC. Sensitivity of effect variables in rheumatoid arthritis: A meta-analysis of 130 placebo controlled NSAID trials. *J Clin Epidemiol*. 1990; 43: 1313-8.
18. Gøtzsche PC. Review of dose-response studies of NSAIDs in rheumatoid arthritis. *Dan Med Bull*. 1989; 36: 395-9.
19. Lopez BL, Flenders P, Davis-Moon L. Clinically significant differences in the visual analog pain scale in acute vasoocclusive sickle cell crisis. *Hemoglobin*. 2007; 31: 427-32.
20. Gøtzsche PC. Non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Clinical Evidence*. 2004; 12: 1702-10.
21. Rost P. *The Whistleblower: confessions of a healthcare hitman*. Nueva York: Soft Skull Press; 2006.
22. Abraham J. *Science, Politics and the Pharmaceutical Industry*. Londres: UCL Press; 1995.
23. Henry D, Lim LL, Garcia Rodriguez LA, et al. Variability in risk of gastrointestinal complications with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: Results of a collaborative meta-analysis. *BMJ*. 1996; 312: 1563-6.
24. Virapen J. *Side Effects: Death*. College Station: Virtualbookworm.com Publishing; 2010.
25. Joyce C, Lesser F. Opren deaths kept secret, admits Lilly. *New Sci*. 1985; 107: 15-6.
26. Cotter J. New restrictions on celecoxib (Celebrex) use and the withdrawal of valdecoxib (Bextra). *CMAJ*. 2005; 172: 1299.

### CAPÍTULO 3

1. Disponible en línea: [http://en.wikiquote.org/wiki/William\\_Osler](http://en.wikiquote.org/wiki/William_Osler) (consultado el 30 de agosto de 2012).
2. Kelton E. More drug companies to pay billions for fraud, join the 'dishonor roll' after Abbott settlement. *Forbes*. 10 de mayo de 2012.

3. *PhRMA Code on Interactions with Healthcare Professionals – Signatory Companies*. Disponible en línea: [www.phrma.org/sites/default/files/108/signatory\\_companies\\_phrma\\_code\\_061112.pdf](http://www.phrma.org/sites/default/files/108/signatory_companies_phrma_code_061112.pdf) (consultado el 25 de junio de 2012).
4. Anuncio de Philip Morris International. *Berlingske*. 14 de marzo de 2012.
5. Rost P. *The Whistleblower: Confessions of a healthcare hitman*. Nueva York: Soft Skull Press; 2006.
6. Rockoff JD, Matthews CM. Pfizer settles federal bribery investigation. *Wall Street Journal*. 7 de agosto de 2012.
7. Reuters. *Factbox – The 20 largest pharmaceutical companies*. 26 de marzo de 2010.
8. Multinational Monitor. *Corporate Crime in the '90s: The top 100 corporate criminals of the 1990s*. Julio/agosto de 1999, 20 (7, 8).
9. Barboza D. Tearing down the facade of 'Vitamins Inc.'. *New York Times*. 10 de octubre de 1999.
10. *F. Hoffmann-La Roche and BASF Agree to Pay Record Criminal Fines for Participating in International Vitamin Cartel*. US Department of Justice. 20 de mayo de 1999.
11. Mathiason N. Blowing the final whistle. *The Guardian*. 25 de noviembre de 2001.
12. Braithwaite J. *Corporate Crime in the Pharmaceutical Industry*. Londres: Routledge & Kegan Paul; 1984.
13. Bobst EH. *Bobst: The autobiography of a pharmaceutical pioneer*. Nueva York: David McKay Company; 1973.
14. Bruun K. International drug control and the pharmaceutical industry. En: Cooperstock R, ed. *Social Aspects of the Medical Use of Psychotropic Drugs*. Addiction Research Foundation, Ontario, Canadá. Papers presented at the International Symposium on Alcohol and Drug Research; 1973. Department of National Health and Welfare; 1974.
15. Nielsen M, Hansen EH, Gøtzsche PC. What is the difference between dependence and withdrawal reactions? A comparison of benzodiazepines and selective serotonin re-uptake inhibitors. *Addiction*. 2012; 107: 900-8.
16. Healy D. *Let them eat Prozac*. Nueva York: New York University Press; 2004.
17. House of Commons Health Committee. *The Influence of the Pharmaceutical Industry. Fourth Report of Session 2004-05*. Disponible en línea: [www.publications.parliament.uk/pa/cm200405/cmselect/cmhealth/42/42.pdf](http://www.publications.parliament.uk/pa/cm200405/cmselect/cmhealth/42/42.pdf) Abril de 2005 (consultado el 26 de abril de 2005).
18. Abramson J. *Overdo\$ed America: The broken promise of American medicine*. Nueva York: Harper Collins; 2004.
19. Angell M. *The Truth about the Drug Companies: How they deceive us and what to do about it*. Nueva York: Random House; 2004.
20. Kassirer JP. *On the Take: How medicine's complicity with big business can endanger your health*. Oxford: Oxford University Press; 2005.
21. Mundy A. *Dispensing with the Truth*. Nueva York: St. Martin's Press; 2001.
22. Petersen M. *Our Daily Meds*. Nueva York: Sarah Crichton Books; 2008.
23. Gøtzsche PC. Big pharma often commits corporate crime, and this must be stopped. *BMJ*. 2012; 345: e8462.
24. Gøtzsche PC. Corporate crime in the pharmaceutical industry is common, serious and repetitive. Disponible en línea: [www.cochrane.dk/research/corporatecrime/Corporate-crime-long-version.pdf](http://www.cochrane.dk/research/corporatecrime/Corporate-crime-long-version.pdf) (consultado el 20 de diciembre de 2012).
25. Pfizer agrees record fraud fine. BBC News. 2 de septiembre de 2009.
26. Tanne JH. Pfizer pays record fine for off-label promotion of four drugs. *BMJ*. 2009; 339: b3657.

27. Evans D. Big pharma's crime spree. *Bloomberg Markets*. Diciembre de 2009: 72-86.
28. United States Department of Justice. *Novartis Pharmaceuticals Corp. to Pay More than \$420 million to Resolve Off-Label Promotion and Kickback Allegations*. 30 de septiembre de 2010.
29. SourceWatch. *Sanofi-Aventis*. 21 de enero de 2011. Disponible en línea: [www.sourcewatch.org/index.php?title=Sanofi-Aventis](http://www.sourcewatch.org/index.php?title=Sanofi-Aventis) (consultado el 19 de junio de 2012).
30. Aventis to pay \$95 million to settle fraud charge. AFP. 28 de mayo de 2009.
31. Rabiner S. Glaxo \$3B fine largest healthcare fraud settlement in history? *FindLaw*. 10 de noviembre de 2011.
32. United States Department of Justice. *GlaxoSmithKline to Plead Guilty and Pay \$3 billion to Resolve Fraud Allegations and Failure to Report Safety Data*. 2 de junio de 2012.
33. Thomas K, Schmidt MS. Glaxo agrees to pay \$3 billion in fraud settlement. *New York Times*. 2 de julio de 2012.
34. Wilson D. Ex-Glaxo executive is charged in drug fraud. *New York Times*. 9 de noviembre de 2010.
35. Khan H, Thomas P. Drug giant AstraZeneca to pay \$520 million to settle fraud case. ABC News. 27 de abril de 2010.
36. Tanne JH. AstraZeneca pays \$520m fine for off-label marketing. *BMJ*. 2010; 340: c2380.
37. Doshi P. Neuraminidase inhibitors: The story behind the Cochrane review. *BMJ*. 2009; 339: b5164.
38. Cohen D. Complications: Tracking down the data on oseltamivir. *BMJ*. 2009; 339: b5387.
39. Cohen D, Carter P. WHO and the pandemic flu 'conspiracies'. *BMJ*. 2012; 340: c2912.
40. Willman D. Relenza: Official asks if one day less of flu is worth it. *Los Angeles Times*. 20 de diciembre de 2000.
41. Epstein H. Flu warning: Beware the drug companies! *New York Review of Books*. 11 de abril de 2001.
42. Jefferson T, Jones MA, Doshi P, et al. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 1: CD008965.
43. Rennie D. Guarding the guardians: A conference on editorial peer review. *JAMA*. 1986; 256: 2391-2.
44. Doshi P, Jefferson T, Del Mar C. The imperative to share clinical study reports: Recommendations from the Tamiflu experience. *PLoS Med*. 2012; 9: e1001201.
45. O'Dowd A. Response to swine flu was 'unjustified', says Council of Europe. *BMJ*. 2012; 340: c3033.
46. Gøtzsche PC. European governments should sue Roche and prescribers should boycott its drugs. *BMJ*. 2012; 345: e7689.
47. Cohen D. Search for evidence goes on. *BMJ*. 2012; 344: e458.
48. Ark. judge fines Johnson & Johnson more than \$1.1B in Risperdal case. CBS/AP. 11 de abril de 2012.
49. Harris G. Research center tied to drug company. *New York Times*. 25 de noviembre de 2008.
50. Kelton E. J&J needs a cure: New CEO allegedly had links to fraud. *Forbes*. 17 de abril de 2012.
51. Silverman E. Merck to pay \$670 million over Medicaid fraud. *Pharmalot*. 7 de febrero de 2008.

52. Reuters. The largest pharma fraud whistleblower case in U.S. history totaling \$1.4 billion. 15 de enero de 2009.
53. Anónimo. Abbott Labs to pay \$1.5 billion more for Medicaid fraud. 8 de mayo de 2012. Disponible en línea en: <http://somed.com/news/headlines/2012/15451.shtml> (consultado el 19 de junio de 2012).
54. Roehr B. Abbott pays \$1.6bn for promoting off label use of valproic acid. *BMJ*. 2012; 344: e3343.
55. Barnes K. Sanofi slammed by FDA over failure to act on Ketek fraud. *Outsourcing*. 25 de octubre de 2007.
56. Ross DB. The FDA and the case of Ketek. *N Engl J Med*. 2007; 356: 1601-4.
57. Soreth J, Cox E, Kweder S, et al. Ketek – the FDA perspective. *N Engl J Med*. 2007; 356: 1675-6.
58. Ketek Official FDA information, side effects and uses. Disponible en línea: [www.drugs.com/pro/ketek.html](http://www.drugs.com/pro/ketek.html) (consultado el 18 de noviembre de 2012).
59. Russell J. Johnson & Johnson feels pain of \$75m bribery fines. *The Telegraph*. 9 de abril de 2011.
60. Pringle E. Eli Lilly hides data: Zyprexa, Evista, Prozac risk. *Conspiracy Planet*. Disponible en línea: [www.conspiracyplanet.com/channel.cfm?channelid=55&contentid=4181&page=2](http://www.conspiracyplanet.com/channel.cfm?channelid=55&contentid=4181&page=2) (consultado el 28 de junio de 2012).
61. Clinard MB, Yeager PC. *Corporate Crime*. New Brunswick: Transaction Publishers; 2006.
62. Harris G. As doctors write prescriptions, drug company writes a check. *New York Times*. 27 de junio de 2004.
63. Lane C. Bad medicine: GlaxoSmithKline's fraud and gross negligence. *Psychology Today*. 7 de enero de 2011.
64. Silverman E. Glaxo to pay \$750M for manufacturing fraud. *Pharmalot*. 26 de octubre de 2010.
65. GlaxoSmithKline. Wikipedia. 20 de junio de 2012.
66. Carpenter G. Italian doctors face charges over GSK incentive scheme. Over 4000 doctors are alleged to have received cash, gifts, and prizes to encourage them to prescribe GSK products. *Lancet*. 2004; 363: 1873.
67. Company news; drug maker agrees to pay \$175 million in lawsuit. *New York Times*. 7 de febrero de 2004.
68. Prescription generics & patent management. *Strategies in the Pharmaceutical Industry 2004*. 29 de noviembre de 2004.
69. Relman AS, Angell M. America's other drug problem: How the drug industry distorts medicine and politics. *The New Republic*. 16 de diciembre de 2002. 27-41.
70. Jack A. Legal tactics to delay launch of generic drugs cost Europe €3bn. *BMJ*. 2008; 337: 1311.
71. Tanne JH. Bristol-Myers Squibb made to pay \$515 m to settle US law suits. *BMJ*. 2007; 335: 742-3.
72. Anónimo. Bristol-Myers will settle antitrust charges by U.S. *New York Times*. 8 de marzo de 2003.
73. Avorn J. *Powerful Medicines: The benefits, risks, and costs of prescription drugs*. Nueva York: Vintage Books; 2005.
74. Abelson R. Whistle-blower suit says device maker generously rewards doctors. *New York Times*. 24 de enero de 2006.
75. Poses RM. Medtronic settles, yet again. *Health Care Renewal*. 15 de diciembre de 2011.
76. Tanne JH. US companies are fined for payments to surgeons. *BMJ*. 2007; 335: 1065.

77. Harris G, Pear R. Drug maker's efforts to compete in lucrative insulin market are under scrutiny. *New York Times*. 28 de enero de 2006.
78. Abelson R. How Schering manipulated drug prices and Medicaid. *New York Times*. 31 de julio de 2004.
79. Harris G. Drug makers settled 7 suits by whistle-blowers, group says. *New York Times*. 6 de noviembre de 2003.
80. OxyContin's deception costs firm \$634M. CBS News. 10 de mayo de 2007.
81. Zee A van. The promotion and marketing of OxyContin: Commercial triumph, public health tragedy. *Am J Publ Health*. 2009; 99: 221-7.
82. Wordsworth M. Deadly epidemic fears over common painkiller. ABC News. 14 de noviembre de 2012.
83. Kendall B. Court backs crackdown on drug officials. *Wall Street Journal*. 27 de julio de 2010.
84. Tansey B. Huge penalty in drug fraud: Pfizer settles felony case in Neurontin off-label promotion. *San Francisco Chronicle*. 14 de mayo de 2004.
85. Collier J. Big pharma and the UK government. *Lancet*. 2006; 367: 97-8.
86. Ferner RE. The influence of big pharma. *BMJ*. 2005; 330: 857-8.
87. Smith R. Curbing the influence of the drug industry: A British view. *PLoS Med*. 2005; 2: e241.
88. Moynihan R. Officials reject claims of drug industry's influence. *BMJ*. 2004; 329: 641.
89. Goldacre B. *Bad Pharma*. Londres: Fourth Estate; 2012.
90. Organized crime. Free Online Law Dictionary. Disponible en línea: <http://legal-dictionary.thefreedictionary.com/Organized+Crime> (consultado el 2 de diciembre de 2012).
91. Rost P. Disponible en línea: <http://peterrost.blogspot.dk/> (consultado el 26 de junio de 2012).
92. Almashat S, Preston C, Waterman T, et al. Rapidly increasing criminal and civil monetary penalties against the pharmaceutical industry: 1991 to 2010. *Public Citizen*. 16 de diciembre de 2010.
93. Almashat S, Wolfe S. Pharmaceutical industry criminal and civil penalties: An update. *Public Citizen*. 27 de septiembre de 2012.

#### CAPÍTULO 4

1. Arroll B, Elley CR, Fishman T, et al. Antidepressants versus placebo for depression in primary care. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009; 3: CD007954.
2. Hróbjartsson A, Gøtzsche PC. Is the placebo powerless? An analysis of clinical trials comparing placebo with no treatment. *N Engl J Med*. 2001; 344: 1594-602.
3. Hróbjartsson A, Gøtzsche PC. Placebo interventions for all clinical conditions. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010; 1: CD003974.
4. Blumenthal DS, Burke R, Shapiro AK. The validity of 'identical matching placebos'. *Arch Gen Psychiatry*. 1974; 31: 214-15.
5. Gøtzsche PC. Believability of relative risks and odds ratios in abstracts: Cross-sectional study. *BMJ*. 2006; 333: 231-4.
6. Hróbjartsson A, Thomsen AS, Emanuelsson F, et al. Observer bias in randomized clinical trials with binary outcomes: Systematic review of trials with both blinded and non-blinded outcome assessors. *BMJ*. 2012; 344: e1119.
7. Angell M. *The Truth about the Drug Companies: How they deceive us and what to do about it*. Nueva York: Random House; 2004.

8. Moynihan R, Cassels A. *Selling Sickness: How the world's biggest pharmaceutical companies are turning us all into patients*. Nueva York: Nation Books; 2005.
9. Healy D. *Let them eat Prozac*. Nueva York: New York University Press; 2004.
10. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*. 1994; 344: 1383-9.
11. Stead LF, Bergson G, Lancaster T. Physician advice for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008; 2: CD000165.
12. Taylor F, Ward K, Moore THM, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011; 1: CD004816.
13. Golomb BA, Evans MA, Dimsdale JE, et al. Effects of statins on energy and fatigue with exertion: Results from a randomized controlled trial. *Arch Intern Med*. 2012; 172: 1180-2.
14. Moncrieff J, Wessely S, Hardy R. Active placebos versus antidepressants for depression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004; 1: CD003012.
15. Boyd R. A view from the man in the seat opposite. *BMJ*. 1998; 317: 410.
16. Villesen K, Rottbøll E. [Drug industry blocks free research]. *Information*. 3 de febrero de 2012.
17. The tightening grip of big pharma. *Lancet*. 2001; 357: 1141.

## CAPÍTULO 5

1. Boseley S. Scandal of scientists who take money for papers ghostwritten by drug companies. *The Guardian*. 7 de febrero de 2002.
2. Vandenbroucke JP. Without new rules for industry-sponsored research, science will cease to exist. *BMJ*. 14 de diciembre de 2005.
3. McHenry L. Biomedical research and corporate interests: A question of academic freedom. *Mens Sana Monographs*. 1 de enero de 2008.
4. Brynner R, Stephens T. *Dark Remedy: The impact of thalidomide and its revival as a vital medicine*. Nueva York: Perseus Publishing; 2001.
5. Avorn J. *Powerful Medicines: The benefits, risks, and costs of prescription drugs*. Nueva York: Vintage Books; 2005.
6. Medawar C, Hardon A. *Medicines out of Control? Antidepressants and the conspiracy of goodwill*. Países Bajos: Aksant Academic Publishers; 2004.
7. Kassirer JP. *On the Take: How medicine's complicity with big business can endanger your health*. Oxford: Oxford University Press; 2005.
8. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2007; 357: 2001-15.
9. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, et al. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes – an interim analysis. *N Engl J Med*. 2007; 357: 28-38.
10. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009; 361: 1045-57.
11. Serebruany VL, Atar D. Viewpoint: Central adjudication of myocardial infarction in outcome-driven clinical trials – common patterns in TRITON, RECORD, and PLATO? *Thromb Haemost*. 2012; 108: 412-14.
12. Davidoff F, DeAngelis CD, Drazen JM, et al. Sponsorship, authorship, and accountability. *JAMA*. 2001; 286: 1232-4.
13. Nordic Medical Research Councils' HIV Therapy Group. Double-blind dose-response study of zidovudine in AIDS and advanced HIV infection. *BMJ*. 1992; 304: 13-7.

14. Gerstoft J, Melander H, Bruun JN, et al. Alternating treatment with didanosine and zidovudine versus either drug alone for the treatment of advanced HIV infection: The ALTER study. *Scand J Infect Dis.* 1997; 29: 121-8.
15. Gøtzsche PC, Hróbjartsson A, Johansen HK, et al. Constraints on publication rights in industry-initiated clinical trials. *JAMA.* 2006; 295: 1645-6.
16. Bassler D, Briel M, Montori VM, et al. Stopping randomized trials early for benefit and estimation of treatment effects: Systematic review and meta-regression analysis. *JAMA.* 2010; 303: 1180-7.
17. Schulman KA, Seils DM, Timbie JW, et al. A national survey of provisions in clinical-trial agreements between medical schools and industry sponsors. *N Engl J Med.* 2002; 347: 1335-41.
18. Mello MM, Clarridge BR, Studdert DM. Academic medical centers standards for clinical-trial agreements with industry. *N Engl J Med.* 2005; 352: 2202-10.
19. Meier B. Contracts keep drug research out of reach. *New York Times.* 29 de noviembre de 2004.
20. Steinbrook R. Gag clauses in clinical-trial agreements. *N Engl J Med.* 2005; 352: 2160-2.
21. Bekelman JE, Li Y, Gross CP. Scope and impact of financial conflicts of interest in biomedical research: A systematic review. *JAMA.* 2003; 289: 454-65.
22. Statistics from the EudraCT database. EMEA/363785/2005.
23. Relman AS, Angell M. America's other drug problem: How the drug industry distorts medicine and politics. *The New Republic.* 16 de diciembre de 2002. 27-41.
24. Department of Health and Human Services, Office of Inspector General. *Recruiting Human Subjects: Pressures in industry-sponsored clinical research.* Junio de 2000, OEI-01-97-00195 (consultado el 18 de febrero de 2008).
25. Cuatrecasas P. Drug discovery in jeopardy. *J Clin Invest.* 2006; 116: 2837-42.
26. Werkö L. [It is always about the life] [en sueco]. Helsingborg: AB Boktryck; 2000.
27. Boseley S. Junket time in Munich for the medical profession – and it's all on the drug firms. *The Guardian.* 5 de octubre de 2004.
28. Gagnon M-A. *The Nature of Capital in the Knowledge-Based Economy: The case of the global pharmaceutical industry* [disertación]. Toronto: York University; mayo de 2009.
29. Angell M. *The Truth about the Drug Companies: How they deceive us and what to do about it.* Nueva York: Random House; 2004.
30. Elliott C. The drug pushers. *The Atlantic Monthly.* Abril de 2006.
31. Marcovitch H. Editors, publishers, impact factors, and reprint income. *PLoS Med.* 2010; 7: e1000355.
32. Bodenheimer T. Uneasy alliance – clinical investigators and the pharmaceutical industry. *N Engl J Med.* 2000; 342: 1539-44.
33. Rennie D. When evidence isn't: Trials, drug companies and the FDA. *J Law Policy.* Julio de 2007. 991-1012.
34. Kesselheim AS, Robertson CT, Myers JA, et al. A randomized study of how physicians interpret research funding disclosures. *N Engl J Med.* 2012; 367: 1119-27.
35. Drazen JM. Believe the data. *N Engl J Med.* 2012; 367: 1152-3.
36. Sun X, Briel M, Busse JW, et al. The influence of study characteristics on reporting of subgroup analyses in randomised controlled trials: Systematic review. *BMJ.* 2011; 342: d1569.
37. Lenzer J. NIH secrets. *The New Republic.* 10 de octubre de 2006.
38. Bracken MB, Shepard MJ, Collins WF, et al. A randomized, controlled trial of methylprednisolone or naloxone in the treatment of acute spinal-cord injury. Results

of the Second National Acute Spinal Cord Injury Study. *N Engl J Med.* 1990; 322: 1405-11.

39. Roberts I, Yates D, Sandercock P, et al. Effect of intravenous corticosteroids on death within 14 days in 10,008 adults with clinically significant head injury (MRC CRASH trial): Randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2004; 364: 1321-8.

40. Lenzer J, Brownlee S. An untold story? *BMJ.* 2008; 336: 532-4.

41. Mintzberg H. Patent nonsense: Evidence tells of an industry out of social control. *CMAJ.* 2006; 175: 374.

## CAPÍTULO 6

1. Smith R. A ripping yarn of editorial misconduct. *BMJ.* Group blogs. 21 de octubre de 2008.

2. Smith R. *The Trouble with Medical Journals.* Londres: Royal Society of Medicine; 2006.

3. Schafer A. Biomedical conflicts of interest: A defence of the sequestration thesis – learning from the cases of Nancy Olivieri and David Healy. *J Med Ethics.* 2004; 30: 8-24.

4. *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and editing for biomedical publication.* Febrero de 2006. International Committee of Medical Journal Editors Website. Disponible en línea: [www.icmje.org](http://www.icmje.org) (consultado el 23 de junio de 2006).

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

6. Smith R, Roberts I. Patient safety requires a new way to publish clinical trials. *PLoS Clin Trials.* 2006; 1(1): e6.

7. Wilkes MS, Doblin BH, Shapiro MF. Pharmaceutical advertisements in leading medical journals: Experts' assessments. *Ann Intern Med.* 1992; 116: 912-19.

8. Lexchin J, Light DW. Commercial influence and the content of medical journals. *BMJ.* 2006; 332: 1444-7.

9. Lundh A, Barbateskovic M, Hróbjartsson A, et al. Conflicts of interest at medical journals: The influence of industry-supported randomised trials on journal impact factors and revenue – cohort study. *PLoS Med.* 2010; 7: e1000354.

10. Drazen JM, Curfman GD. Financial associations of authors. *N Engl J Med.* 2002; 346: 1901-2.

11. Kassirer J. What the *New England Journal of Medicine* did. *BMJ.* 2011; 343: d5665.

12. Horton R. The dawn of McScience. *New York Rev Books.* 2004; 51: 7-9.

13. Eaton L. Editor claims drug companies have a 'parasitic' relationship with journals. *BMJ.* 2005; 330: 9

14. Handel AE, Patel SV, Pakpoor J, et al. High reprint orders in medical journals and pharmaceutical industry funding: Case-control study. *BMJ.* 2012; 344: e4212.

15. Hróbjartsson A, Gøtzsche PC. Is the placebo powerless? An analysis of clinical trials comparing placebo with no treatment. *N Engl J Med.* 2001; 344: 1594-602.

16. Jørgensen KJ, Johansen HK, Gøtzsche PC. Voriconazole versus amphotericin B in cancer patients with neutropenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006; 1: CD004707.

17. Walsh TJ, Pappas P, Winston DJ, et al. Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever. *N Engl J Med.* 2002; 346: 225-34.

18. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med.* 2002; 347: 408-15.
19. Jørgensen KJ, Johansen HK, Gøtzsche PC. Flaws in design, analysis and interpretation of Pfizer's antifungal trials of voriconazole and uncritical subsequent quotations. *Trials.* 2006; 7: 3.
20. Johansen HK, Gøtzsche PC. Problems in the design and reporting of trials of antifungal agents encountered during meta-analysis. *JAMA.* 1999; 282: 1752-9.
21. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2007; 356: 775-89.
22. Suissa S, Ernst P, Vandemheen KL, et al. Methodological issues in therapeutic trials of COPD. *Eur Respir J.* 2008; 31: 927-33.
23. Bero LA, Galbraith A, Rennie D. The publication of sponsored symposiums in medical journals. *N Engl J Med.* 1992; 327: 1135-40.
24. Cho MK, Bero LA. The quality of drug studies published in symposium proceedings. *Ann Intern Med.* 1996; 124: 485-9.
25. Lexchin J, Light DW. Commercial influence and the content of medical journals. *BMJ.* 2006; 332: 1444-7.
26. Lenzer J. Editor earned over \$20m in royalties and \$2m in fees from device manufacturer. *BMJ.* 2010; 340: c495.
27. Carragee EJ, Hurwitz EL, Weiner BK. A critical review of recombinant human bone morphogenetic protein-2 trials in spinal surgery: Emerging safety concerns and lessons learned. *Spine J.* 2011; 11: 471-91.
28. Abbasi K. Editor's choice: A tough nut to crack. *BMJ.* 2005; 330: 29 de enero.
29. Abramson J. *Overdo\$ed America: the broken promise of American medicine.* Nueva York: Harper Collins; 2004.

## CAPÍTULO 7

1. Virapen J. *Side Effects: Death.* College Station: Virtualbookworm.com Publishing; 2010.
2. Angell M. *The Truth about the Drug Companies: How they deceive us and what to do about it.* Nueva York: Random House; 2004.
3. Abramson J. *Overdo\$ed America: The broken promise of American medicine.* Nueva York: Harper Collins; 2004.
4. Wilmschurst P. Academia and industry. *Lancet.* 2000; 356: 338-44.
5. Steinman MA, Bero LA, Chren MM, et al. Narrative review: The promotion of gabapentin: An analysis of internal industry documents. *Ann Intern Med.* 2006; 145: 284-93.
6. Braithwaite J. *Corporate Crime in the Pharmaceutical Industry.* Londres: Routledge & Kegan Paul; 1984.
7. Transparency International. *Global Corruption Report 2006.* Disponible en línea: [www.transparency.org/publications/gcr](http://www.transparency.org/publications/gcr) (consultado el 8 de febrero de 2008).
8. House of Commons Health Committee. *The Influence of the Pharmaceutical Industry. Fourth Report of Session 2004-05.* 2005. Disponible en línea: [www.publications.parliament.uk/pa/cm200405/cmselect/cmhealth/42/42.pdf](http://www.publications.parliament.uk/pa/cm200405/cmselect/cmhealth/42/42.pdf) Abril de 2005 (consultado el 26 de abril de 2005).
9. Chren MM, Landefeld CS. Physicians' behavior and their interactions with drug companies. A controlled study of physicians who requested additions to a hospital drug formulary. *JAMA.* 1994; 271: 684-9.

10. Wazana A. Physicians and the pharmaceutical industry: Is a gift ever just a gift? *JAMA*. 2000; 283: 373-80.
11. Grill M. *Kranke Geschäfte: Wie die Pharmaindustrie uns manipuliert*. Hamburgo: Rowohlt Verlag; 2007.
12. Mundy A. *Dispensing with the Truth*. Nueva York: St. Martin's Press; 2001.
13. Avorn J. *Powerful Medicines: The benefits, risks, and costs of prescription drugs*. Nueva York: Vintage Books; 2005.
14. Kassirer JP. *On the Take: How medicine's complicity with big business can endanger your health*. Oxford: Oxford University Press; 2005.
15. Gale EA. Conflicts of interest in guideline panel members. *BMJ*. 2011; 343: d5728.
16. Boseley S. Drug firms using backdoor tactics to boost sales, report reveals. *The Guardian*. 23 de septiembre de 2011.
17. Lenzer J. Whistleblower removed from job for talking to the press. *BMJ*. 2004; 328: 1153.
18. Elliott C. The drug pushers. *The Atlantic Monthly*. Abril de 2006.
19. Palo J. Why did my colleagues turn to crime? *BMJ*. 2004; 328: 1083.
20. Applegate WB, Furberg CD, Byington RP, et al. The Multicenter Isradipine Diuretic Atherosclerosis Study (MIDAS). *JAMA*. 1997; 277: 297.
21. Harris G. As doctors write prescriptions, drug company writes a check. *New York Times*. 27 de junio de 2004.
22. Elkjær B, Rebouh D, Jensen J, et al. [See if your doctor is in industry's pocket]. *Ekstra Bladet*. 24 de junio de 2010.
23. Editorial. [The greedy doctors]. *Ekstra Bladet*. 24 de junio de 2010.

## CAPÍTULO 8

1. Danish National Board of Health. [List of permissions for physicians and dentists]. Disponible en línea: [http://ext.laegemiddelstyrelsen.dk/tilladelselaegertandlaeger/tilladelse\\_laeger\\_tandlaeger\\_full\\_soeg.asp?vis=hele](http://ext.laegemiddelstyrelsen.dk/tilladelselaegertandlaeger/tilladelse_laeger_tandlaeger_full_soeg.asp?vis=hele) (consultado en noviembre de 2010).
2. Gagnon M-A. Corporate influence over clinical research: Considering the alternatives. *Rev Prescrire*. 2012; 32: 311-14.
3. Light DW, Lexchin JR. Pharmaceutical research and development: What do we get for all that money? *BMJ*. 2012; 344: e4348.
4. Derry CJ, Derry S, Moore RA. Sumatriptan (oral route of administration) for acute migraine attacks in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 2: CD008615.
5. Tfelt-Hansen PC. Unpublished clinical trials with sumatriptan. *Lancet*. 2009; 374: 1501-2.
6. Tfelt-Hansen P, Hauchildt Juhl H. [Treatment of migraine with triptans – a commented foreign health technology assessment]. København: Sundhedsstyrelsen; 2008.
7. Spielmans GI, Parry PI. From evidence-based medicine to marketing-based medicine: Evidence from internal industry documents. *J Bioeth Inq*. 2010; 7: 13-29.
8. Grill M. *Kranke Geschäfte: Wie die Pharmaindustrie uns manipuliert*. Hamburgo: Rowohlt Verlag; 2007.
9. Sox HC, Rennie D. Seeding trials: Just say 'no'. *Ann Intern Med*. 2008; 149: 279-80.
10. Harris G. As doctors write prescriptions, drug company writes a check. *New York Times*. 27 de junio de 2004.

11. Andersen M, Kragstrup J, Søndergaard J. How conducting a clinical trial affects physicians' guideline adherence and drug preferences. *JAMA*. 2006; 295: 2759-64.
12. Psaty BM, Rennie D. Clinical trial investigators and their prescribing patterns: Another dimension to the relationship between physician investigators and the pharmaceutical industry. *JAMA*. 2006; 295: 2787-90.
13. Nielsen HL. *Linking Healthcare: An inquiry into the changing performances of web-based technology for asthma monitoring* [tesis doctoral]. Copenhagen Business School, Department of Organization and Industrial Sociology; 2005.
14. Jackson T. Are you being duped? *BMJ*. 2001; 322: 1312.
15. Kassirer JP. *On the Take: How medicine's complicity with big business can endanger your health*. Oxford: Oxford University Press; 2005.
16. Abramson J. *Overdo\$ed America*. Nueva York: HarperCollins; 2004.
17. Henry D, Doran E, Kerridge I, et al. Ties that bind: multiple relationships between clinical researchers and the pharmaceutical industry. *Arch Intern Med*. 2005; 165: 2493-6.
18. Boseley S. Junket time in Munich for the medical profession – and it's all on the drug firms. *The Guardian*. 5 de octubre de 2004.
19. Abelson R. Whistle-blower suit says device maker generously rewards doctors. *New York Times*. 24 de enero de 2006.
20. Thompson M, Heneghan C. *BMJ* open data campaign: Time to move the debate forward. *BMJ* 2012; 345: 25.
21. Godlee F. Open letter to Roche about oseltamivir trial data. *BMJ*. 2012; 345: e7305.
22. Moore J. Medical device payments to doctors draw scrutiny. *Star Tribune*. 8 de septiembre de 2008.
23. Lenzer J. Doctor's group files legal charges against nine French doctors over competing interests. *BMJ*. 2009; 338: 1408.
24. Moynihan R. Key opinion leaders, independent experts of drug representatives in disguise? *BMJ*. 2008; 336: 1402-3.
25. Steinman MA, Bero LA, Chren MM, et al. Narrative review: The promotion of gabapentin: An analysis of internal industry documents. *Ann Intern Med*. 2006; 145: 284-93.
26. [Guidelines for the requirement of physicians and dentists to get permission to be connected to a drug company]. København: Sundhedsstyrelsen; 28 de junio de 2011.
27. Bosely S. Scandal of scientists who take money for papers ghostwritten by drug companies. *The Guardian*. 7 de febrero de 2002.
28. Elliott C. Pharma goes to the laundry: Public relations and the business of medical education. *Hastings Cent Rep*. 2004; 34: 18-23.
29. Brownlee S. *Overtreated: Why too much medicine is making us sicker and poorer*. Nueva York: Bloomsbury; 2007.
30. Bowman MA, Pearle DL. Changes in drug prescribing patterns related to commercial company funding of continuing medical education. *J Contin Educ Health Prof*. 1988; 8: 13-20.
31. Bowman MA. The impact of drug company funding on the content of continuing medical education. *Möbius*. 1986; 6: 66-9.
32. Moynihan R. Doctors' education: The invisible influence of drug company sponsorship. *BMJ*. 2008; 336: 416-17.
33. Burton B, Rowell A. *Disease Mongering*. SpinWatch. 2003. Disponible en línea: [www.spinwatch.org/component/content/article/47-pharma-industry/29-disease-mongering](http://www.spinwatch.org/component/content/article/47-pharma-industry/29-disease-mongering) (consultado el 11 de noviembre de 2012).

34. Key Opinion Leaders Europe. Conference announcement. *SMI*. 15-16 de junio de 2009.
35. Can I buy you a dinner? Pharmaceutical companies increasingly use doctors' talks as sales pitches. Agosto de 2005. Disponible en línea: [www.worstpills.org](http://www.worstpills.org) (consultado en agosto de 2005).
36. Wilmschurst P. Academia and industry. *Lancet*. 2000; 356: 338-44.
37. Carlat D. Dr drug rep. *New York Times*. 25 de noviembre de 2007.
38. Fugh-Berman A, Ahari S. Following the script: How drug reps make friends and influence doctors. *PLoS Med*. 2007; 4: e150.
39. Blum A, Solberg E, Wolinsky H. The Surgeon General's report on smoking and health 40 years later: still wandering in the desert. *Lancet*. 2004; 363: 97-8.
40. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: Principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002; 288: 321-33.
41. Avorn J. *Powerful Medicines: The benefits, risks, and costs of prescription drugs*. Nueva York: Vintage Books; 2005.
42. Clark J. A hot flush for big pharma. *BMJ*. 2003; 327: 400.
43. Brody H. *Hooked: Ethics, the medical profession, and the pharmaceutical industry*. Lanham: Rowman & Littlefield; 2008.
44. Petersen M. *Our Daily Meds*. Nueva York: Sarah Crichton Books; 2008.
45. Wise J. European drug agency criticises Roche for failing to report adverse reactions and patient deaths. *BMJ*. 2012; 344: e4344.

## CAPÍTULO 9

1. Brody H. *Hooked: Ethics, the medical profession, and the pharmaceutical industry*. Lanham: Rowman & Littlefield; 2008.
2. Gøtzsche PC. Bias in double-blind trials (tesis doctoral). *Dan Med Bull*. 1990; 37: 329-36.
3. Gøtzsche PC. Methodology and overt and hidden bias in reports of 196 double-blind trials of nonsteroidal, antiinflammatory drugs in rheumatoid arthritis. *Controlled Clin Trials*. 1989; 10: 31-56 (enmienda: 356).
4. Bero LA, Rennie D. Influences on the quality of published drug studies. *Int J Tech Assessm Health Care*. 1996; 12: 209-37.
5. Safer DJ. Design and reporting modifications in industry-sponsored comparative psychopharmacology trials. *J Nerv Ment Dis*. 2002; 190: 583-92.
6. Melander H, Ahlqvist-Rastad J, Meijer G, et al. Evidence b(i)ased medicine – selective reporting from studies sponsored by pharmaceutical industry: Review of studies in new drug applications. *BMJ*. 2003; 326: 1171-3.
7. McGauran N, Wieseler B, Kreis J, et al. Reporting bias in medical research – a narrative review. *Trials*. 2010; 11: 37.
8. Boutron I, Dutton S, Ravaud P, et al. Reporting and interpretation of randomized controlled trials with statistically nonsignificant results for primary outcomes. *JAMA*. 2010; 303: 2058-64.
9. Gøtzsche PC. Meta-analysis of grip strength: Most common, but superfluous variable in comparative NSAID trials. *Dan Med Bull*. 1989; 36: 493-5.
10. Gøtzsche PC. Patients' preference in indomethacin trials: An overview. *Lancet*. 1989; i: 88-91.
11. Braithwaite J. *Corporate Crime in the Pharmaceutical Industry*. Londres: Routledge & Kegan Paul; 1984.

12. Bero L, Oostvogel F, Bacchetti P, et al. Factors associated with findings of published trials of drug-drug comparisons: Why some statins appear more efficacious than others. *PLoS Med.* 2007; 4: e184.
13. Kelley C, Helfand M, Good C, et al. Drug class review. Hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors (statins). Diciembre de 2002: Disponible en línea: [www.pbm.va.gov/reviews/hmgstatins04-09-03.pdf](http://www.pbm.va.gov/reviews/hmgstatins04-09-03.pdf) (consultado el 11 de noviembre de 2012).
14. Lundh A, Sismondo S, Lexchin J, et al. Industry sponsorship and research outcome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 12: MR000033.
15. Heres S, Davis J, Maino K, et al. Why olanzapine beats risperidone, risperidone beats quetiapine, and quetiapine beats olanzapine: An exploratory analysis of head-to-head comparison studies of second-generation antipsychotics. *Am J Psychiatry.* 2006; 163: 185-94.
16. Moffatt B, Elliott C. Ghost marketing. *Perspect Biol Med.* 2007; 50: 18-31.
17. Rennie D. When evidence isn't: Trials, drug companies and the FDA. *J Law Policy.* Julio de 2007: 991-1012.
18. Healy D, Cattell D. Interface between authorship, industry and science in the domain of therapeutics. *Br J Psychiatry.* 2003; 183: 22-7.
19. Sismondo S, Nicholson SH. Publication planning 101: a report. *J Pharm Pharmaceut Sci.* 2009; 12: 273-9.
20. Gøtzsche PC, Hróbjartsson A, Johansen HK, et al. Ghost authorship in industry-initiated randomised trials. *PLoS Med.* 2007; 4: e19.
21. Yank V, Rennie D. Disclosure of researcher contributions: A study of original research articles in *The Lancet.* *Ann Intern Med.* 1999; 130: 661-70.
22. Flanagan A, Carey LA, Fontanarosa PB, et al. Prevalence of articles with honorary authors and ghost authors in peer-reviewed medical journals. *JAMA.* 1998; 280: 222-4.
23. Healy D. Shaping the intimate: influences on the experience of everyday nerves. *Social Studies of Science.* 2004; 34: 219-45.
24. Petersen M. *Our Daily Meds.* Nueva York: Sarah Crichton Books; 2008.
25. Zuger A. How tightly do ties between doctor and drug company bind? *New York Times.* 27 de junio de 2004.
26. Avorn J, Chen M, Hartley R. Scientific versus commercial sources of influence on the prescribing behavior of physicians. *Am J Med.* 1982; 73: 4-8.
27. Prosser H, Almond S, Walley T. Influences on GPs' decision to prescribe new drugs – the importance of who says what. *Fam Pract.* 2003; 20: 61-8.
28. Henry D, Doran E, Kerridge I, et al. Ties that bind: Multiple relationships between clinical researchers and the pharmaceutical industry. *Arch Intern Med.* 2005; 165: 2493-6.
29. Campbell EG, Gruen RL, Mountford J, et al. A national survey of physician-industry relationships. *N Engl J Med.* 2007; 356: 1742-50.
30. Gagnon M-A, Lexchin J. The cost of pushing pills: A new estimate of pharmaceutical promotion expenditures in the United States. *PLoS Med.* 2008; 5: e1.
31. Harris G. As doctors write prescriptions, drug company writes a check. *New York Times.* 27 de junio de 2004.
32. Angell M. *The Truth about the Drug Companies: How they deceive us and what to do about it.* Nueva York: Random House; 2004.
33. Wazana A. Physicians and the pharmaceutical industry: Is a gift ever just a gift? *JAMA.* 2000; 283: 373-80.
34. Ziegler MG, Lew P, Singer BC. The accuracy of drug information from pharmaceutical sales representatives. *JAMA.* 1995; 273: 1296-8.

35. Steinman MA, Bero LA, Chren MM, et al. Characteristics and impact of drug detailing for gabapentin. *PLoS Med.* 2007; 4: e134.
36. Blumenthal D. Doctors and drug companies. *N Engl J Med.* 2004; 351: 1885-90.
37. Chren MM, Landefeld CS. Physicians' behavior and their interactions with drug companies. A controlled study of physicians who requested additions to a hospital drug formulary. *JAMA.* 1994; 271: 684-9.
38. Orłowski JP, Wateska L. The effects of pharmaceutical firm enticements on physician prescribing patterns. There's no such thing as a free lunch. *Chest.* 1992; 102: 270-3.
39. Morgan SG, Bassett KL, Wright JM, et al. 'Breakthrough' drugs and growth in expenditure on prescription drugs in Canada. *BMJ.* 2005; 331: 815-6.
40. Johansen HK, Gøtzsche PC. Problems in the design and reporting of trials of antifungal agents encountered during meta-analysis. *JAMA.* 1999; 282: 1752-9.
41. Jørgensen KJ, Johansen HK, Gøtzsche PC. Flaws in design, analysis and interpretation of Pfizer's antifungal trials of voriconazole and uncritical subsequent quotations. *Trials.* 2006; 7: 3.
42. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA.* 2002; 288: 2981-97.
43. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med.* 2005; 353: 1209-23.
44. Jones PB, Barnes TR, Davies L, et al. Randomized controlled trial of the effect on Quality of Life of second- vs first-generation antipsychotic drugs in schizophrenia: Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study (CUtLASS 1). *Arch Gen Psychiatry.* 2006; 63: 1079-87.
45. Woo WWK, Man S-Y, Lam PKW, et al. Randomized double-blind trial comparing oral paracetamol and oral nonsteroidal antiinflammatory drugs for treating pain after musculoskeletal injury. *Ann Emerg Med.* 2005; 46: 352-61.
46. Villanueva P, Peiró S, Librero J, et al. Accuracy of pharmaceutical advertisements in medical journals. *Lancet.* 2003; 361: 27-32.
47. Wilkes MS, Doblin BH, Shapiro MF. Pharmaceutical advertisements in leading medical journals: Experts' assessments. *Ann Intern Med.* 1992; 116: 912-19.
48. Jørgensen AW, Hilden J, Gøtzsche PC. Cochrane reviews compared with industry supported meta-analyses and other meta-analyses of the same drugs: Systematic review. *BMJ.* 2006; 333: 782-5.
49. Malhotra D. Pharmaceutical lies. *BMJ.* 28 de octubre de 2006.
50. Spurling GK, Mansfield PR, Montgomery BD, et al. Information from pharmaceutical companies and the quality, quantity, and cost of physicians' prescribing: A systematic review. *PLoS Med.* 2010; 7: e1000352.
51. Bowman MA, Pearle DL. Changes in drug prescribing patterns related to commercial company funding of continuing medical education. *J Contin Educ Health Prof.* 1988; 8: 13-20.
52. Bowman MA. The impact of drug company funding on the content of continuing medical education. *Möbius.* 1986; 6: 66-9.
53. Can I buy you a dinner? Pharmaceutical companies increasingly use doctors' talks as sales pitches. Agosto de 2005. Disponible en línea: [www.worstpills.org](http://www.worstpills.org) (consultado en agosto de 2005).
54. Tramèr MR, Reynolds DJ, Moore RA, et al. Impact of covert duplicate publication on meta-analysis: A case study. *BMJ.* 1997; 315: 635-40.

55. Aspinall RL, Goodman NW. Denial of effective treatment and poor quality of clinical information in placebo controlled trials of ondansetron for postoperative nausea and vomiting: a review of published trials. *BMJ*. 1995; 311: 844-6.
56. Carlisle J, Stevenson CA. Drugs for preventing postoperative nausea and vomiting. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006; 3: CD004125.
57. Carlisle JB. A meta-analysis of prevention of postoperative nausea and vomiting: Randomised controlled trials by Fujii et al. compared with other authors. *Anaesthesia*. 2012; 67: 1076-90.
58. Does anaesthesiology have a problem? Final version of report suggests Fujii will take retraction record, with 172. *Retraction Watch*. 3 de julio de 2012.
59. Boseley S. Junket time in Munich for the medical profession – and it's all on the drug firms. *The Guardian*. 5 de octubre de 2004.
60. Studdert DM, Mello MM, Brennan TA. Financial conflicts of interest in physicians' relationships with the pharmaceutical industry – self-regulation in the shadow of federal prosecution. *N Engl J Med*. 2004; 351: 1891-900.
61. Kassirer JP. *On the Take: How medicine's complicity with big business can endanger your health*. Oxford: Oxford University Press; 2005.
62. Smith R. *The Trouble with Medical Journals*. Londres: Royal Society of Medicine; 2006.
63. Heissel A. ['The bomb' has been defused]. *Dagens Medicin*. 4 de febrero de 2011.
64. Graudal N, Jürgens G. Similar effects of disease-modifying antirheumatic drugs, glucocorticoids, and biologic agents on radiographic progression in rheumatoid arthritis: Meta-analysis of 70 randomized placebo-controlled or drug-controlled studies, including 112 comparisons. *Arthritis Rheum*. 2010; 62: 2852-63.
65. Tanne JH. FDA approves prostate cancer 'vaccine' treatment. *BMJ*. 2012; 340: 998.
66. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2010; 363: 711-23.
67. Andersen NV. [Drug with trivial effect]. *Politiken*. 5 de febrero de 2012.
68. Rasmussen LI. ['How can Henrik Dibbern believe that I have interests in the company?'] *Ugeskr Læger*. 2012; 174: 248-9.
69. Cuatrecasas P. Drug discovery in jeopardy. *J Clin Invest*. 2006; 116: 2837-42.
70. Sullivan R, Peppercorn J, Sikora K, et al. Delivering affordable cancer care in high-income countries. *Lancet Oncol*. 2011; 12: 933-80.
71. Gøtzsche PC, Johansen HK. Intravenous alpha-1 antitrypsin augmentation therapy for treating patients with alpha-1 antitrypsin deficiency and lung disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010; 7: CD007851.
72. Jensen JH, Korsgaard P. [We would drop chemotherapy and enjoy life]. *Ekstra Bladet*. 16 de marzo de 2012.
73. Dreier J. [Chemotherapy or not?]. *Danish Cancer Society*. 19 de marzo de 2012.
74. Slevin ML, Stubbs L, Plant HJ, et al. Attitudes to chemotherapy: Comparing views of patients with cancer with those of doctors, nurses, and general public. *BMJ*. 1990; 300: 1458-60.
75. Watts G. Why the exclusion of older people from clinical research must stop. *BMJ*. 2012; 344: e3445.
76. Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2010; 363: 733-42.
77. Lenzer J. Spin doctors soft pedal data on antihypertensives. *BMJ*. 2003; 326: 170.

78. Järhult B, Lindahl S-O. [Doxazosin and heart failure: Trustworthy information for patients' sake]. *Läkartidningen*. 2003; 48: 4011-2.
79. Fretheim A, Aaserud M, Oxman AD. The potential savings of using thiazides as the first choice antihypertensive drug: Cost-minimisation analysis. *BMC Health Services Research*. 2003; 3: 18.
80. Drachmann H, Andersen NV. [Millions to spare on drugs]. *Politiken*. 27 de diciembre de 2003.
81. Hagerup A. [Focus: drugs]. *Ugeskr Læger*. 2009; 171: 203-5.
82. Lindberg M. [Interesting statements by Hans Ibsen and Novartis related to new rules for reimbursement of drugs]. *Ugeskr Læger*. 2010; 172: 2476.
83. Ebdrup N. [Cheap antihypertensives equally good as expensive ones]. *Videnskab.dk*. 13 de abril de 2012.
84. Gøtzsche PC. Reply. *Ugeskr Læger*. 2011; 173: 599.
85. Boseley S. Concern over cancer group's link to drug firm. *The Guardian*. 18 de octubre de 2006.
86. Coleman M. New drugs and survival: does the Karolinska report make sense? *Cancer World*. Septiembre-octubre de 2006: 26-35.
87. Gøtzsche PC. *Mammography Screening: Truth, lies and controversy*. Londres: Radcliffe Publishing; 2012.
88. US Department of Justice. *Danish pharmaceutical Novo Nordisk to pay \$25 million to resolve allegations of off-label promotion of Novoseven*. 10 de junio de 2011.
89. Christenson S, Finley D. Drug firm's wooing made whistleblower suspicious: Fort Sam doctor was early backer of medication to halt bleeding. *San Antonio Express*. 26 de junio de 2011.
90. Boffard KD, Riou B, Warren B, et al. Recombinant factor VIIa as adjunctive therapy for bleeding control in severely injured trauma patients: two parallel randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trials. *J Trauma*. 2005; 59: 8-18.
91. Webert KE, Blajchman MA. Randomized trials in patients with blunt and penetrating trauma. *J Trauma*. 2006; 60: 242-3.
92. Andersen NV, Ellesøe M. [Novo blockbuster buried]. *Mandag Morgen*. 2008; 27: 9-13.
93. Tedesco J. Military medicine scheme is alleged: S.A. nonprofit tied to alleged scam to influence decisions by doctors. *San Antonio Express*. 20 de julio de 2011.
94. Mogensen T. [Who is guarding the guardian?]. *Ugeskr Læger*. 2008; 170: 3076.

## CAPÍTULO 10

1. Mundy A. *Dispensing with the Truth*. Nueva York: St. Martin's Press; 2001.
2. Angell M. *The Truth about the Drug Companies: How they deceive us and what to do about it*. Nueva York: Random House; 2004.
3. Day M. Don't blame it all on the bogey. *BMJ*. 2007; 334: 1250-1.
4. Bailey RS. FDA corruption charges letter verified. *The Los Angeles Post*. 8 de abril de 2012.
5. Tanne JH. Investigators to review conflicts of interest at NIH. *BMJ*. 2007; 334: 767.
6. Tanne JH. Former FDA head is fined \$90 000 for failing to disclose conflicts of interest. *BMJ*. 2007; 334: 492.
7. Andersen NA, Drachmann H. [Psychiatrist gets millions]. *Politiken*. 5 de diciembre de 2003.

8. Braithwaite J. *Corporate Crime in the Pharmaceutical Industry*. Londres: Routledge & Kegan Paul; 1984.
9. Blowing the whistle on the FDA: An interview with David Graham. *Multinational Monitor* 2004; 25(12).
10. Lenzer J. Crisis deepens at the US Food and Drug Administration. *BMJ*. 2004; 329: 1308.
11. Moynihan R, Cassels A. *Selling Sickness: How the world's biggest pharmaceutical companies are turning us all into patients*. Nueva York: Nation Books; 2005.
12. Ross DB. The FDA and the case of Ketek. *N Engl J Med*. 2007; 356: 1601-4.
13. Baciú A, Stratton K, Burke SP, eds. *The Future of Drug Safety: Promoting and protecting the health of the public*. Washington DC: National Academies Press; 2006.
14. Smith SW. Sidelining safety – the FDA's inadequate response to the IOM. *N Engl J Med*. 2007; 357: 960-3.
15. Willman D. How a new policy led to seven deadly drugs. *Los Angeles Times*. 20 de diciembre de 2000.
16. Abraham J. *Science, Politics and the Pharmaceutical Industry*. Londres: UCL Press; 1995.
17. House of Commons Health Committee. *The Influence of the Pharmaceutical Industry. Fourth Report of Session 2004-05*. Disponible en línea: [www.publications.parliament.uk/pa/cm200405/cmselect/cmhealth/42/42.pdf](http://www.publications.parliament.uk/pa/cm200405/cmselect/cmhealth/42/42.pdf) Abril de 2005 (consultado el 26 de abril de 2005).
18. Graham DJ. COX-2 inhibitors, other NSAIDs, and cardiovascular risk: The seduction of common sense. *JAMA*. 2006; 296: 1653-6.
19. Jüni P, Nartey L, Reichenbach S, et al. Risk of cardiovascular events and rofecoxib: Cumulative meta-analysis. *Lancet*. 2004; 364: 2021-9.
20. Garattini S. Confidentiality. *Lancet*. 2003; 362: 1078-9.
21. Union of Concerned Scientists. *FDA Scientists Pressured to Exclude, Alter Findings; scientists fear retaliation for voicing safety concerns*. 20 de julio de 2006.
22. Psaty BM, Burke SP. Institute of Medicine on drug safety. *N Engl J Med*. 2006; 355: 1753-5.
23. Anónimo. Institute of Medicine urges reforms at FDA. *Lancet*. 2006; 368: 1211.
24. Strom BL. How the US drug safety system should be changed. *JAMA*. 2006; 295: 2072-5.
25. Abramson J. *Overdo\$ed America: The broken promise of American medicine*. Nueva York: Harper Collins; 2004.
26. United States General Accounting Office. *Food and Drug Administration: Effect of user fees on drug approval times, withdrawals, and other agency activities*. Septiembre de 2002.
27. Reuters. *Danish drugmaker Lundbeck A/S and Japanese partner Takeda Pharmaceutical Co have submitted a new antidepressant for regulatory approval in the United States*. 2 de octubre de 2012.
28. Avorn J, Shrank W. Highlights and a hidden hazard – the FDA's new labeling regulations. *N Engl J Med*. 2006; 354: 2409-11.
29. Letter from FDA scientists to President Barack Obama. 2 de abril de 2009. Disponible en línea: <http://gaia-health.com/articles201/000201-letter.pdf> (consultado el 11 de noviembre de 2012).
30. Lichtblau E, Shane S. Vast FDA effort tracked e-mails of its scientists. *New York Times*. 14 de julio de 2012.
31. Rosenberg M. Former FDA reviewer speaks out about intimidation, retaliation and marginalizing of safety. *Truthout*. 29 de julio de 2012.

32. Brynner R, Stephens T. *Dark Remedy: The impact of thalidomide and its revival as a vital medicine*. Nueva York: Perseus Publishing; 2001.
33. Brody H. *Hooked: Ethics, the medical profession, and the pharmaceutical industry*. Lanham: Rowman & Littlefield; 2008.
34. Sibbison JB. USA: Dirty work in the drug industry. *Lancet*. 1991; 337: 227.
35. Duilio Poggiolini. Wikipedia. Disponible en línea: [http://en.wikipedia.org/wiki/Duilio\\_Poggiolini](http://en.wikipedia.org/wiki/Duilio_Poggiolini) (consultado el 10 de noviembre de 2012).
36. Abbott A. Italian health sector in disarray following more scandals. *Nature*. 1993; 364: 663.
37. Medawar C, Hardon A. *Medicines out of Control? Antidepressants and the conspiracy of goodwill*. Países Bajos: Aksant Academic Publishers; 2004.
38. Day M. Italian police arrest drug officials over alleged falsification of data. *BMJ*. 2008; 336: 1208-9.
39. Memorandos de Pfizer, 24 y 26 de abril de 1989.
40. Grill M. *Kranke Geschäfte: Wie die Pharmaindustrie uns manipuliert*. Hamburgo: Rowohlt Verlag; 2007.
41. Relman AS, Angell M. America's other drug problem: How the drug industry distorts medicine and politics. *The New Republic*. 16 de diciembre de 2002. 27-41.
42. Ismail M. *Drug Lobby Second to None: How the pharmaceutical industry gets its way in Washington*. The Center for Public Integrity. 7 de julio de 2005.
43. Bass A. *Side Effects – a prosecutor, a whistleblower, and a bestselling antidepressant on trial*. Chapel Hill: Nation Books; 2008.
44. Gøtzsche PC, Jørgensen AW. Opening up data at the European Medicines Agency. *BMJ*. 2011; 342: d2686.
45. Anónimo. FDA more transparent than EMEA. *Prescrire International*. 2002; 11: 98.
46. Garattini S, Bertele V. How can we regulate medicines better? *BMJ*. 2007; 335: 803-5.
47. Kranish M. Drug industry costs doctor top FDA post. *Boston Globe*. 27 de mayo de 2002.
48. Goozner M. *The \$800 Million Pill: The truth behind the cost of new drugs*. Berkeley: University of California Press; 2005.
49. McClellan MB. Speech before First International Colloquium on Generic Medicine. Disponible en línea: [www.fda.gov/oc/speeches/2003/genericdrug0925.html](http://www.fda.gov/oc/speeches/2003/genericdrug0925.html) (consultado el 18 de febrero de 2008).
50. Carpenter D, Zucker EJ, Avorn J. Drug-review deadlines and safety problems. *N Engl J Med*. 2008; 358: 1354-61.
51. Carpenter D. Drug-review deadlines and safety problems (authors' reply). *N Engl J Med*. 2008; 359: 96-8.
52. Moore TJ, Cohen MR, Furberg CD. Serious adverse drug events reported to the Food and Drug Administration, 1998-2005. *Arch Intern Med*. 2007; 167: 1752-9.
53. Lexchin J. New drugs and safety: What happened to new active substances approved in Canada between 1995 and 2010? *Arch Intern Med*. 8 de octubre de 2012: 1-2.
54. Avorn J. Paying for drug approvals – who's using whom? *N Engl J Med*. 2007; 356: 1697-700.
55. Psaty BM, Korn D. Congress responds to the IOM drug safety report – in full. *JAMA*. 2007; 298: 2185-7.
56. Harris G, Halbfinger DM. F.D.A. reveals it fell to a push by lawmakers. *New York Times*. 25 de septiembre de 2009.
57. Dhruva SS, Bero LA, Redberg RF. Strength of study evidence examined by the FDA in premarket approval of cardiovascular devices. *JAMA*. 2009; 302: 2679-85.

58. Van Brabandt H, Neyt M, Hulstaert F. Transcatheter aortic valve implantation (TAVI): Risky and costly. *BMJ*. 2012; 345: e4710.
59. Collier J. Big pharma and the UK government. *Lancet*. 2006; 367: 97-8.
60. Lee K, Bacchetti P, Sim I. Publication of clinical trials supporting successful new drug applications: A literature analysis. *PLoS Med*. 2008; 5: e191.
61. *Strategy to Better Protect Public Health by Strengthening and Rationalising EU Pharmacovigilance*. Comisión Europea. 5 de diciembre de 2007.
62. *Pharmacovigilance in Europe and Patient Safety: No to deregulation*. HAI Europe Press Release. 1 de febrero de 2008.
63. Larsen H, Nyborg S. [The drug industry asks for control]. *Politiken*. 5 de marzo de 2006.
64. [Committee on Scientific Dishonesty tamed]. *Ugeskr Læger*. 2005; 167: 3476-7.
65. Greene JA, Choudhry NK, Kesselheim AS, et al. Changes in direct-to-consumer pharmaceutical advertising following shifts from prescription-only to over-the-counter status. *JAMA*. 2012; 308: 973-5.
66. Welch HG. *Should I be Tested for Cancer? Maybe not and here's why*. Berkeley: University of California Press; 2004.
67. Welch HG, Schwartz L, Woloshin S. *Overdiagnosed: Making people sick in the pursuit of health*. Boston, MA: Beacon Press; 2011.
68. Andersen NV. [Drug giant uses American pressure in Danish drug case]. *Politiken*. Agosto de 2004.
69. Amendment to the Federal Food, Drug and Cosmetic Act. Washington: 4 de enero de 2007. Disponible en línea: [www.fda.gov/oc/initiatives/HR3580.pdf](http://www.fda.gov/oc/initiatives/HR3580.pdf) (consultado el 8 de julio de 2008).
70. Moore TJ, Furberg CD. The safety risks of innovation: the FDA's Expedited Drug Development Pathway. *JAMA*. 2012; 308: 869-70.
71. Jefferson T, Jones MA, Doshi P, et al. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 1: CD008965.
72. Meier B. Contracts keep drug research out of reach. *New York Times*. 29 de noviembre de 2004.
73. Lurie P, Wolfe SM. Misleading data analyses in salmeterol (SMART) study. *Lancet*. 2005; 366: 1261-2.
74. Rickard KA. Misleading data analyses in salmeterol (SMART) study – GlaxoSmithKline's reply. *Lancet*. 2005; 366: 1262.
75. Castle W, Fuller R, Hall J, et al. Serevent nationwide surveillance study: Comparison of salmeterol with salbutamol in asthmatic patients who require regular bronchodilator treatment. *BMJ*. 1993; 306: 1034-7.
76. Salpeter SR, Buckley NS, Ormiston TM, et al. Meta-analysis: Effect of long-acting beta-agonists on severe asthma exacerbations and asthma-related deaths. *Ann Intern Med*. 2006; 144: 904-12.
77. *FDA Drug Safety Communication: New safety requirements for long-acting inhaled asthma medications called Long-Acting Beta-Agonists (LABAs)*. 18 de febrero de 2010. Disponible en línea: [www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm200776.htm](http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm200776.htm) (consultado el 8 de octubre de 2012).
78. Nelson HS, Weiss ST, Bleecker ER, et al. The Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial: A comparison of usual pharmacotherapy for asthma or usual pharmacotherapy plus salmeterol. *Chest*. 2006; 129: 15-26.
79. Curfman GD, Morrissey S, Drazen JM. Products at risk. *N Engl J Med*. 2010; 363: 1763.

80. Harris G. Pfizer says internal studies show no Celebrex risks. *New York Times*. 5 de febrero de 2005.
81. Caldwell B, Aldington S, Weatherall M, et al. Risk of cardiovascular events and celecoxib: A systematic review and meta-analysis. *J R Soc Med*. 2006; 99: 132-40.
82. Sherman M, Marchione M. Pfizer: Celebrex raises heart attack risk. ABC News. 17 de diciembre de 2004.
83. Avorn J. *Powerful Medicines: The benefits, risks, and costs of prescription drugs*. Nueva York: Vintage Books; 2005.
84. Avorn J. Dangerous deception – hiding the evidence of adverse drug effects. *N Engl J Med*. 2006; 355: 2169-71.
85. Petersen M. *Our Daily Meds*. Nueva York: Sarah Crichton Books; 2008.
86. Whitaker R. *Anatomy of an Epidemic*. Nueva York: Broadway Paperbacks; 2010.
87. Smith SM, Schroeder K, Fahey T. Over-the-counter (OTC) medications for acute cough in children and adults in ambulatory settings. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 8: CD001831.
88. Tomerak AAT, Vyas HHV, Lakhanpaul M, et al. Inhaled beta2-agonists for non-specific chronic cough in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005; 3: CD005373.
89. Glintborg D. [Cough medicines for acute respiratory infections, what is the evidence?] *Rationel Farmakoterapi*. 4 de enero de 2003.
90. Sharfstein JM, North M, Serwint JR. Over the counter but no longer under the radar – pediatric cough and cold medications. *N Engl J Med*. 2007; 357: 2321-4.
91. *Public Health Advisory: FDA Recommends that Over-the-Counter (OTC) Cough and Cold Products not be used for Infants and Children under 2 Years of Age*. 23 de febrero de 2011.
92. Parvez L, Vaidya M, Sakhardande A, et al. Evaluation of antitussive agents in man. *Pulm Pharmacol*. 1996; 9: 299-308.
93. Goodyear MD, Lemmens T, Sprumont D, et al. Does the FDA have the authority to trump the Declaration of Helsinki? *BMJ*. 2009; 338: b1559.
94. Tuskegee syphilis experiment. Disponible en línea: <http://gaia-health.com/articles201/000201-letter.pdf> (consultado el 21 de enero de 2010).
95. Boseley S, Smith D. As doctors fought to save lives, Pfizer flew in drug trial team. *The Guardian*. 9 de diciembre de 2010.
96. Smith D. Pfizer pays out to Nigerian families of meningitis drug trial victims. *The Guardian*. 12 de agosto de 2011.
97. Chalmers TC, Frank CS, Reitman D. Minimizing the three stages of publication bias. *JAMA*. 1990; 263: 1392-5.
98. The Coronary Drug Project Research Group. Influence of adherence to treatment and response of cholesterol on mortality in the coronary drug project. *N Engl J Med*. 1980; 303: 1038-41.
99. Nissen SE. Cardiovascular effects of diabetes drugs: Emerging from the dark ages. *Ann Intern Med*. 2012; 157: 671-2.
100. Gøtzsche PC, Liberati A, Luca P, et al. Beware of surrogate outcome measures. *Int J Technol Ass Health Care*. 1996; 12: 238-46.
101. Pocock SJ. When to stop a clinical trial. *BMJ*. 1992; 305: 235-40.
102. Moore TJ. *Deadly Medicine: Why tens of thousands of heart patients died in America's worst drug disaster*. Nueva York: Simon & Schuster; 1995.
103. Gøtzsche PC, Jørgensen KJ. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; 6: CD001877.

104. D'Agostino RB Sr. Changing end points in breast-cancer drug approval – the Avastin story. *N Engl J Med*. 2011; 365: e2.
105. Pollack A. FDA revokes approval of Avastatin for use as breast cancer drug. *New York Times*. 18 de noviembre de 2011.
106. Lenzer J. FDA is criticised for hinting it may loosen conflict of interest rules. *BMJ*. 2011; 343: d5070.
107. Psaty BM, Lumley T. Surrogate end points and FDA approval: A tale of 2 lipid-altering drugs. *JAMA*. 2008; 299: 1474-6.
108. Heavey S. FDA warns Pfizer for not reporting side effects. Reuters. 10 de junio de 2010.
109. Wise J. European drug agency criticises Roche for failing to report adverse reactions and patient deaths. *BMJ*. 2012; 344: e4344.
110. McCartney M. Statins for all? *BMJ*. 2012; 345: e6044.
111. Golomb BA, Evans MA, Dimsdale JE, et al. Effects of statins on energy and fatigue with exertion: Results from a randomized controlled trial. *Arch Intern Med*. 2012; 172: 1180-2.
112. Støvring H, Harmsen CG, Wisløff T, et al. A competing risk approach for the European Heart SCORE model based on cause-specific and all-cause mortality. *Eur J Prev Cardiol*. 12 de abril de 2012.
113. Hampton T. Flawed prescribing practices revealed. *JAMA*. 2006; 296: 2191-2.
114. Smalley W, Shatin D, Wysowski DK, et al. Contraindicated use of cisapride: Impact of food and drug administration regulatory action. *JAMA*. 2000; 284: 3036-9.
115. Kingston A. A national embarrassment. *Maclean's Magazine*. 17 de octubre de 2012.
116. Kragh A. [Two of three people in nursing homes are in treatment with at least ten drugs]. *Läkartidningen*. 2004; 101: 994-9.
117. Garfinkel D, Mangin D. Feasibility study of a systematic approach for discontinuation of multiple medications in older adults: Addressing polypharmacy. *Arch Intern Med*. 2010; 170: 1648-54.
118. Mann H. Beware of polypharmacy in the elderly. *BMJ*. 8 de marzo de 2009. Disponible en línea: [www.bmj.com/cgi/eletters/338/mar03\\_2/b873](http://www.bmj.com/cgi/eletters/338/mar03_2/b873) (consultado el 12 de marzo de 2009).
119. Moynihan R. Is your mum on drugs? *BMJ*. 2011; 343: d5184.
120. Goodwin JS. Geriatrics and the limits of modern medicine. *N Engl J Med*. 1999; 340: 1283-5.

## CAPÍTULO 11

1. Vedantam S. Antidepressant makers withhold data on children. *Washington Post*. 29 de enero de 2004.
2. Melander H, Ahlqvist-Rastad J, Meijer G, et al. Evidence b(i)ased medicine – selective reporting from studies sponsored by pharmaceutical industry: Review of studies in new drug applications. *BMJ*. 2003; 326: 1171-3.
3. Melander H. [Selective reporting – greater problem than selective publishing?] *Läkartidningen*. 2005; 102: 224-5.
4. Turner EH, Matthews AM, Linardatos E, et al. Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy. *N Engl J Med*. 2008; 358: 252-60.
5. 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; 5: e217.

6. Lenzer J. Drug secrets: What the FDA isn't telling. *Slate*. 27 de septiembre de 2005.

7. Rennie D. When evidence isn't: Trials, drug companies and the FDA. *J Law Policy*. Julio de 2007: 991-1012.

8. Chalmers I. From optimism to disillusion about commitment to transparency in the medico-industrial complex. *J R Soc Med.* 2006; 99: 337-41.

9. Scherer RW, Langenberg P, von Elm E. Full publication of results initially presented in abstracts. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007; 2: MR000005.

10. MacLean CH, Morton SC, Ofman JJ, et al. How useful are unpublished data from the Food and Drug Administration in meta-analysis? *J Clin Epidemiol.* 2003; 56: 44-51.

11. Goldacre B. *Bad Pharma*. Londres: Fourth Estate; 2012.

12. Chalmers I. Underreporting research is scientific misconduct. *JAMA*. 1990; 263: 1405-8.

13. Association of the Danish Drug Industry. [Revised collaborative agreement between the Medical Association and the Association of the Danish Drug Industry about clinical trials and non-intervention studies]. 1 de junio de 2010.

14. Gøtzsche PC, Jørgensen AW. Opening up data at the European Medicines Agency. *BMJ*. 2011; 342: d2686.

15. Rimonabant. Disponible en línea: <http://en.wikipedia.org/wiki/Rimonabant> (consultado el 17 de enero de 2013).

16. World Medical Association. *Declaration of Helsinki – ethical principles for medical research involving human subjects*. 2008.

17. Gøtzsche PC. Why we need easy access to all data from all clinical trials and how to accomplish it. *Trials*. 2011; 12: 249.

18. Topol EJ. Failing the public health – rofecoxib, Merck, and the FDA. *N Engl J Med.* 2004; 351: 1707-9.

19. Lenzer J. FDA is incapable of protecting US 'against another Vioxx'. *BMJ*. 2004; 329: 1253.

20. Anónimo. Institute of Medicine urges reforms at FDA. *Lancet*. 2006; 368: 1211.

21. Relman AS, Angell M. America's other drug problem: How the drug industry distorts medicine and politics. *The New Republic*. 16 de diciembre de 2002. 27-41.

22. Carpenter D. Drug-review deadlines and safety problems (authors' reply). *N Engl J Med.* 2008; 359: 96-8.

23. Moore TJ. *Deadly Medicine: Why tens of thousands of heart patients died in America's worst drug disaster*. Nueva York: Simon & Schuster; 1995.

24. Cowley AJ, Skene A, Stainer K, et al. The effect of lorainide on arrhythmias and survival in patients with acute myocardial infarction: An example of publication bias. *Int J Cardiol.* 1993; 40: 161-6.

25. EMA. *European Medicines Agency Widens Public Access to Documents*. Nota de prensa. 30 de noviembre de 2010.

26. Regulation (EC) No 1049/2001 of the European Parliament and of the Council of 30 May 2001 regarding public access to European Parliament, Council and Commission documents. Official Journal of the European Communities 2001; L145: 43-8.

27. Hawkes N. Lobby groups call for closure of 'revolving door' between drug regulators and industry. *BMJ*. 2011; 343: d8335.

28. European Medicines Agency. Access to clinical-trial data and transparency. Workshop report. 2012. Disponible en línea: [www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/docu-](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/docu-)

ment\_library/Report/2012/12/WC500135841.pdf (consultado el 20 de diciembre de 2012).

29. Editorial. [Straight talk]. *Information*. 30 de junio de 2004.
30. Alfter B, Teugels M, Bouma J. Media lift lid on secret reports on drug side-effects. *Euobserver*. 22 de octubre de 2008.
31. Abraham J. *Science, Politics and the Pharmaceutical Industry*. Londres: UCL Press; 1995.
32. Gøtzsche PC. UK drug regulator destroys all evidence after 15 years. *BMJ*. 2011; 343: d4203.
33. Jüni P, Reichenbach S, Egger M. COX 2 inhibitors, traditional NSAIDs, and the heart. *BMJ*. 2005; 330: 1342-3.
34. Caldwell B, Aldington S, Weatherall M, et al. Risk of cardiovascular events and celecoxib: A systematic review and meta-analysis. *J R Soc Med*. 2006; 99: 132-40.
35. Mundy A. *Dispensing with the Truth*. Nueva York: St. Martin's Press; 2001.
36. Avorn J. *Powerful Medicines: The benefits, risks, and costs of prescription drugs*. Nueva York: Vintage Books; 2005.
37. Jørgensen AW. Robustness of results and conclusions in systematic reviews, trials and abstracts [tesis doctoral]. Copenhagen: University of Copenhagen 2011.
38. Connolly HM, Cray JL, McGoon MD, et al. Valvular heart disease associated with fenfluramine-phentermine. *N Engl J Med*. 1997; 337: 581-8.
39. Mullard A. Mediator scandal rocks French medical community. *Lancet*. 2011; 377: 890-2.
40. Mintzes B. New UK guidance on industry-health professional collaboration. *BMJ*. 2012; 344: e3952.
41. Padwal R, Kezouh A, Levine M, et al. Long-term persistence with orlistat and sibutramine in a population-based cohort. *Int J Obes (Lond)*. 2007; 31: 1567-70.
42. Colman E, Golden J, Roberts M, et al. The FDA's assessment of two drugs for chronic weight management. *N Engl J Med*. 2012; 367: 1577-9.
43. Dahl CF, Allen MR, Urie PM, et al. Valvular regurgitation and surgery associated with fenfluramine use: An analysis of 5743 individuals. *BMC Med*. 2008; 6: 34.

## CAPÍTULO 12

1. Tansey B. Huge penalty in drug fraud: Pfizer settles felony case in Neurontin off-label promotion. *San Francisco Chronicle*. 14 de mayo de 2004.
2. Harris G. Pfizer to pay \$430 million over promoting drug to doctors. *New York Times*. 14 de mayo de 2004.
3. Lenzer J. Pfizer pleads guilty, but drug sales continue to soar. *BMJ*. 2004; 328: 1217.
4. Angell M. *The Truth about the Drug Companies: How they deceive us and what to do about it*. Nueva York: Random House; 2004.
5. Petersen M. *Our Daily Meds*. Nueva York: Sarah Crichton Books; 2008.
6. Petersen M. Suit says company promoted drug in exam rooms. *New York Times*. 15 de mayo de 2002.
7. Landefeld CS, Steinman MA. The Neurontin legacy – marketing through misinformation and manipulation. *N Engl J Med*. 2009; 360: 103-6.
8. Petersen M. Court papers suggest scale of drug's use. *New York Times*. 30 de mayo de 2003.
9. Dickersin K. Disponible en línea: [www.pharmalot.com/wp-content/uploads/2008/10/neurontin-dickersin-2.pdf](http://www.pharmalot.com/wp-content/uploads/2008/10/neurontin-dickersin-2.pdf) (consultado el 10 de diciembre de 2008).

10. Saul S. Experts conclude Pfizer manipulated studies. *New York Times*. 8 de octubre de 2008.
11. Johansen HK, Gøtzsche PC. Problems in the design and reporting of trials of antifungal agents encountered during meta-analysis. *JAMA*. 1999; 282: 1752-9.
12. Johansen HK, Gøtzsche PC. Amphotericin B vs fluconazole for controlling fungal infections in neutropenic cancer patients (Cochrane Review). En: *The Cochrane Library*, Issue 1. Oxford: Update Software; 2000.
13. Krumholz SD, Egilman DS, Ross JS. Study of Neurontin: Titrate to effect, profile of safety (STEPS) trial: A narrative account of a gabapentin seeding trial. *Arch Intern Med*. 2011; 171: 1100-7.
14. Adams C, Young A. Off-label prescription case reflects federal concern over unsafe uses. *Knight Ridder Newspapers*. 14 de mayo de 2004.
15. Voris B, Lawrence J. *Pfizer Told to Pay \$142.1 million for Neurontin Fraud*. Bloomberg. 8 de marzo de 2010.

### CAPÍTULO 13

1. Tanne JH. Merck appeals rofecoxib verdict. *BMJ*. 2007; 334: 607.
2. Lenzer J. FDA is incapable of protecting US 'against another Vioxx'. *BMJ*. 2004; 329: 1253.
3. Krumholz HM, Ross JS, Presler AH, et al. What have we learned from Vioxx? *BMJ*. 2007; 334: 120-3.
4. Topol EJ. Failing the public health – rofecoxib, Merck, and the FDA. *N Engl J Med*. 2004; 351: 1707-9.
5. Petersen M. *Our Daily Meds*. Nueva York: Sarah Crichton Books; 2008.
6. Jüni P, Nartey L, Reichenbach S, et al. Risk of cardiovascular events and rofecoxib: Cumulative meta-analysis. *Lancet*. 2004; 364: 2021-9.
7. Graham DJ. COX-2 inhibitors, other NSAIDs, and cardiovascular risk: The seduction of common sense. *JAMA*. 2006; 296: 1653-6.
8. Topol E. Arthritis medicines and cardiovascular events – 'house of coxibs.' *JAMA*. 2005; 293: 366-8.
9. Psaty BM, Furberg CD. COX-2 inhibitors – lessons in drug safety. *N Engl J Med*. 2005; 352: 1133-5.
10. U.S. Senate Finance Committee. Testimony of David J. Graham, MD, MPH. 18 de noviembre de 2004. Disponible en línea: [www.finance.senate.gov/imo/media/doc/111804dgtest.pdf](http://www.finance.senate.gov/imo/media/doc/111804dgtest.pdf) (consultado el 21 de febrero de 2013).
11. US Food and Drug Administration. Memorandum. 2001. Disponible en línea: [www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/01/briefing/3677b2\\_06\\_cardio.pdf](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/01/briefing/3677b2_06_cardio.pdf) (consultado el 23 de junio de 2009).
12. Weaver AL, Messner RP, Storms WW, et al. Treatment of patients with osteoarthritis with rofecoxib compared with nabumetone. *J Clin Rheumatol*. 2006; 12: 17-25.
13. Bombardier C, Laine L, Reicin A, et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2000; 343: 1520-8.
14. Armstrong D. *The New England Journal missed Vioxx warning signs*. 15 de mayo de 2006. Disponible en línea: [www.post-gazette.com/pg/06135/690336-114.stm](http://www.post-gazette.com/pg/06135/690336-114.stm) (consultado el 27 de noviembre de 2012).
15. Curfman GD, Morrissey S, Drazen JM. Expression of concern reaffirmed. *N Engl J Med*. 2006. 10.1056/NEJMeo68054. Consultado el 23 de febrero de 2006.

16. Curfman GD, Morrissey S, Drazen JM. Expression of concern: Bombardier et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2000; 343: 1520-8. *N Engl J Med.* 2005; 353: 2813-4.
17. Mukherjee D, Nissen SE, Topol EJ. Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. *JAMA.* 2001; 286: 954-9.
18. Lièvre M, Abadie E, on behalf of the French Marketing Authorization Committee. Discontinuation of Vioxx. *Lancet.* 2005; 365: 23-4.
19. Konstam MA, Weir MR, Reicin A. Cardiovascular thrombotic events in controlled, clinical trials of rofecoxib. *Circulation.* 2001; 104: 2280-8.
20. Reicin AS, Shapiro D, Sperling RS, et al. Comparison of cardiovascular thrombotic events in patients with osteoarthritis treated with rofecoxib versus nonselective nonsteroidal anti-inflammatory drugs (ibuprofen, diclofenac, and nabumetone). *Am J Cardiol.* 2002; 89: 204-9.
21. Corporate sponsorship. American Heart Association. Actualizado el 25 de octubre de 2012. Disponible en línea: [www.heart.org/HEARTORG/Giving/ForCompanies/SponsorshipOpportunities/Corporate-Sponsorship\\_UCM\\_321431\\_Article.jsp](http://www.heart.org/HEARTORG/Giving/ForCompanies/SponsorshipOpportunities/Corporate-Sponsorship_UCM_321431_Article.jsp) (consultado el 31 de octubre de 2012).
22. Kassirer JP. *On the Take: How medicine's complicity with big business can endanger your health.* Oxford: Oxford University Press; 2005.
23. Sanon S, Patel R, Eshelbrenner C, et al. Acute coronary syndrome in patients with diabetes mellitus: Perspectives of an interventional cardiologist. *Am J Cardiol.* 2012; 110 (Suppl.): 13B-23B.
24. Hill KP, Ross JS, Egilman DS, et al. The ADVANTAGE seeding trial: A review of internal documents. *Ann Intern Med.* 2008; 149: 251-8.
25. Lisse JR, Perlman M, Johansson G, et al. Gastrointestinal tolerability and effectiveness of rofecoxib versus naproxen in the treatment of osteoarthritis: A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 2003; 139: 539-46.
26. Berenson A. Evidence in Vioxx suits shows intervention by Merck officials. *New York Times.* 24 de abril de 2005.
27. Hill KP, Ross JS, Egilman DS, et al. Guest authorship and ghostwriting in publications related to rofecoxib: A case study of industry documents from rofecoxib litigation. *JAMA.* 2008; 299: 1800-2.
28. Jørgensen AW, Jørgensen KJ, Gøtzsche PC. Unbalanced reporting of benefits and harms in abstracts on rofecoxib. *Eur J Clin Pharmacol.* 2010; 66: 341-7.
29. Grant B. Merck published fake journal. *The Scientist.* 2009. Disponible en línea: [www.the-scientist.com/blog/display/55671](http://www.the-scientist.com/blog/display/55671) (consultado el 23 de junio de 2009).
30. Day M. Don't blame it all on the bogey. *BMJ.* 2007; 334: 1250-1.
31. Psaty BM, Furberg CD. COX-2 inhibitors – lessons in drug safety. *N Engl J Med.* 2005; 352: 1133-5.
32. Waxman HA. The lessons of Vioxx – drug safety and sales. *N Engl J Med.* 2005; 352: 2576-8.
33. Waxman HA. *The marketing of Vioxx to physicians.* Memorandum. Congress of the United States. 5 de mayo de 2005.
34. Frazier KC. The lessons of Vioxx. *N Engl J Med.* 2005; 353: 1420.
35. Waxman HA. The lessons of Vioxx. *N Engl J Med.* 2005; 353: 1420-1.
36. Kim PS, Reicin AS. Rofecoxib, Merck, and the FDA. *N Engl J Med.* 2004; 351: 2875-6.
37. Bresalier RS, Sandler RS, Quan H, et al. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *N Engl J Med.* 2005; 352: 1092-102.

38. Nissen SE. Adverse cardiovascular effects of rofecoxib. *N Engl J Med.* 2006; 355: 203-4.
39. Correction. *N Engl J Med.* 2006; 355: 221.
40. Topol E. Rofecoxib, Merck, and the FDA. *N Engl J Med.* 2004; 351: 2877-8.
41. Psaty BM, Burke SP. Reporting mortality findings in trials of rofecoxib for Alzheimer disease or cognitive impairment: A case study based on documents from rofecoxib litigation. *JAMA.* 2008; 299: 1813-7.
42. Madigan D, Sigelman DW, Mayer JW, et al. Under-reporting of cardiovascular events in the rofecoxib Alzheimer disease studies. *Am Heart J.* 2012; 164: 186-93.
43. Juhlin R. [MSD about Vioxx]. *Läkartidningen.* 2004; 46: 3720-1.
44. Whelton RS. Effects of excessive CEO pay on U.S. society. Disponible en línea: [www.svsu.edu/emplibrary/Whelton%20article.pdf](http://www.svsu.edu/emplibrary/Whelton%20article.pdf) (consultado el 6 de noviembre de 2007).
45. Department of Justice. *U.S. pharmaceutical company Merck Sharp & Dohme sentenced in connection with unlawful promotion of Vioxx.* 19 de abril de 2012.
46. Charatan F. 94% of patients suing Merck over rofecoxib agree to terms. *BMJ.* 2008; 336: 580-1.
47. Berenson A. Merck agrees to settle Vioxx suits for \$4.85 billion. *New York Times.* 9 de noviembre de 2007.

#### CAPÍTULO 14

1. Celecoxib and the CLASS trial: Data massaging by industry. *Prescribe International.* 2002; 11: 190-1.
2. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: The CLASS study: A randomized controlled trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. *JAMA.* 2000; 284: 1247-55.
3. Okie S. Missing data on Celebrex. *Washington Post.* 5 de agosto de 2001.
4. Lichtenstein DR, Wolfe MM. COX-2-Selective NSAIDs: New and improved? *JAMA.* 2000; 284: 1297-9.
5. Jüni P, Rutjes AW, Dieppe PA. Are selective COX 2 inhibitors superior to traditional non steroidal anti-inflammatory drugs? *BMJ.* 2002; 324: 1287-8.
6. Thomas K. In documents on pain drug Celebrex, signs of doubt and deception. *New York Times.* 24 de junio de 2012.
7. Lu HL. *Statistical Reviewer Briefing Document for the Advisory Committee.* FDA. 2000; NDA20-998.
8. Summary minutes, AAC & DSaRM. FDA 16-18 de febrero de 2005. Disponible en línea: [www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/05/minutes/2005-4090M1:Final.htm](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/05/minutes/2005-4090M1:Final.htm) (consultado en febrero de 2005).
9. Deeks JJ, Smith LA, Bradley MD. Efficacy, tolerability, and upper gastrointestinal safety of celecoxib for treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis: Systematic review of randomised controlled trials. *BMJ.* 2002; 325: 619.
10. Deeks JJ, Smith LA, Bradley MD. Systematic review of celecoxib for osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *BMJ.* 2003; 326: 335-6.
11. Geis GS. Pharmacia's response to editorial. *BMJ.* 2002; 325: 161-2.
12. Jüni P, Rutjes AWS, Dieppe P. Authors' reply. *BMJ.* 2002; 325: 163-4.
13. Hrachovec JB, Mora M. Reporting of 6-month vs 12-month data in a clinical trial of celecoxib. *JAMA.* 2001; 286: 2398.
14. White WB, Faich G, Whelton A, et al. Comparison of thromboembolic events

in patients treated with celecoxib, a cyclooxygenase-2 specific inhibitor, versus ibuprofen or diclofenac. *Am J Cardiol.* 2002; 89: 425-30.

15. Andrade M. In clear sight. *BMJ.* 2009; 339: 538-40.

16. Solomon SD, McMurray JJ, Pfeffer MA, et al. Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. *N Engl J Med.* 2005; 352: 1071-80.

17. Caldwell B, Aldington S, Weatherall M, et al. Risk of cardiovascular events and celecoxib: A systematic review and meta-analysis. *J R Soc Med.* 2006; 99: 132-40.

18. Crone M. [Pfizer gets additional fine for illegal marketing]. *Berlingske.* 16 de noviembre de 2004.

19. Göttsche PC. [COX-2 inhibitors and other nonsteroidal, anti-inflammatory drugs – what future?] *Ugeskr Læger.* 2006; 168: 1972-3.

20. DeAngelis CD, Thornton JP. Preserving confidentiality in the peer review process. *JAMA.* 2008; 299: 1956.

21. Dyer C. Pfizer asks journal for comments made by peer reviewers. *BMJ.* 2008; 336: 575.

22. Feeley J, Voris Bv. Pfizer destroyed arthritis drugs' files, investors claim. *Bloomberg.* 21 de noviembre de 2012.

23. Mamdani M, Juurlink DN, Kopp A, et al. Gastrointestinal bleeding after the introduction of COX 2 inhibitors: Ecological study. *BMJ.* 2004; 328: 1415-6.

24. FitzGerald GA, Patrono C. The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. *N Engl J Med.* 2001; 345: 433-42.

25. Abramson J. *Overdo\$ed America.* Nueva York: HarperCollins; 2004.

26. Blower AL, Brooks A, Fenn GC, et al. Emergency admissions for upper gastrointestinal disease and their relation to NSAID use. *Aliment Pharmacol Ther.* 1997; 11: 283-91.

27. Petersen M. *Our Daily Meds.* Nueva York: Sarah Crichton Books; 2008.

28. Gibson L. Drug company sues Spanish bulletin over fraud claim. *BMJ.* 2004; 328: 188.

29. Laporte J-R. Merck Sharpe and Dohme versus Laporte. *Lancet.* 2004; 364: 416.

30. Honig P. Merck Sharp and Dohme versus Laporte. *Lancet.* 2004; 363: 1079-80.

## CAPÍTULO 15

1. Gale EAM. Post-marketing studies of new insulins: Sales or science? *BMJ.* 2012; 344: e3974.

2. Harris G, Pear R. Drug maker's efforts to compete in lucrative insulin market are under scrutiny. *New York Times.* 28 de enero de 2006.

3. Yudkin JS. Post-marketing observational trials and catastrophic health expenditure. *BMJ.* 2012; 344: e3987.

4. Hawkes N. AstraZeneca must pay €52.5m fine for anticompetitive tactics, rules European court. *BMJ.* 2012; 345: e8396.

5. Edwards SJ, Lind T, Lundell L. Systematic review of proton pump inhibitors for the acute treatment of reflux oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2001; 15: 1729-36.

6. Relman AS, Angell M. America's other drug problem: How the drug industry distorts medicine and politics. *The New Republic.* 16 de diciembre de 2002. 27-41.

7. Grill M. *Kranke Geschäfte: Wie die Pharmaindustrie uns manipuliert.* Hamburgo: Rowohlt Verlag; 2007.

8. Tuffs A. Germany sees rise in post-marketing studies. *BMJ*. 2009; 339: b4199.
9. Hyde R. German doctors free to take cash from drug firms. *Lancet*. 2012; 380: 551.
10. Forgacs I, Loganayagam A. Overprescribing proton pump inhibitors. *BMJ*. 2008; 336: 2-3.
11. McKay AB. Overprescribing PPIs. *BMJ*. 2008; 336: 109.
12. Schwartz LM, Woloshin S. How the FDA forgot the evidence: The case of donepezil 23 mg. *BMJ*. 2012; 344: e1086.
13. Lenzer J. FDA is criticised for licensing high dose donepezil. *BMJ*. 2011; 342: d3270.
14. Goldacre B. *Bad Pharma*. Londres: Fourth Estate; 2012.

## CAPÍTULO 16

1. Strengthening the credibility of clinical research. *Lancet*. 2010; 375: 1225.
2. Nissen S. Slides presented at the FDA advisory meeting about rosiglitazone. 13 de julio de 2010.
3. Cohen D. Rosiglitazone: What went wrong? *BMJ*. 2010; 341: 530-4.
4. Harris G. Diabetes drug maker hid test data. *New York Times*. 13 de julio de 2010.
5. Gøtzsche PC. Why we need easy access to all data from all clinical trials and how to accomplish it. *Trials*. 2011; 12: 249.
6. Khan H, Thomas P. Drug giant AstraZeneca to pay \$520 million to settle fraud case. ABC News. 27 de abril de 2010.
7. Bass A. *Side Effects – a prosecutor, a whistleblower, and a bestselling antidepressant on trial*. Chapel Hill: Nation Books; 2008.
8. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med*. 2007; 356: 2457-71.
9. Nissen SE. Setting the RECORD straight. *JAMA*. 2010; 303: 1194-5.
10. Mitka M. Critics press FDA to act on evidence of rosiglitazone's cardiac safety issues. *JAMA*. 2010; 303: 2341-2.
11. Moynihan R. Rosiglitazone, marketing, and medical science. *BMJ*. 2010; 340: c1848.
12. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, et al. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes – an interim analysis. *N Engl J Med*. 2007; 357: 28-38.
13. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, et al. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): A multicentre, randomised, open-label trial. *Lancet*. 2009; 373: 2125-35.
14. Psaty BM, Prentice RL. Minimizing bias in randomized trials: The importance of blinding. *JAMA*. 2010; 304: 793-4.
15. Psaty BM, Furberg CD. The record on rosiglitazone and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2007; 357: 67-9.
16. Graham D, Gelperin K. More on advisory committee decision. *BMJ*. 2010; 341: 519.
17. Mello MM, Goodman SN, Faden RR. Ethical considerations in studying drug safety – the Institute of Medicine report. *N Engl J Med*. 2012; 367: 959-64.
18. Cohen D. FDA puts rosiglitazone post-marketing trial on hold. *BMJ*. 2010; 341: c4017.
19. Tanne JH. GSK is accused of trying to suppress editorial on rosiglitazone. *BMJ*. 2010; 340: c2654.

20. Slaoui M. The rise and fall of rosiglitazone: Reply. *Eur Heart J*. 2010; 31: 1282-4.
21. FDA Drug Safety Communication. *Avandia (Rosiglitazone) Labels now Contain Updated Information about Cardiovascular Risks and Use in Certain Patients*. 3 de marzo de 2011.
22. Wang AT, McCoy CP, Murad MH, et al. Association between industry affiliation and position on cardiovascular risk with rosiglitazone: Cross sectional systematic review. *BMJ*. 2010; 340: c1344.
23. Lehman R, Yudkin JS, Krumholz HM. Licensing drugs for diabetes. *BMJ*. 2010; 341: 513-4.
24. Solomon DH, Winkelmayer WC. Cardiovascular risk and the thiazolidinediones: Déjà vu all over again? *JAMA*. 2007; 298: 1216-8.
25. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events): A randomised controlled trial. *Lancet*. 2005; 366: 1279-89.
26. Charbonnel B, Dormandy J, Erdmann E, et al. The prospective pioglitazone clinical trial in macrovascular events (PROactive): Can pioglitazone reduce cardiovascular events in diabetes? Study design and baseline characteristics of 5238 patients. *Diabetes Care*. 2004; 27: 1647-53.
27. PROactive Study Executive Committee and Data and Safety Monitoring Committee. PROactive study. *Lancet*. 2006; 367: 982.
28. Gøtzsche PC, Hróbjartsson A, Johansen HK, et al. Constraints on publication rights in industry-initiated clinical trials. *JAMA*. 2006; 295: 1645-6.
29. Chan A-W, Hróbjartsson A, Haahr MT, et al. Empirical evidence for selective reporting of outcomes in randomized trials: Comparison of protocols to published articles. *JAMA*. 2004; 291: 2457-65.
30. Chan A-W, Hróbjartsson A, Jørgensen KJ, et al. Discrepancies in sample size calculations and data analyses reported in randomised trials: Comparison of publications with protocols. *BMJ*. 2008; 337: a2299.
31. Jack A. European drugs watchdog to step up scrutiny. *Financial Times*. 6 de marzo de 2012.
32. Hillaire-Buys D, Faillie JL, Montastruc JL. Pioglitazone and bladder cancer. *Lancet*. 2011; 378: 1543-4.
33. European Medicines Agency. *Assessment report, Pioglitazone ratio*. EMA/391408/2012. 24 de mayo de 2012.
34. Ray WA, Stein CM. Reform of drug regulation – beyond an independent drug-safety board. *N Engl J Med*. 2006; 354: 194-201.
35. Hillaire-Buys D, Faillie JL. Pioglitazone and bladder cancer. *BMJ*. 2012; 344: e3500.
36. FDA Drug Safety Communication. *Update to Ongoing Safety Review of Actos (pioglitazone) and Increased Risk of Bladder Cancer*. 6 de junio de 2011.
37. Kassirer JP. *On the Take: How medicine's complicity with big business can endanger your health*. Oxford: Oxford University Press; 2005.
38. Avorn J. *Powerful Medicines: The benefits, risks, and costs of prescription drugs*. Nueva York: Vintage Books; 2005.
39. Brody H. *Hooked: Ethics, the medical profession, and the pharmaceutical industry*. Lanham: Rowman & Littlefield; 2008.
40. Nissen SE, Wolski K, Topol EJ. Effect of muraglitazar on death and major adverse cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA*. 2005; 294: 2581-6.

41. Brophy JM. Selling safety – lessons from muraglitazar. *JAMA*. 2005; 294: 2633-5.
42. Abramson J. *Overdosed America*. Nueva York: HarperCollins; 2004.
43. Saenz A, Fernandez-Esteban I, Mataix A, et al. Metformin monotherapy for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005; 3: CD002966.
44. Metformin. Disponible en línea: <http://en.wikipedia.org/wiki/Metformin> (consultado el 12 de octubre de 2012).
45. Spranger J, Gundert-Remy U, Stammerschulte T. GLP-1-based therapies: The dilemma of uncertainty. *Gastroenterology*. 2011; 141: 20-3.
46. Elashoff M, Matveyenko AV, Gier B, et al. Pancreatitis, pancreatic, and thyroid cancer with glucagon-like peptide-1-based therapies. *Gastroenterology*. 2011; 141: 150-6.
47. Gøtzsche PC, Mæhlen J, Zahl PH. What is publication? *Lancet*. 2006; 368: 1854-6.
48. Public citizen to FDA: Pull diabetes drug Victoza from market immediately. *Public Citizen*. 19 de abril de 2012.
49. Lindeberg M. [Novo Nordisk has sent warnings about the cancer risk with its diabetes drug Victoza to US physicians]. *Berlingske*. 14 de junio de 2011.
50. US Food and Drug Administration. *FDA Approves New Treatment for Type 2 Diabetes*. 25 de enero de 2010.
51. Maxmen A. Debate on diabetes drugs gathers pace: Petition unveils unnerving reports on potential carcinogenicity of GLP-1 mimics. *Nature*. 30 de abril de 2012.

## CAPÍTULO 17

1. Bass A. *Side Effects – a prosecutor, a whistleblower, and a bestselling antidepressant on trial*. Chapel Hill: Algonquin Books; 2008.
2. Caplan PJ. *They Say You're Crazy: How the world's most powerful psychiatrists decide who's normal*. Jackson: Da Capo Press; 1995.
3. Angell M. 'The illusions of psychiatry': An exchange. *New York Rev Books*. 18 de agosto de 2011.
4. Moynihan R. Medicalization. A new deal on disease definition. *BMJ*. 2011; 342: d2548.
5. Harris G, Carey B, Roberts J. Psychiatrists, children and drug industry's role. *New York Times*. 10 de mayo de 2007.
6. Insel TR. Psychiatrists' relationships with pharmaceutical companies: Part of the problem or part of the solution? *JAMA*. 2010; 303: 1192-3.
7. Moynihan R. Is the relationship between pharma and medical education on the rocks? *BMJ*. 2008; 337: 484-5.
8. Watts G. More psychiatrists attack plans for DSM-5. *BMJ*. 2012; 344: e3357.
9. Moynihan R, Cassels A. *Selling Sickness: How the world's biggest pharmaceutical companies are turning us all into patients*. Nueva York: Nation Books; 2005.
10. Boseley S. Prozac, used by 40m people, does not work say scientists. *The Guardian*. 26 de febrero de 2008.
11. Brown J, O'Brien PMS, Marjoribanks J, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors for premenstrual syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009; 2: CD001396.
12. [Work environment and treatment modalities in Danish psychiatry]. Nordjyske Medier; 2007.
13. Total sales of medicinal products. Danish Medicines Agency. 2011.

14. IMS Health reports U.S. prescription sales grew 5.1 percent in 2009, to \$300.3 billion. Comunicado de prensa del IMS Health. 1 de abril de 2010.
15. Kessler RC, Demler O, Frank RG, et al. Prevalence and treatment of mental disorders, 1990 to 2003. *N Engl J Med.* 2005; 352: 2515-23.
16. Spence D. The psychiatric oligarchs who medicalise normality. *BMJ.* 2012; 344: e3135.
17. Gross J. Checklist for camp: Bug spray, sunscreen, pills. *New York Times.* 16 de julio de 2006.
18. Petersen M. *Our Daily Meds.* Nueva York: Sarah Crichton Books; 2008.
19. Schwarz A. Attention disorder or not, pills to help in school. *New York Times.* 9 de octubre de 2012.
20. GfK Denmark. [Focus group about treatment of ADHD in children and adolescents]. Carta. 23 de noviembre de 2011.
21. Whitaker R. *Anatomy of an Epidemic.* Nueva York: Broadway Paperbacks; 2010.
22. Morbidity and Mortality Weekly Report. Current depression among adults – United States, 2006 and 2008. *JAMA.* 2010; 304: 2233-5.
23. The Patient Health Questionnaire (PHQ-9). Disponible en línea: [www.agencyfordirector.wa.gov/Files/depressoverview.pdf](http://www.agencyfordirector.wa.gov/Files/depressoverview.pdf) (consultado el 20 de octubre de 2012).
24. Healy D. *Let them eat Prozac.* Nueva York: New York University Press; 2004.
25. Frances A. Antidepressant use has gone crazy: Bad news from the CDC. *Psychiatric Times.* 28 de octubre de 2011.
26. Friedman RA. Grief, depression, and the DSM-5. *N Engl J Med.* 2012; 366: 1855-7.
27. Nielsen M, Gøtzsche P. An analysis of psychotropic drug sales. Increasing sales of selective serotonin reuptake inhibitors are closely related to number of products. *Int J Risk Saf Med.* 2011; 23: 125-32.
28. Open letter to DSM-5. Solicitud en línea. Disponible en línea: [www.ipeti-tions.com/petition/dsm5/](http://www.ipeti-tions.com/petition/dsm5/).
29. Spence D. Bad medicine: Bipolar II disorder. *BMJ.* 2011; 342: d2767.
30. Martin A, Young C, Leckman JF, et al. Age effects on antidepressant-induced manic conversion. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2004; 158: 773-80.
31. Shea SE, Gordon K, Hawkins A, et al. Pathology in the Hundred Acre Wood: A neurodevelopmental perspective on A.A. Milne. *CMAJ.* 2000; 163: 1557-9.
32. The creation of the Prozac myth. *The Guardian.* 27 de febrero de 2008.
33. Spence D. Bad medicine: Adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *BMJ.* 2011; 343: d7244.
34. Aagaard L, Hansen EH. The occurrence of adverse drug reactions reported for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) medications in the pediatric population: A qualitative review of empirical studies. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2011; 7: 729-44.
35. More fraud from drug giant GlaxoSmithKline companies – court documents show. *Child Health Safety.* 1 de diciembre de 2010.
36. Rennie D. When evidence isn't: Trials, drug companies and the FDA. *J Law Policy.* Julio de 2007: 991-1012.
37. Nemeroff CB, Mayberg HS, Krahl SE, et al. VNS therapy in treatment-resistant depression: Clinical evidence and putative neurobiological mechanisms. *Neuropsychopharmacol.* 2006; 31: 1345-55.
38. Volpe M. Dr. Charles Nemeroff and Emory University's culture of corruption. *The Provocateur.* 10 de julio de 2009.

39. Nugent T. Profile in courage: A beleaguered whistle-blower physician fights for patients and jobs – and wins. *Opednews*. 1 de noviembre de 2012.
40. Keller MB, McCullough JP, Klein DN, et al. A comparison of nefazodone, the cognitive behavioral-analysis system of psychotherapy, and their combination for the treatment of chronic depression. *N Engl J Med*. 2000; 342: 1462-70.
41. Angell M. Is academic medicine for sale? *N Engl J Med*. 2000; 342: 1516-8.
42. Larson JC, Ensrud KE, Reed SD, et al. Efficacy of escitalopram for hot flashes in healthy menopausal women: A randomized controlled trial. *JAMA*. 2011; 305: 267-74.
43. Coupland C, Dhiman P, Morriss R, et al. Antidepressant use and risk of adverse outcomes in older people: Population based cohort study. *BMJ*. 2011; 343: d4551.
44. McHugh PR, Slavney PR. Mental illness – comprehensive evaluation or checklist? *N Engl J Med*. 2012; 366: 1853-5.
45. Kleinman A. Rebalancing academic psychiatry: why it needs to happen – and soon. *Br J Psych*. 2012; 201: 421-2.
46. Lacasse JR, Leo J. Serotonin and depression: A disconnect between the advertisements and the scientific literature. *PLoS Med*. 2005; 2: e392.
47. Goldacre B. *Bad Pharma*. Londres: Fourth Estate; 2012.
48. Castrén E. Is mood chemistry? *Nat Rev Neurosci*. 2005; 6: 241-6.
49. Andrews PW, Kornstein SG, Halberstadt LJ, et al. Blue again: Perturbational effects of antidepressants suggest monoaminergic homeostasis in major depression. *Front Psychol*. 2011; 2: 159.
50. Medawar C, Herxheimer A, Bell A, et al. Paroxetine, Panorama and user reporting of ADRs: Consumer intelligence matters in clinical practice and post-marketing drug surveillance. *Int J Risk Saf Med*. 2002; 15: 161-9.
51. Nielsen M, Hansen EH, Gøtzsche PC. What is the difference between dependence and withdrawal reactions? A comparison of benzodiazepines and selective serotonin re-uptake inhibitors. *Addiction*. 2012; 107: 900-8.
52. Medawar C, Herxheimer A. A comparison of adverse drug reaction reports from professionals and users, relating to risk of dependence and suicidal behaviour with paroxetine. *Int J Risk Saf Med*. 2003/2004; 16: 5-19.
53. El-Mallakh RS, Gao Y, Jeannie Roberts R. Tardive dysphoria: The role of long term antidepressant use in inducing chronic depression. *Med Hypotheses*. 2011; 76: 769-73.
54. Moore TJ, Glenmullen J, Furberg CD. Prescription drugs associated with reports of violence towards others. *PLoS One*. 2010; 5: e15337.
55. Healy D. Reply to D. Wilkinson – Loss of anxiety and increased aggression in a 15-year-old boy taking fluoxetine. *J Psychopharmacol*. 1999; 13: 421.
56. Orriols L, Delorme B, Gadegebeku B, et al. Prescription medicines and the risk of road traffic crashes: A French registry-based study. *PLoS Med*. 2010; 7: e1000366.
57. *FDA Approved Labeling Text for NDA 21-875/NUVIGIL™ (armodafinil) Tablets*. 15 de junio de 2007.
58. Thombs BD, Arthurs E, El-Baalbaki G, et al. Risk of bias from inclusion of patients who already have diagnosis of or are undergoing treatment for depression in diagnostic accuracy studies of screening tools for depression: Systematic review. *BMJ*. 2011; 343: d4825.
59. Gilbody S, House A, Sheldon T. Screening and case finding instruments for depression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005; 4: CD002792.
60. Lundh A. [Is there evidence for screening for depression]? *Ugeskr Læger*. 2008; 170: 1479.

61. Brody H. *Hooked: Ethics, the medical profession, and the pharmaceutical industry*. Lanham: Rowman & Littlefield; 2008.
62. Medawar C, Hardon A. *Medicines out of Control? Antidepressants and the conspiracy of goodwill*. Países Bajos: Aksant Academic Publishers; 2004.
63. van Marwijk H, Allick G, Wegman F, et al. Alprazolam for depression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 7: CD007139.
64. Montejo A, Llorca G, Izquierdo J, et al. Incidence of sexual dysfunction associated with antidepressant agents: A prospective multicenter study of 1022 outpatients. Spanish Working Group for the study of psychotropic-related sexual dysfunction. *J Clin Psychiatry*. 2001; 62(Suppl. 3): 10-21.
65. Pirraglia PA, Stafford RS, Singer DE. Trends in prescribing of selective serotonin reuptake inhibitors and other newer antidepressant agents in adult primary care. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2003; 5: 153-7.
66. Brownlee S. *Overtreated: Why too much medicine is making us sicker and poorer*. Nueva York: Bloomsbury; 2007.
67. Boseley S. They said it was safe. *The Guardian*. 30 de octubre de 1999.
68. Healy D. *Pharmageddon*. Berkeley: University of California Press; 2012.
69. Internal Eli Lilly memo. Bad Homburg. 25 de mayo de 1984.
70. Virapen J. *Side Effects: Death*. College Station: Virtualbookworm.com Publishing; 2010.
71. Pringle E. Eli Lilly hides data: Zyprexa, Evista, Prozac risk. *Conspiracy Planet*. Disponible en línea: [www.conspiracyplanet.com/channel.cfm?channelid=55&contentid=4181&page=2](http://www.conspiracyplanet.com/channel.cfm?channelid=55&contentid=4181&page=2) (consultado el 28 de junio de 2012).
72. Teicher MH, Glod C, Cole JO. Emergence of intense suicidal preoccupation during fluoxetine treatment. *Am J Psychiatry*. 1990; 147: 207-10.
73. Lenzer J. FDA to review 'missing' drug company documents. *BMJ*. 2005; 330: 7.
74. Bouchy C. Internal Eli Lilly memo. 13 de noviembre de 1990.
75. Rosenbaum JF, Fava M, Hoog SL, et al. Selective serotonin reuptake inhibitor discontinuation syndrome: A randomized clinical trial. *Biol Psychiatry*. 1998; 44: 77-87.
76. Barbui C, Cipriani A, Brambilla P, et al. 'Wish bias' in antidepressant drug trials? *J Clin Psychopharmacol*. 2004; 24: 126-30.
77. European Medicines Agency (1999/2000). EMEA/CPMP/2775/99.
78. Lenzer J. Drug secrets: What the FDA isn't telling. *Slate*. 27 de septiembre de 2005.
79. Lenzer J. Secret US report surfaces on antidepressants in children. *BMJ*. 2004; 329: 307.
80. Jurand SH. Lawsuits over antidepressants claim the drug is worse than the disease. American Association for Justice. 1 de marzo de 2003. Disponible en línea: [www.thefreelibrary.com/\\_/print/PrintArticle.aspx?id=99601757](http://www.thefreelibrary.com/_/print/PrintArticle.aspx?id=99601757) (consultado el 23 de diciembre de 2012).
81. Barbui C, Furukawa TA, Cipriani A. Effectiveness of paroxetine in the treatment of acute major depression in adults: A systematic re-examination of published and unpublished data from randomized trials. *CMAJ*. 2008; 178: 296-305.
82. Serna MC, Cruz I, Real J, et al. Duration and adherence of antidepressant treatment (2003 to 2007) based on prescription database. *Eur Psychiatry*. 2010; 25: 206-13.
83. Ioannidis JPA. Ranking antidepressants. *Lancet*. 2009; 373: 1759-60.
84. Laughren TP. Overview for December 13 Meeting of Psychopharmacologic Drugs Advisory Committee (PDAC). 16 de noviembre de 2006. Disponible en línea:

www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/briefing/2006-4272b1-01-FDA.pdf (consultado el 22 de octubre de 2012).

85. Fournier JC, DeRubeis RJ, Hollon SD, et al. Antidepressant drug effects and depression severity. A patient-level meta-analysis. *JAMA*. 2010; 303: 47-53.

86. DeRubeis, Fournier JC. Depression severity and effect of antidepressant medications. *JAMA*. 2010; 303: 1599.

87. Johnson LA. Pfizer disputes claim against antidepressant. *USA Today*. 31 de enero de 2013.

88. Babyak M, Blumenthal JA, Herman S, et al. Exercise treatment for major depression: Maintenance of therapeutic benefit at 10 months. *Psychosom Med*. Septiembre-octubre de 2000; 62: 633-8.

89. Rimer J, Dwan K, Lawlor DA, et al. Exercise for depression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 7: CD004366.

90. Haug TT, Blomhoff S, Hellstrøm K, et al. Exposure therapy and sertraline in social phobia: 1-year follow-up of a randomised controlled trial. *Br J Psychiatry*. 2003; 182: 312-8.

91. GlaxoSmithKline. Wikipedia; 20 de junio de 2012. Disponible en línea: <http://en.wikipedia.org/wiki/GlaxoSmithKline> (consultado el 20 de junio de 2012).

92. Herxheimer A. Turbulence in UK medicines regulation: A stink about SSRI antidepressants that isn't going away. Capítulo 10. En: Glavanis K, O'Donovan O, editors. *Power, Politics and Pharmaceuticals: Drug regulation in Ireland in the global context*. Cork University Press, 2008.

93. Grassley CE. Paxil. Speech at the US Senate. 11 de junio de 2008.

94. Riddle MA, King RA, Hardin MT, et al. Behavioral side effects of fluoxetine in children and adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 1990/1991; 1: 193-8.

95. Brynner R, Stephens T. *Dark Remedy: The impact of thalidomide and its revival as a vital medicine*. Nueva York: Perseus Publishing; 2001.

96. Hansen EH, Gyldmark M. [Psychotropic drug use. Distribution and development]. København: Sundhedsstyrelsen; 1990.

97. Glass J, Lancôt KL, Herrmann N, et al. Sedative hypnotics in older people with insomnia: meta-analysis of risks and benefits. *BMJ*. 2005; 331: 1169-73.

98. de Gage SB, Bégaud B, Bazin F, et al. Benzodiazepine use and risk of dementia: prospective population based study. *BMJ*. 2012; 345: e6231.

99. Nielsen M. *Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRI) – sales, withdrawal reactions and how drug regulators reacted to this with benzodiazepines as comparator* [tesis doctoral]. Copenhage: University of Copenhagen 2013.

100. Fava GA, Bernardi M, Tomba E, et al. Effects of gradual discontinuation of selective serotonin reuptake inhibitors in panic disorder with agoraphobia. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2007; 10: 835-8.

101. Medawar C. The antidepressant web – marketing depression and making medicines work. *Int J Risk Saf Med*. 1997; 10: 75-126.

102. Montgomery SA, Dunbar G. Paroxetine is better than placebo in relapse prevention and the prophylaxis of recurrent depression. *Int Clin Psychopharmacol*. 1993 Fall; 8: 189-95.

103. Geddes JR, Carney SM, Davies C, et al. Relapse prevention with antidepressant drug treatment in depressive disorders: A systematic review. *Lancet*. 2003; 361: 653-61.

104. House of Commons Health Committee. *The Influence of the Pharmaceutical Industry. Fourth Report of Session 2004-05*. Disponible en línea: [www.publications.parliament.uk/pa/cm200405/cmselect/cmhealth/42/42.pdf](http://www.publications.parliament.uk/pa/cm200405/cmselect/cmhealth/42/42.pdf) Abril de 2005 (consultado el 26 de abril de 2005).

## CAPÍTULO 18

1. Keller MB, Ryan ND, Strober M, et al. Efficacy of paroxetine in the treatment of adolescent major depression: A randomized, controlled trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2001; 40: 762-72.
2. Bass A. *Side Effects – a prosecutor, a whistleblower, and a bestselling antidepressant on trial*. Chapel Hill: Algonquin Books; 2008.
3. Jureidini JN, McHenry LB, Mansfield PR. Clinical trials and drug promotion: Selective reporting of study 329. *Int J Risk Safety Med*. 2008; 20: 73-81.
4. Jureidini JN, McHenry LB. Conflicted medical journals and the failure of trust. *Accountability in Research*. 2001; 18: 45-54.
5. More fraud from drug giant GlaxoSmithKline companies – court documents show. *Child Health Safety*. 1 de diciembre de 2010.
6. Moynihan R, Cassels A. *Selling Sickness: How the world's biggest pharmaceutical companies are turning us all into patients*. Nueva York: Nation Books; 2005.
7. Boyce J. Disclosure of clinical trial data: Why exemption 4 of the freedom of information act should be restored. *Duke Law & Technology Review*. 2005; 3.
8. Jurand SH. *Lawsuits over Antidepressants Claim the Drug is worse than the Disease*. American Association for Justice. 1 de marzo de 2003. Disponible en línea: [www.thefreelibrary.com/\\_/print/PrintArticle.aspx?id=99601757](http://www.thefreelibrary.com/_/print/PrintArticle.aspx?id=99601757) (consultado el 23 de octubre de 2012).
9. Healy D. *Pharmageddon*. Berkeley: University of California Press; 2012.
10. Brownlee S. *Overtreated: Why too much medicine is making us sicker and poorer*. Nueva York: Bloomsbury; 2007.
11. Kingston A. A national embarrassment. *Maclean's Magazine*. 17 de octubre de 2012.
12. The creation of the Prozac myth. *The Guardian*. 27 de febrero de 2008.
13. Healy D. *Let them eat Prozac*. Nueva York: New York University Press; 2004.
14. Furukawa TA. All clinical trials must be reported in detail and made publicly available. *Lancet*. 2004; 329: 626.
15. Harris G. Merck says it will post the results of all drug trials. *New York Times*. 6 de septiembre de 2004.
16. Lenzer J. Secret US report surfaces on antidepressants in children. *BMJ*. 2004; 329: 307.
17. Lenzer J. Crisis deepens at the US Food and Drug Administration. *BMJ*. 2004; 329: 1308.
18. Giles J. Did GSK trial data mask Paxil suicide risk? *New Scientist*. 8 de febrero de 2008.
19. Healy D. SSRIs and deliberate self-harm. *Br J Psychiatry*. 2002; 180: 547.
20. Khan A, Warner HA, Brown WA. Symptom reduction and suicide risk in patients treated with placebo in antidepressant clinical trials: An analysis of the Food and Drug Administration database. *Arch Gen Psychiatry*. 2000; 57: 311-7.
21. Power N, Lloyd K. Response from Pfizer. *Br J Psychiatry*. 2002; 180: 547-8.
22. Rockhold F, Metz A, Traber P. Response from GlaxoSmithKline. *Br J Psychiatry*. 2002; 180: 548.
23. Healy D. Did regulators fail over selective serotonin reuptake inhibitors? *BMJ*. 2006; 333: 92-5.
24. Healy D, Cattell D. Interface between authorship, industry and science in the domain of therapeutics. *Br J Psychiatry*. 2003; 183: 22-7.
25. Lenzer J. FDA to review 'missing' drug company documents. *BMJ*. 2005; 330: 7.

26. Bosely S. Scandal of scientists who take money for papers ghostwritten by drug companies. *The Guardian*. 7 de febrero de 2002.
27. Whittington CJ, Kendall T, Fonagy P, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors in childhood depression: Systematic review of published versus unpublished data. *Lancet*. 2004; 363: 1341-5.
28. *Seroxat/Paxil Adolescent Depression. Position piece on the phase III clinical studies*. Documento de GlaxoSmithKline, octubre de 1998.
29. Laughren TP. *Overview for December 13 Meeting of Psychopharmacologic Drugs Advisory Committee (PDAC)*. 16 de noviembre de 2006. Disponible en línea: [www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/briefing/2006-4272b1-01-FDA.pdf](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/briefing/2006-4272b1-01-FDA.pdf) (consultado el 22 de octubre de 2012).
30. Memorando interno de Eli Lilly. Bad Homburg. 25 de mayo de 1984.
31. Memorando interno de Eli Lilly. *Suicide Report for BGA*. Bad Homburg. 3 de agosto de 1990.
32. Montgomery SA, Dunner DL, Dunbar GC. Reduction of suicidal thoughts with paroxetine in comparison with reference antidepressants and placebo. *Eur Neuropsychopharmacol*. 1995; 5: 5-13.
33. GlaxoSmithKline. *Briefing Document. Paroxetine adult suicidality analysis: Major depressive disorder and non-major depressive disorder*. 5 de abril de 2006.
34. Gunnell D, Saperia J, Ashby D. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and suicide in adults: Meta-analysis of drug company data from placebo controlled, randomised controlled trials submitted to the MHRA's safety review. *BMJ*. 2005; 330: 385.
35. Healy DT. Risk of suicide. *BMJ*. 18 de febrero de 2005. Disponible en línea: [www.bmj.com/content/330/7488/385?tab=responses](http://www.bmj.com/content/330/7488/385?tab=responses) (consultado el 18 de diciembre de 2012).
36. Fergusson D, Doucette S, Glass KC, et al. Association between suicide attempts and selective serotonin reuptake inhibitors: Systematic review of randomised controlled trials. *BMJ*. 2005; 330: 396.
37. Menzies KB. *2006 PDAC Regarding the Results of FDA's Ongoing Meta-Analysis of Suicidality Data from Adult Antidepressant Trials*. FDA. 1 de diciembre de 2006.
38. Schelin EM. [Healthy skepticism is the best medicine]. *Ugeskr Læger*. 2010; 172: 3361.
39. Lexchin J, Light DW. Commercial influence and the content of medical journals. *BMJ*. 2006; 332: 1444-7.
40. Gorman JM, Korotzer A, Su G. Efficacy comparison of escitalopram and citalopram in the treatment of major depressive disorder: Pooled analysis of placebo-controlled trials. *CNS Spectr*. 2002; 7(4 Suppl. 1): 40-4.
41. Escitalopram (Lexapro) for depression. *Medical Letter*. 2002; 44: 83-4.
42. Melander H, Ahlqvist-Rastad J, Meijer G, et al. Evidence based medicine – selective reporting from studies sponsored by pharmaceutical industry: Review of studies in new drug applications. *BMJ*. 2003; 326: 1171-3.
43. Carlsen LT. [A difficult balance]. *Tænk + Test*. 2003; 32: 30-3.
44. Lindberg M. [Interesting regard for exports]. *Dagens Medicin*. 29 de noviembre de 2002.
45. [The Danish Drug Agency gives Lundbeck hindwind]. *Politiken*. 13 de septiembre de 2004.
46. [Treatment with antidepressants]. Danish Institute for Rational Drug Therapy. 10 de septiembre de 2004.
47. Dyer O. Lundbeck broke advertising rules. *BMJ*. 2003; 326: 1004.

48. Cipriani A, Santilli C, Furukawa TA, et al. Escitalopram versus other antidepressive agents for depression. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009; 2: CD006532.
49. Turner EH, Matthews AM, Linardatos E, et al. Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy. *N Engl J Med.* 2008; 358: 252-60.
50. Gartlehner G, Hansen RA, Morgan LC, et al. Comparative benefits and harms of second-generation antidepressants for treating major depressive disorder: An updated meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2011; 155: 772-85.
51. Dyer O. Lundbeck broke advertising rules. *BMJ.* 2003; 326: 1004.
52. Masculine. Disponible en línea: [www.sprunk-jansen.com/da](http://www.sprunk-jansen.com/da) (consultado el 28 de diciembre de 2012).
53. Svansø VL. [Lundbeck needs to fight for the company's image]. *Berlingske.* 14 de mayo de 2011.
54. Petersen M. *Our Daily Meds.* Nueva York: Sarah Crichton Books; 2008.
55. US Department of Justice. *Drug Maker Forest Pleads Guilty; to pay more than \$313 million to resolve criminal charges and False Claims Act allegations.* 15 de septiembre de 2010.
56. Hyltoft V. [Lundbeck partner in settlement about suicides]. *Berlingske.* 8 de febrero de 2011.
57. Meier B, Carey B. Drug maker is accused of fraud. *New York Times.* 25 de febrero de 2009.
58. Edwards J. Suit vs. Forest Labs names execs linked to alleged lies about Lexapro, Celexa. *CBS News, Moneywatch.* 26 de febrero de 2009.
59. Meier B. A medical journal quandary: How to report on drug trials. *New York Times.* 21 de junio de 2004.
60. Harris G. Document details plan to promote costly drug. *New York Times.* 1 de septiembre de 2009.
61. US Senate, Committee on Finance. Letter about Lexapro documents. 12 de agosto de 2009. Disponible en línea: [www.nytimes.com/packages/pdf/politics/20090831MEDIACARE/20090831\\_MEDIACARE.pdf](http://www.nytimes.com/packages/pdf/politics/20090831MEDIACARE/20090831_MEDIACARE.pdf) (consultado en 2011).
62. Olfson M, Blanco C, Liu SM, et al. National trends in the office-based treatment of children, adolescents, and adults with antipsychotics. *Arch Gen Psychiatry.* 6 de agosto de 2012. 1-10.
63. Tyrer P, Kendall T. The spurious advance of antipsychotic drug therapy. *Lancet.* 2009; 373: 4-5.
64. Rosenheck RA. Pharmacotherapy of first-episode schizophrenia. *Lancet.* 2008; 371: 1048-9.
65. Kahn RS, Fleischhacker WW, Boter H, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: An open randomized clinical trial. *Lancet.* 2008; 371: 1085-97.
66. Stark J. McGorry aborts teen drug trial. *Sydney Morning Herald.* 21 de agosto de 2011.
67. Leucht S, Corves C, Arbter D, et al. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: A meta-analysis. *Lancet.* 2009; 373: 31-41.
68. Safer DJ. Design and reporting modifications in industry-sponsored comparative psychopharmacology trials. *J Nerv Ment Dis.* 2002; 190: 583-92.
69. Thornley B, Adams C. Content and quality of 2000 controlled trials in schizophrenia over 50 years. *BMJ.* 1998; 317: 1181-4.
70. Pfizer memorandum. 26 de abril de 1989.
71. Duggan L, Fenton M, Rathbone J, et al. Olanzapine for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005; 2: CD001359.
72. Lenzer J. Drug company tries to suppress internal memos. *BMJ.* 2007; 334: 59.

73. Geddes J, Freemantle N, Harrison P, et al. Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: Systematic overview and meta-regression analysis. *BMJ*. 2000; 321: 1371-6.
74. Larsen N-E. [New medicine has considerable adverse effects]. *Dagens Medicin*. 27 de septiembre de 2001.
75. Reuters. *The Largest Pharma Fraud Whistleblower Case in U.S. history totaling \$1.4 billion*. 15 de enero de 2009.
76. Berenson A. Eli Lilly said to play down risk of top pill. *New York Times*. 17 de diciembre de 2006.
77. Spielmans GI, Parry PI. From evidence-based medicine to marketing-based medicine: evidence from internal industry documents. *Bioethical Inquiry*. 2010. DOI 10.1007/s11673-010-9208-8.
78. Dyer O. Lilly investigated in US over the marketing of olanzapine. *BMJ*. 2007; 334: 171.
79. Schneider LS, Dagerman KS, Insel P. Risk of death with atypical antipsychotic drug treatment for dementia: Meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *JAMA*. 2005; 294: 1934-43.
80. McGauran N, Wieseler B, Kreis J, et al. Reporting bias in medical research – a narrative review. *Trials*. 2010; 11: 37.

## CAPÍTULO 19

1. Adams S. *Roche versus Adams*. Londres: J. Cape; 1984.
2. Kesselheim AS, Studdert DM, Mello MM. Whistle-blowers' experiences in fraud litigation against pharmaceutical companies. *N Engl J Med*. 2010; 362: 1832-9.
3. Rost P. *The Whistleblower: Confessions of a healthcare hitman*. Nueva York: Soft Skull Press; 2006.
4. Mundy A. *Dispensing with the Truth*. Nueva York: St. Martin's Press; 2001.
5. Drug Industry Document Archive. University of California, San Francisco. Disponible en línea: <http://dida.library.ucsf.edu/search?query=argumentative> (consultado el 21 de septiembre de 2012).
6. Day M. Don't blame it all on the bogey. *BMJ*. 2007; 334: 1250-1.
7. Shuchman M. Drug company threatens legal action over Canadian guidelines. *BMJ*. 1999; 319: 1388.
8. Tougaard H, Hundevadt K. [The golden promises of the gynaecologists]. *Jyllandsposten*. 18 de enero de 2004.
9. Villesen K. [The drug companies earn fortunes while raising doubt]. *Information*. 9 de diciembre de 2011.
10. Glaxo 'downplayed' warning on heart-attack risk from AIDS drug. *The Independent*. 12 de mayo de 2008.
11. Brix SM. [Researcher receives death threats]. *Universitetsavisen*. 2008; 14: 5.
12. Perner A, Haase N, Guttormsen AB, et al. Hydroxyethyl Starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. *N Engl J Med*. 2012; 367: 124-34.
13. Klawitter U, Stief M. Demand for correction of article entitled 'Hydroxyethyl Starch 130/0.4 versus Ringer's Acetate in Severe Sepsis' (published online on June 27, 2012). Carta del 9 de julio de 2012.
14. Corrections. *N Engl J Med*. 2012; 367: 481.
15. Kupferschmidt K. Squabble Over NEJM paper puts spotlight on antishock drug. *ScienceInsider*. 2 de agosto de 2012.

16. Braithwaite J. *Corporate Crime in the Pharmaceutical Industry*. Londres: Routledge & Kegan Paul; 1984.
17. Brynner R, Stephens T. *Dark Remedy: The impact of thalidomide and its revival as a vital medicine*. Nueva York: Perseus Publishing; 2001.
18. Kassirer JP. *On the Take: how medicine's complicity with big business can endanger your health*. Oxford: Oxford University Press; 2005.
19. Fries JF. Letter to Raymond Gilmartin re: Physician intimidation. 9 de enero de 2001. Merck. Bates No MRK-ABH0002204 to MRK-ABH0002207. Disponible en línea: [www.vioxxdocuments.com/Documents/Krumholz\\_Vioxx/Fries2001.pdf](http://www.vioxxdocuments.com/Documents/Krumholz_Vioxx/Fries2001.pdf) (consultado el 10 de octubre de 2007).
20. Wood S. Eric Topol loses provost/chief academic officer titles at Cleveland Clinic and Lerner College. *Heartwire*. 12 de diciembre de 2005.
21. Rout M. Vioxx maker Merck and Co drew up doctor hit list. *The Australian*. 1 de abril de 2009.
22. Blowing the whistle on the FDA: An interview with David Graham. *Multinational Monitor*. 2004; 25(12).
23. Lenzer J. Crisis deepens at the US Food and Drug Administration. *BMJ*. 2004; 329: 1308.
24. Graham DJ, Campen D, Hui R, et al. Risk of acute myocardial infarction and sudden cardiac death in patients treated with cyclo-oxygenase 2 selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs: Nested case-control study. *Lancet*. 2005; 365: 475-81.
25. Lenzer J. Public interest group accuses FDA of trying to discredit whistleblower. *BMJ*. 2004; 329: 1255.
26. Lenzer J. US government agency to investigate FDA over rofecoxib. *BMJ*. 2004; 329: 935.
27. Lenzer J. FDA bars own expert from evaluating risks of painkillers. *BMJ*. 2004; 329: 1203.
28. Lenzer J. Pfizer criticised over delay in admitting drug's problems. *BMJ*. 2004; 329: 935.
29. Horton R. Vioxx, the implosion of Merck, and aftershocks at the FDA. *Lancet*. 2004; 364: 1995-6.
30. Eaton L. Editor claims drug companies have a 'parasitic' relationship with journals. *BMJ*. 2005; 330; 9.
31. Andersen NV, Drachmann H. [Pharmaceutical giant blacklisted]. *Politiken*. 25 de marzo de 2004.
32. [Verdict in the Press Council in case 2004-6-45]. *Pressenævnet*. 18 de agosto de 2004.
33. Grill M. *Kranke Geschäfte: Wie die Pharmaindustrie uns manipuliert*. Hamburgo: Rowohlt Verlag; 2007.
34. Mello MM, Clarridge BR, Studdert DM. Academic medical centers' standards for clinical-trial agreements with industry. *N Engl J Med*. 2005; 352: 2202-10.
35. Williams HC. Evening primrose oil for atopic dermatitis. *BMJ*. 2003; 327: 1358-9.
36. Brody H. *Hooked: Ethics, the medical profession, and the pharmaceutical industry*. Lanham: Rowman & Littlefield; 2008.
37. Boseley S. Bitter pill. *The Guardian*. 7 de mayo de 2001.
38. Schafer A. Biomedical conflicts of interest: A defence of the sequestration thesis – learning from the cases of Nancy Olivieri and David Healy. *J Med Ethics*. 2004; 30: 8-24.

39. Healy D. *Let them eat Prozac*. Nueva York: New York University Press; 2004.
40. Healy D. Medical partisans? Why doctors need conflicting interests. *Aust N Z J Psychiatry*. 2012; 46: 704-7.
41. Baylis F. The Olivieri debacle: Where were the heroes of bioethics? *J Med Ethics*. 2004; 30: 44-9.
42. Dyer C. Aubrey Blumsohn, academic who took on industry. *BMJ*. 2010; 340: 22-3.
43. Revill J. Doctor accuses drug giant of 'unethical' secrecy. *Observer*. 4 de diciembre de 2005.
44. Revill J. How the drugs giant and a lone academic went to war. *Observer*. 4 de diciembre de 2005.
45. Dyer C. Professor to face GMC over his claim to have seen full trial data. *BMJ*. 2009; 339: 774-5.
46. Gornall J. A very public break-up. *BMJ*. 2010; 340: 180-3.
47. Wilmshurst P. The effects of the libel laws on science – a personal experience. *Radical Statistics*. 2011: 104. 13-23.
48. Wikipedia. Simon Singh. Disponible en línea: [http://en.wikipedia.org/wiki/Simon\\_Singh](http://en.wikipedia.org/wiki/Simon_Singh) (consultado el 17 de junio de 2010).
49. Singh S. This is goodbye. *The Guardian*. 12 de marzo de 2010.
50. Dyer C. Charity sets up fund to defend researcher being sued for libel. *BMJ*. 2008; 337: 1313.
51. Tanne JH. FDA places 'black box' warning on antidiabetes drugs. *BMJ*. 2007; 334: 1237.
52. Burton B. Diabetes expert accuses drug company of 'intimidation'. *BMJ*. 2007; 335: 1113.
53. Cohen D. Drug study secrecy puts lives at risk. *Index on Censorship*. 29 de noviembre de 2011.
54. DeAngelis CD, Fontanarosa PB. Ensuring integrity in industry-sponsored research. *JAMA*. 2010; 303: 1196-8.
55. Lenzer J, Brownlee S. Reckless medicine. *Discover*. 2010; 11: 64-76.
56. Gøtzsche PC, Hróbjartsson A, Johansen HK, et al. Constraints on publication rights in industry-initiated clinical trials. *JAMA*. 2006; 295: 1645-6.
57. Gøtzsche PC, Hróbjartsson A, Johansen HK, et al. [Constraints on publication rights in industry-initiated clinical trials: Secondary publication]. *Ugeskr Læger*. 2006; 168: 2467-9.
58. Gornall J. Research transparency: Industry attack on academics. *BMJ*. 2009; 338: 626-8.

## CAPÍTULO 20

1. Angell M. *The Truth about the Drug Companies: How they deceive us and what to do about it*. Nueva York: Random House; 2004.
2. Federal Trade Commission. *Generic Drug Entry Prior to Patent Expiration: An FTC study*. Julio de 2002: Disponible en línea: [www.ftc.gov/os/2002/07/generic-drugstudy.pdf](http://www.ftc.gov/os/2002/07/generic-drugstudy.pdf) (consultado el 1 de noviembre de 2007).
3. Relman AS, Angell M. America's other drug problem: How the drug industry distorts medicine and politics. *The New Republic*. 16 de diciembre de 2002. 27-41.
4. Braithwaite J. *Corporate Crime in the Pharmaceutical Industry*. Londres: Routledge & Kegan Paul; 1984.
5. Adams S. *Roche versus Adams*. Londres: J. Cape; 1984.

6. Clinard MB, Yeager PC. *Corporate Crime*. New Brunswick: Transaction Publishers; 2006.
7. Goozner M. *The \$800 Million Pill: The truth behind the cost of new drugs*. Berkeley: University of California Press; 2005.
8. Nelson R. Debate over ritonavir price increase gains momentum. *Lancet*. 2004; 363: 1369.
9. Brody H. *Hooked: Ethics, the medical profession, and the pharmaceutical industry*. Lanham: Rowman & Littlefield; 2008.
10. Hemmingsen MA. [Antidepressant medicine increases by 1200 percent in three months]. *Dagens Medicin*. 17 de septiembre de 2010.
11. Andersen L. [Drug prices will be trenched]. *Jyllandsposten*. 30 de marzo de 2007.
12. Dilling S. [Price for cholesterol lowering drug explodes]. *Politiken*. 28 de marzo de 2007.
13. Svansø VL. [Lundbeck purchase costs a court case]. *Berlingske*. 21 de febrero de 2009.
14. Drug company granted monopoly – price of drug increases 15000%. *Pioneer Press*. 14 de marzo de 2011.
15. Messori A, Cicchetti A, Patregani L. Relating price determination to disease prevalence. *BMJ*. 2010; 341: 417-8.
16. Cuatrecasas P. Drug discovery in jeopardy. *J Clin Invest*. 2006; 116: 2837-42.
17. The other drug war. Interview with Marcia Angell. Disponible en línea: [www.pbs.org/wgbh/pages/frontline/shows/other/interviews/angell.html](http://www.pbs.org/wgbh/pages/frontline/shows/other/interviews/angell.html) (consultado el 4 de noviembre de 2005).
18. Steenberger A, Larsen K, Bundgaard B. [The minister of health wishes to discuss prioritisation with the regions]. *Ugeskr Læger*. 2011; 173: 472.
19. Svansø VL, Hyltoft V. [The regions at war with the drug industry]. *Berlingske*. 3 de febrero de 2011.
20. Quotations. *Ugeskr Læger*. 2010; 172: 1568.
21. Svansø VL, Hyltoft V. [The regions at war with the drug industry]. *Berlingske*. 3 de febrero de 2011.
22. Cumming J, Mays N, Daubé J. How New Zealand has contained expenditure on drugs. *BMJ*. 2010; 340: 1224-7.
23. Mintzberg H. Patent nonsense: Evidence tells of an industry out of social control. *CMAJ*. 2006; 175: 374.
24. Stevens AJ, Jensen JJ, Wyller K, et al. The role of public-sector research in the discovery of drugs and vaccines. *N Engl J Med*. 2011; 364: 535-41.
25. Light DW, Lexchin JR. Pharmaceutical research and development: What do we get for all that money? *BMJ*. 2012; 344: e4348.
26. The Association of the British Pharmaceutical Industry. *Guidance on Collaboration between Healthcare Professionals and the Pharmaceutical Industry*. 29 de marzo de 2012. Disponible en línea: [www.abpi.org.uk/our-work/library/guidelines/Pages/collaboration-guidance.aspx](http://www.abpi.org.uk/our-work/library/guidelines/Pages/collaboration-guidance.aspx) (consultado el 27 de diciembre de 2012).
27. Braillon A, Bewley S, Herxheimer A, et al. Marketing versus evidence-based medicine. *Lancet*. 2012; 380: 340.
28. Goldacre B. *Bad Pharma*. Londres: Fourth Estate; 2012.
29. Beran D, Capewell S, de Courten M, et al. The International Diabetes Federation: Losing its credibility by partnering with Nestlé? *Lancet*. 2012; 380: 805.
30. Association of the Danish Drug Industry. [Revised collaborative agreement between the Medical Association and the Association of the Danish Drug Industry about clinical trials and non-intervention studies]. 1 de junio de 2010.

31. Abramson J. *Overdo\$ed America: The broken promise of American medicine*. Nueva York: Harper Collins; 2004.

32. Huskisson EC, Woolf DL, Balme HW, et al. Four new anti-inflammatory drugs: Responses and variations. *Br Med J*. 1976; 1: 1048-9.

## CAPÍTULO 21

1. Angell M. *The Truth about the Drug Companies: How they deceive us and what to do about it*. Nueva York: Random House; 2004.

2. Moynihan R, Cassels A. *Selling Sickness: How the world's biggest pharmaceutical companies are turning us all into patients*. Nueva York: Nation Books; 2005.

3. Weingart SN, Wilson RM, Gibberd RW, et al. Epidemiology of medical error. *BMJ*. 2000; 320: 774-7.

4. Starfield B. Is US health really the best in the world? *JAMA*. 2000; 284: 483-5.

5. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: A meta-analysis of prospective studies. *JAMA*. 1998; 279: 1200-5.

6. Ebbesen J, Buajordet I, Erikssen J, et al. Drug-related deaths in a department of internal medicine. *Arch Intern Med*. 2001; 161: 2317-23.

7. Archibald K, Coleman R, Foster C. Open letter to UK Prime Minister David Cameron and Health Secretary Andrew Lansley on safety of medicines. *Lancet*. 2011; 377: 1915.

8. Centers for Disease Control and Prevention. Leading Causes of Death. Disponible en línea: [www.cdc.gov/nchs/fastats/lcod.htm](http://www.cdc.gov/nchs/fastats/lcod.htm) (consultado el 5 de febrero de 2013).

9. Lenzer J. Anticoagulants cause the most serious adverse events, finds US analysis. *BMJ*. 2012; 344: e3989.

10. Centers for Disease Control and Prevention. Tobacco-related Mortality. Disponible en línea: [www.cdc.gov/tobacco/data\\_statistics/fact\\_sheets/health\\_effects/tobacco\\_related\\_mortality/](http://www.cdc.gov/tobacco/data_statistics/fact_sheets/health_effects/tobacco_related_mortality/) (consultado el 2 de febrero de 2013).

11. Iyer S, Naganathan V, McLachlan AJ, et al. Medication withdrawal trials in people aged 65 years and older: A systematic review. *Drugs Aging*. 2008; 25: 1021-31.

12. Petersen M. *Our Daily Meds*. Nueva York: Sarah Crichton Books; 2008.

13. Rennie D. When evidence isn't: Trials, drug companies and the FDA. *J Law Policy*. Julio de 2007: 991-1012.

14. Kassirer JP. *On the Take: How medicine's complicity with big business can endanger your health*. Oxford: Oxford University Press; 2005.

15. Smith R. *The Trouble with Medical Journals*. Londres: Royal Society of Medicine; 2006.

16. Brownlee S. *Overtreated: Why too much medicine is making us sicker and poorer*. Nueva York: Bloomsbury; 2007.

17. World Health Organization. World Health Report 2003 – shaping the future. 2003. Disponible en línea: [www.who.int/whr/2003/annex\\_4\\_en.xls](http://www.who.int/whr/2003/annex_4_en.xls) (consultado el 20 de diciembre de 2012).

18. Reinhardt UE, Hussey PS, Anderson GF. U.S. health care spending in an international context. *Health Aff (Millwood)*. 2004; 23: 10-25.

19. Roehr B. Health care in US ranks lowest among developed countries, Commonwealth Fund study shows. *BMJ*. 2008; 337: a889.

20. Starfield B, Shi L, Grover A, et al. The effects of specialist supply on populations' health: Assessing the evidence. *Health Aff (Millwood)*. 15 de marzo de 2001. doi: 10.1377/hlthaff.w5.97.

21. World Health Organization. *The World Medicines Situation*. Disponible en línea: <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js6160e/6.html#Js6160e.6> (consultado el 6 de febrero de 2013).
22. Wealth but not health in the USA. *Lancet*. 2013; 381: 177.
23. Nolte E, McKee CM. Measuring the health of nations: Updating an earlier analysis. *Health Aff (Millwood)*. 2008; 27: 58-71.
24. Avendano M, Glymour MM, Banks J, et al. Health disadvantage in US adults aged 50 to 74 years: A comparison of the health of rich and poor Americans with that of Europeans. *Am J Public Health*. 2009; 99: 540-8.
25. Jachuck SJ, Brierley H, Jachuck S, et al. The effect of hypotensive drugs on the quality of life. *J R Coll Gen Pract*. 1982; 32: 103-5.
26. Krogsbøll LT, Jørgensen KJ, Grønhøj Larsen C, et al. General health checks for reducing morbidity and mortality from disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 10: CD009009.
27. Johnston ME, Gibson ES, Terry CW, et al. Effects of labelling on income, work and social function among hypertensive employees. *J Chronic Dis*. 1984; 37: 417-23.
28. Butt DA, Mamdani M, Austin PC, et al. The risk of hip fracture after initiating antihypertensive drugs in the elderly. *Arch Intern Med*. 2012; 172: 1739-44.
29. Abramson J. *Overdosed America*. Nueva York: HarperCollins; 2004.
30. Oliver M. Let's not turn elderly people into patients. *BMJ*. 2009; 338: b873.
31. Cacciotti J, Clinton P. Pharm Exec 50: Growth from the bottom up. *Pharmaceutical Executive*. 9 de julio de 2012.
32. Berwick DM, Hackbarth, A. Eliminating waste in US health care. *JAMA*. 2012; 307: 1513-6.
33. Liberati A, Magrini N. Information from drug companies and opinion leaders. *BMJ*. 2003; 326: 1156-7.
34. Tanne JH. US healthcare executives hit pay jackpot. *BMJ*. 2011; 343: d8330.
35. Whelton RS. *Effects of Excessive CEO Pay on U.S. Society*. Disponible en línea: [www.svsu.edu/emplibrary/Whelton%20article.pdf](http://www.svsu.edu/emplibrary/Whelton%20article.pdf) (consultado el 6 de noviembre de 2007).
36. Schafer A. Biomedical conflicts of interest: A defence of the sequestration thesis – learning from the cases of Nancy Olivieri and David Healy. *J Med Ethics*. 2004; 30: 8-24.
37. Relman A. *A Second Opinion: Rescuing America's health care*. Nueva York: Public Affairs; 2007.
38. Krimsky S. *Science in the Private Interest: Has the lure of profits corrupted biomedical research?* Maryland: Rowman & Littlefield; 2003.
39. Braithwaite J. *Corporate Crime in the Pharmaceutical Industry*. Londres: Routledge & Kegan Paul; 1984.
40. Goozner M. *The \$800 Million Pill: The truth behind the cost of new drugs*. Berkeley: University of California Press; 2005.
41. Abraham J. *Science, Politics and the Pharmaceutical Industry*. Londres: UCL Press; 1995.
42. Day M. MRC says it will invent, develop, and market its own drugs. *BMJ*. 2007; 334: 1025.
43. Bloemen S, Hammerstein D. Time for the EU to lead on innovation. *Health Action International Europe and Trans Atlantic Consumer Dialogue*. Abril de 2012.
44. Bassand J-P, Martin J, Rydén L, et al. The need for resources for clinical research: The European Society of Cardiology calls for European, international collaboration. *Lancet*. 2002; 360: 1866-9.

45. Gøtzsche PC, Johansen HK. Randomized, placebo controlled trial of withdrawal of slow-acting antirheumatic drugs and of observer bias in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*. 1996; 25: 194-9.
46. Relman AS, Angell M. America's other drug problem: How the drug industry distorts medicine and politics. *The New Republic*. 16 de diciembre de 2002. 27-41.
47. Gøtzsche PC. Blinding during data analysis and writing of manuscripts. *Controlled Clin Trials*. 1996; 17: 285-90.
48. Borst-Eilers E. Assessing hospital technology in the Netherlands: New treatments are paid for only if they are part of an evaluation. *BMJ*. 1993; 306: 226.
49. Garattini S, Bertele V. How can we regulate medicines better? *BMJ*. 2007; 335: 803-5.
50. Liberati A, Traversa G, Moja LP, et al. Feasibility and challenges of independent research on drugs: The Italian Medicines Agency (AIFA) experience. *Eur J Clin Invest*. 2010; 40: 69-86.
51. Light DW, Lexchin JR. Pharmaceutical research and development: What do we get for all that money? *BMJ*. 2012; 344: e4348.
52. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002; 346: 393-403.
53. Ioannidis JP, Lau J. Completeness of safety reporting in randomized trials: An evaluation of 7 medical areas. *JAMA*. 2001; 285: 437-43.
54. Savulescu J, Chalmers I, Blunt J. Are research ethics committees behaving unethically? Some suggestions for improving performance and accountability. *BMJ*. 1996; 313: 1390-3.
55. Goldbeck-Wood S. Denmark takes a lead on research ethics. *BMJ*. 1998; 316: 1189.
56. Goldacre B. *Bad Pharma*. Londres: Fourth Estate; 2012.
57. Lundh A, Krogsbøll LT, Gøtzsche PC. Access to data in industry-sponsored trials. *Lancet*. 2011; 378: 1995-6.
58. Lundh A, Krogsbøll LT, Gøtzsche PC. Sponsors' participation in conduct and reporting of industry trials: A descriptive study. *Trials*. 2012; 13: 146.
59. Heran BS, Wong MMY, Heran IK, et al. Blood pressure lowering efficacy of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008; 4: CD003823.
60. *Directive 2010/84/EU of the European Parliament and of the Council*. 15 de diciembre de 2010.
61. Gøtzsche PC, Liberati A, Luca P, et al. Beware of surrogate outcome measures. *Int J Technol Ass Health Care*. 1996; 12: 238-46.
62. Apolone G, Joppi R, Bertele V, et al. Ten years of marketing approvals of anticancer drugs in Europe: Regulatory policy and guidance documents need to find a balance between different pressures. *Br J Cancer*. 2005; 93: 504-9.
63. Garattini S, Bertele V. Efficacy, safety, and cost of new anticancer drugs. *BMJ*. 2002; 325: 269-71.
64. Machin D, Stenning SP, Parmar MKB, et al. Thirty years of Medical Research Council randomized trials in solid tumours. *Clin Oncol*. 1997; 9: 100-14.
65. Soares HP, Kumar A, Daniels S, et al. Evaluation of new treatments in radiation oncology: Are they better than standard treatments? *JAMA*. 2005; 293: 970-8.
66. Kumar A, Soares H, Wells R, et al. Are experimental treatments for cancer in children superior to established treatments? Observational study of randomised controlled trials by the Children's Oncology Group. *BMJ*. 2005; 331: 1295-8.

67. Avorn J. *Powerful Medicines: The benefits, risks, and costs of prescription drugs*. Nueva York: Vintage Books; 2005.
68. Rochon PA, Fortin PR, Dear KB, et al. Reporting of age data in clinical trials of arthritis. Deficiencies and solutions. *Arch Intern Med*. 1993; 153: 243-8.
69. Van Spall HG, Toren A, Kiss A, et al. Eligibility criteria of randomized controlled trials published in high-impact general medical journals: A systematic sampling review. *JAMA*. 2007; 297: 1233-40.
70. Cerrera F, Eichler HG, Rasi G. Drug policy for an aging population – the European Medicines Agency’s geriatric medicines strategy. *N Engl J Med*. 2012; 367: 1972-4.
71. World Medical Association. *Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects*. 2008. Disponible en línea: [www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/](http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/).
72. Whitaker R. *Anatomy of an Epidemic*. Nueva York: Random House; 2010.
73. Strom BL. How the US drug safety system should be changed. *JAMA*. 2006; 295: 2072-5.
74. Ray WA, Stein CM. Reform of drug regulation – beyond an independent drug-safety board. *N Engl J Med*. 2006; 354: 194-201.
75. Newman M. Bitter pills for drug companies. *BMJ*. 2010; 341: c5095.
76. Alsmann SW. [Hidden research led to wrong recommendations about happy pills]. *Økonomisk Ugebrev*. 3 de mayo de 2004.
77. Senate Republican Policy Committee. *Legislative Notice No. 13. S. 1082 – The FDA Revitalization Act*. Disponible en línea: [http://rpc.senate.gov/\\_files/L13S-1082FDAREvitalizationAct043007KP.pdf](http://rpc.senate.gov/_files/L13S-1082FDAREvitalizationAct043007KP.pdf) (consultado el 30 de octubre de 2007).
78. Suntharalingam G, Perry MR, Ward S, et al. Cytokine storm in a phase 1 trial of the anti-CD 28 monoclonal antibody TGN 1412. *N Engl J Med*. 2006; 355: 1018-28.
79. Lenzer J, Brownlee S. An untold story? *BMJ*. 2008; 336: 532-4.
80. Gøtzsche PC. Why we need easy access to all data from all clinical trials and how to accomplish it. *Trials*. 2011; 12: 249.
81. Danish Medicines Agency. [Danish Medicines Agency’s Performance Contract 2007-2010]. Disponible en línea: [www.laegemiddelstyrelsen.dk/db/filarkiv/6653/resultatkontrakt2007\\_2010.pdf](http://www.laegemiddelstyrelsen.dk/db/filarkiv/6653/resultatkontrakt2007_2010.pdf) (consultado el 15 de agosto de 2008).
82. Okie S. Safety in numbers – monitoring risk in approved drugs. *N Engl J Med*. 2005; 352: 1173-6.
83. Carlsen LT. [A difficult balance]. *Tænk + Test*. 2003; 32: 30-3.
84. Mundy A. *Dispensing with the Truth*. Nueva York: St. Martin’s Press; 2001.
85. Schwartz LM, Woloshin S, Welch HG. Using a drug facts box to communicate drug benefits and harms: Two randomized trials. *Ann Intern Med*. 2009; 150: 516-27.
86. Woloshin S, Schwartz LM, Welch HG. *Know your Chances: Understanding health statistics*. Berkeley: University of California Press; 2008.
87. Woloshin S, Schwartz LM, Welch HG. Think inside the box. *New York Times*. 4 de julio de 2011.
88. Chren MM, Landefeld CS. Physicians’ behavior and their interactions with drug companies. A controlled study of physicians who requested additions to a hospital drug formulary. *JAMA*. 1994; 271: 684-9.
89. Brennan TA, Rothman DJ, Blank L, et al. Health industry practices that create conflicts of interest: A policy proposal for academic medical centers. *JAMA*. 2006; 295: 429-33.
90. Tougaard H, Hundevadt K. [The golden promises of the gynaecologists]. *Jyllandsposten*. 18 de enero de 2004.

91. Fugh-Berman A, McDonald CP, Bell AM, et al. Promotional tone in reviews of menopausal hormone therapy after the women's health initiative: An analysis of published articles. *PLoS Med.* 2011; 8: e1000425.
92. Singer N. Medical papers by ghostwriters pushed therapy. *New York Times.* 4 de agosto de 2009.
93. Rosenberg M. Pfizer's ghostwritten journal articles are still standing, still bogus. *Online Journal.* 23 de febrero de 2010.
94. Gøtzsche PC. *Mammography Screening: Truth, lies and controversy.* Londres: Radcliffe Publishing; 2012.
95. Conflicts of interest in biomedical research. *Canada's Voice for Academics.* 2003; 50: Febrero.
96. Elliott C. Pharma goes to the laundry: Public relations and the business of medical education. *Hastings Cent Rep.* 2004; 34: 18-23.
97. Willman D. How a new policy led to seven deadly drugs. *Los Angeles Times.* 20 de diciembre de 2000.
98. Bindslev JB, Schroll J, Gøtzsche PC, et al. Underreporting of conflicts of interest in clinical practice guidelines: cross-sectional study. *BMC Med.* 2013; 14: 19.
99. Steinbrook R. Controlling conflict of interest – proposals from the Institute of Medicine. *N Engl J Med.* 2009; 360: 2160-3.
100. Zinner DE, Bolcic-Jankovic D, Clarridge B, et al. Participation of academic scientists in relationships with industry. *Health Aff.* 2009; 28: 1814-25.
101. Lenzer J. French guidelines are pulled over potential bias among authors. *BMJ.* 2011; 342: d4007.
102. Clinard MB, Yeager PC. *Corporate Crime.* New Brunswick: Transaction Publishers; 2006.
103. Reuters. Factbox – The 20 largest pharmaceutical companies. 26 de marzo de 2010. Disponible en línea: [www.reuters.com/article/2010/03/26/pharmaceutical-mergers-idUSN2612865020100326](http://www.reuters.com/article/2010/03/26/pharmaceutical-mergers-idUSN2612865020100326) (consultado el 17 de junio de 2012).
104. List of countries by GDP (nominal). Wikipedia. Disponible en línea: [http://en.wikipedia.org/wiki/List\\_of\\_countries\\_by\\_GDP\\_%28nominal%29](http://en.wikipedia.org/wiki/List_of_countries_by_GDP_%28nominal%29) (consultado el 30 de junio de 2012).
105. Annas GJ. Corporations, profits, and public health. *Lancet.* 2010; 376: 583-4.
106. Thomas K, Schmidt MS. Glaxo agrees to pay \$3 billion in fraud settlement. *New York Times.* 2 de julio de 2012.
107. Khan H, Thomas P. Drug giant AstraZeneca to pay \$520 million to settle fraud case. *ABC News.* 27 de abril de 2010.
108. Brynner R, Stephens T. *Dark Remedy: The impact of thalidomide and its revival as a vital medicine.* Nueva York: Perseus Publishing; 2001.
109. House of Commons Health Committee. *The Influence of the Pharmaceutical Industry.* Fourth Report of Session 2004-05. Disponible en línea: [www.publications.parliament.uk/pa/cm200405/cmselect/cmhealth/42/42.pdf](http://www.publications.parliament.uk/pa/cm200405/cmselect/cmhealth/42/42.pdf) Abril de 2005 (consultado el 26 de abril de 2005).
110. Wazana A. Physicians and the pharmaceutical industry: Is a gift ever just a gift? *JAMA.* 2000; 283: 373-80.
111. Grill M. Kranke Geschäfte: Wie die Pharmaindustrie uns manipuliert. Hamburgo: Rowohlt Verlag; 2007.
112. Ziegler MG, Lew P, Singer BC. The accuracy of drug information from pharmaceutical sales representatives. *JAMA.* 1995; 273: 1296-8.
113. Dana J, Loewenstein G. A social science perspective on gifts to physicians from industry. *JAMA.* 2003; 290: 252-5.

114. Moynihan R, Heath I, Henry D. Selling sickness: The pharmaceutical industry and disease mongering. *BMJ*. 2002; 324: 886-91.
115. Campbell EG. Doctors and drug companies: Scrutinizing influential relationships. *N Engl J Med*. 2007; 357: 1796-7.
116. Steinman MA, Shlipak MG, McPhee SJ. Of principles and pens: Attitudes and practices of medicine housestaff toward pharmaceutical industry promotions. *Am J Med*. 2001; 110: 551-7.
117. Brody H. *Hooked: Ethics, the medical profession, and the pharmaceutical industry*. Lanham: Rowman & Littlefield; 2008.
118. Campbell EG, Gruen RL, Mountford J, et al. A national survey of physician-industry relationships. *N Engl J Med*. 2007; 356: 1742-50.
119. Lenzer J. Many US medical associations and disease awareness groups depend heavily on funding by drug manufacturers. *BMJ*. 2011; 342: d2929.
120. Campbell EG, Weissman JS, Ehringhaus S, et al. Institutional academic industry relationships. *JAMA*. 2007; 298: 1779-86.
121. Revill J. Doctor accuses drug giant of 'unethical' secrecy. *Observer*. 4 de diciembre de 2005.
122. Steinbrook R. Physician-industry relations – will fewer gifts make a difference? *N Engl J Med*. 2009; 360: 557-9.
123. Roehr B. US Institute of Medicine report calls for an end to firms' drug and device promotion to doctors. *BMJ*. 2009; 338: 1100.
124. Steinman MA, Landefeld CS, Baron RB. Industry support of CME – are we at the tipping point? *N Engl J Med*. 2012; 366: 1069-71.
125. Norris SL, Holmer HK, Ogden LA, et al. Characteristics of physicians receiving large payments from pharmaceutical companies and the accuracy of their disclosures in publications: An observational study. *BMC Medical Ethics*. 2012; 13: 24.
126. Arnfred CE, Pedersen LN, Agger C. [Politicians feel cheated by lobby-doctors]. *Jyllandsposten*. 29 de agosto de 2011.
127. Thirstrup S. [Can you sell diseases]? *Rationel Farmakoterapi*. Diciembre de 2010.
128. Borg O. [Pill ads are distributed in school yards]. *Jyllands-Posten*. 1 de noviembre de 2011.
129. Herxheimer A. Relationships between the pharmaceutical industry and patients' organisations. *BMJ*. 2003; 326: 1208-10.
130. Rathje M. [Heart Association scares the Danes]. *TV2 News*. 20 de abril de 2012.
131. Cassidy J. The International Alliance of Patients' Organizations. *BMJ*. 2011; 342: d3485.
132. [Association of the Danish Drug Industry's collaboration with patient associations and others in 2010]. 2010. Disponible en línea: [www.lifdk.dk/graphics/Lif/Inside%20Lif/2011/09/Medlemmers%20samarbejde%20med%20patientforeniger%20m.v.%202010.pdf](http://www.lifdk.dk/graphics/Lif/Inside%20Lif/2011/09/Medlemmers%20samarbejde%20med%20patientforeniger%20m.v.%202010.pdf) (consultado el 28 de junio de 2011).
133. Wolfe S. The seven-year rule for safer prescribing. *Aust Prescr*. 2012; 35: 138-9.
134. Jelinek GA, Brown AF. A stand against drug company advertising. *Emergency Medicine Australasia*. 2011; 23: 4-6.
135. Altman DG. The scandal of poor medical research: We need less research, better research, and research done for the right reasons. *BMJ*. 1994; 308: 283-4.
136. Lexchin J, Light DW. Commercial influence and the content of medical journals. *BMJ*. 2006; 332: 1444-7.
137. Lundh A, Barbateskovic M, Hróbjartsson A, et al. Conflicts of interest at

medical journals: The influence of industry-supported randomised trials on journal impact factors and revenue – cohort study. *PLoS Med.* 2010; 7: e1000354.

138. Smith R, Roberts I. Patient safety requires a new way to publish clinical trials. *PLoS Clin Trials.* 2006; 1: e6.

139. Clinical knowledge: From access to action. *Lancet.* 2008; 371: 785.

140. Schwartz L, Woloshin S, Moynihan R. Who's watching the watchdogs? *BMJ.* 2008; 337: a2535.

## CAPÍTULO 22

1. Gøtzsche PC, Hróbjartsson A. Somatostatin analogues for acute bleeding oesophageal varices. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008; 3: CD000193.

2. Frankfurt H. *On Bullshit.* Princeton, NJ: Princeton University Press; 2005.

3. Godlee F. Editor's choice: Say no to the free lunch. *BMJ.* 16 de abril de 2005.

4. Fugh-Berman A. Doctors must not be lapdogs to drug firms. *BMJ.* 2006; 333: 1027.

5. Grill M. *Kranke Geschäfte: Wie die Pharmaindustrie uns manipuliert.* Hamburgo: Rowohlt Verlag; 2007.

6. Nabi G, Cody JD, Ellis G, et al. Anticholinergic drugs versus placebo for overactive bladder syndrome in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006; 4: CD003781.

7. Andersen NV. [Gunnar Lose vs. Yamanouchi]. *Ugeskr Læger.* 2006; 168: 546-9.

8. Andersen NV. [Gunnar Lose considers the committee on scientific dishonesty]. *Ugeskr Læger.* 2006; 168: 719-21.

9. Chapple CR, Martinez-Garcia R, Selvaggi L, et al. A comparison of the efficacy and tolerability of solifenacin succinate and extended release tolterodine at treating overactive bladder syndrome: Results of the STAR trial. *Eur Urol.* 2005; 48: 464-70.

10. Jonas U, Rackley RR. *Eur Urol.* 2006; 49: 187-8; author reply 188-90.

11. Rasmussen LI. [Danes suffer from 12 million diseases]. *Ugeskr Læger.* 2011; 173: 1767.

12. Andersen NV. [The drug industry increases lobbyism]. *Mandag Morgen.* 3 de septiembre de 2007: 20-3.

13. Krogsbøll LT, Jørgensen KJ, Grønhøj Larsen C, et al. General health checks for reducing morbidity and mortality from disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 10: CD009009.

14. Krogsbøll LT, Jørgensen KJ, Grønhøj Larsen C, et al. General health checks in adults for reducing morbidity and mortality from disease: Cochrane systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2012; 345: e7191.

15. Lifestyle intervention in a general population for prevention of ischaemic heart disease. Disponible en línea: <http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=inter99&Search=Search> (consultado el 3 de junio de 2013).

16. Kvist J. [The possibility of suicide]. *Berlingske Tidende.* 3 de noviembre de 2002.

17. Getz L, Sigurdsson JA, Hetlevik I, et al. Estimating the high risk group for cardiovascular disease in the Norwegian HUNT 2 population according to the 2003 European guidelines: modelling study. *BMJ.* 2005; 331: 551.

18. Getz L, Kirkengen AL, Hetlevik I, et al. Ethical dilemmas arising from implementation of the European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. A descriptive epidemiological study. *Scand J Prim Health Care.* 2004; 22: 202-8.

19. Alonso-Coello P, García-Franco AL, Guyatt G, et al. Drugs for pre-osteoporosis: Prevention or disease mongering? *BMJ*. 2008; 336: 126-9.
20. Abramson J. *Overdo\$ed America*. Nueva York: HarperCollins; 2004.
21. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. *Lancet*. 1996; 348: 1535-41.
22. Erviti J. Bisphosphonates: Do they prevent or cause bone fractures? *Drug and Therapeutics Bulletin of Navarre*. 2009; 17: 65-75.
23. Erviti J, Alonso Á, Oliva B, et al. Oral bisphosphonates are associated with increased risk of subtrochanteric and diaphyseal fractures in elderly women: A nested case-control study. *BMJ Open*. 2013; 3: e002091.
24. Abrahamsen B, Eiken P, Eastell R. Cumulative alendronate dose and the long-term absolute risk of subtrochanteric and diaphyseal femur fractures: A register-based national cohort analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95: 5258-65.
25. Moynihan R, Cassels A. *Selling Sickness: How the world's biggest pharmaceutical companies are turning us all into patients*. Nueva York: Nation Books; 2005.
26. Montori VM, Isley WL, Guyatt GH. Waking up from the DREAM of preventing diabetes with drugs. *BMJ*. 2007; 334: 882-4.
27. Coombes R. Having the last laugh at big pharma. *BMJ*. 2007; 334: 396-7.
28. Havidol. Disponible en línea: [www.youtube.com/watch?v=sQw\\_cdhXGco](http://www.youtube.com/watch?v=sQw_cdhXGco).
29. Motivational Deficiency Disorder. Disponible en línea: [www.youtube.com/watch?v=RoppJOtRLe4](http://www.youtube.com/watch?v=RoppJOtRLe4).
30. Moynihan R. Scientists find new disease: motivational deficiency disorder. *BMJ* 2006; 332: 745.
31. Whitehead S. Fashionable to criticise the drug industry? *BMJ*. 2012; 345: e7089.
32. Gøtzsche PC. Efficacité et effets indésirables des produits de santé: données confidentielles ou d'intérêt public? Disponible en línea: [http://www.prescrire.org/Docu/Archive/docus/PiluledOr2013\\_Conf\\_Gotzsche.pdf](http://www.prescrire.org/Docu/Archive/docus/PiluledOr2013_Conf_Gotzsche.pdf) (consultado el 8 de febrero de 2013).

## ÍNDICE ONOMÁSTICO Y DE MATERIAS

- abacavir: 353  
Abbott: 70, 73, 227, 364, 420  
Abramson, John: 133  
acciones legales: 341-362  
aceite de onagra: 352  
aciclovir: 105, 370  
acoso a los testigos: 178  
Actonel: 357  
Adams, Stanley: 345  
Advair: 63  
advertencias: 202, 206  
Agencia Alemana del Medicamento: 179, 303  
Agencia Británica del Medicamento: 217, 219, 302, 312, 316  
Agencia Danesa del Medicamento: 227, 250, 254, 397, 425  
Agencia Europea de Medicamentos (EMA): 65, 188, 213, 265, 277, 288, 307  
Agencia Francesa del Medicamento: 227, 240  
Agencia Italiana del Medicamento: 179  
Agencia Neerlandesa del Medicamento: 219, 397  
Agencia reguladora de medicamentos y productos sanitarios del Reino Unido, *véase* Agencia Británica del Medicamento  
Agencia Sueca del Medicamento: 211, 218, 303  
agencias del medicamento: 169  
agentes biológicos: 160  
AINE o antiinflamatorios no esteroideos: 145, 213, 378  
Albright, Madeleine: 188  
alendronato: 188  
Alianza Internacional de Organizaciones de Pacientes (IAPO): 412  
aliskireno: 62  
alprazolam: 302  
amenaza de muerte: 353  
amenazas: 345  
American Academy of Allergy: 408  
American College of Cardiology: 163, 224, 272  
American College of Physicians: 336  
American Diabetes Association: 137, 281  
American Heart Association: 136, 241, 272, 429  
American Home Products: 224  
American Journal of Cardiology: 241, 252  
Aminorex: 221  
aminoxafeno: 221  
amlodipino: 62, 163  
análisis de subgrupos: 252, 277  
anfotericina B: 116  
Ángeles del Infierno: 258, 421  
Angell, Marcia: 107, 160, 285, 367, 376, 377, 380  
Annals of Internal Medicine: 114, 119, 241  
anticonceptivos: 197  
antidepresivos: 83-92, 289  
antitripsina alfa-1: 162  
anuncios: 98, 155, 203  
Apotex: 357  
Archives of Internal Medicine: 119  
Arcoxia: 250  
Arena Pharmaceuticals: 228  
Aricept: 209, 264  
armodafinilo: 300  
arrugas: 56

- Arthritis Foundation: 237  
 asma: 40, 131  
 Asociación Alemana de Médicos: 263  
 Asociación Británica de Empresas Farmacéuticas: 137, 372, 431  
 Asociación Británica de Quiroprácticos: 360  
 Asociación Danesa del Medicamento: 213, 413  
 Asociación Danesa de Empresas Farmacéuticas: 187, 361, 419, 426  
 Asociación Danesa de Médicos: 125, 419  
 Asociación Danesa del TDAH: 411  
 Asociación Estadounidense de Estudiantes de Medicina: 78  
 Asociación Estadounidense de Facultades de Medicina: 408  
 Asociación Estadounidense de Obesidad: 224  
 Asociación Estadounidense de Psiquiatría: 142, 286, 300, 311, 336  
 Asociación Médica Estadounidense: 139, 407, 409  
 asociaciones de enfermos: 165, 340, 410  
 aspirina: 153  
 Astellas: 425  
 Asthma and Immunology: 408  
 Astra: 38, 44, 106, 195, 347  
 Astra-Syntex: 45, 133  
 AstraZeneca: 64, 72, 76, 99, 131, 165, 261, 338, 352, 416  
 Atkinson, Richard: 224  
 Australasian Journal of Bone and Joint Medicine: 243  
 autismo: 286  
 autoengaño: 317  
 Avandia, *véase* rosiglitazona  
 avaricia: 384  
 Avastin: 166, 200  
 Aventis: 385  
 Avorn, Jerry: 98, 398  
 azidocilina: 39  
  
 barbitúricos: 315  
 Baycol: 205  
 Bayer: 76, 93, 353  
 becas académicas sin restricciones: 137, 408  
 Bell, John: 134  
 Belviq: 228  
 Benbow, Alastair: 312  
 benfluorex: 227  
 benoxaprofeno: 52  
 benzodiazepina: 302, 306, 315  
 Berotec: 41  
 betabloqueantes: 427  
 bevacizumab: 200  
 Bextra, *véase* valdecoxib  
 Biederman, Joseph: 68  
 Biomet: 76  
 Black, James: 151  
 Blackburn, George: 224  
 Blumsohn, Audrey: 357  
 BMJ: 119  
 Bobst, Elmer: 59  
 Boehringer Ingelheim: 41, 416  
 boicot: 67, 351, 364  
 Braillon, Alain: 432  
 Braithwaite, John: 60, 81  
 Brecher, Martin: 325  
 Breier, Alan: 340  
 Bricanyl, *véase* terbutalina  
 Bristol-Myers Squibb: 75, 100, 131, 157, 280, 353, 364  
 British Journal of Sports Medicine: 47  
 bromhexina: 196  
 bromuro: 315  
 bronquitis crónica: 43  
 bupropión: 63  
 Burroughs Wellcome: 364  
 Buse, John: 360  
  
*camellos* de los fármacos: 58, 77, 107, 135, 166, 267, 295, 333, 420  
*camellos* del marketing: 136  
 campañas de cambio de fármacos: 259  
 Cancer United: 166  
 Caplan, Paula: 287  
 captopril (Capoten): 370  
 captura del regulador: 172  
 cárcel: 29, 58, 71, 123, 178, 345, 405  
 Casey, Daniel: 305  
 Caso Tuskegee: 197  
 Cassels, Alan: 377, 430  
 celecoxib (Celebrex): 193, 221, 249, 351, 378  
 Celexa, *véase* citalopram  
 Centers for Disease Control: 290  
 cerivastatina: 205  
 Chalmers, Iain: 43, 212, 234  
 Chamberlain, Judi: 285  
 cheques médicos habituales: 426

- Chest: 192  
 Chugai: 66  
 Ciba: 32  
 cimetidina: 73, 105, 151  
 cinc: 44  
 Cipralax, *véase* escitalopram  
 Cipramil, *véase* citalopram  
 ciprofloxacino: 93  
 Circulation: 241, 359  
 cisaprida: 206  
 citalopram: 218, 329, 334, 364  
 Clinton, Bill: 180  
 clioquinol: 32  
 clofibrato: 198  
 clordiazepóxido: 59, 365  
 clortalidona: 163  
 Coalición Europea de Enfermos de Cáncer: 166  
 cobros de comisiones ilegales: 63, 64, 68, 70, 76, 167, 259, 262, 335  
 Colaboración Cochrane: 43  
 Comisión Europea: 185, 345  
 comité de ética de investigación clínica: 276  
 comité de guías clínicas: 399  
 comité independiente: 99, 270  
 conflictos de interés: 113, 171, 397, 400, 415  
 Cooper, David: 100  
 Cooper, Justine: 430  
 corrupción: 26, 74, 77, 78, 81, 103, 121, 124, 132, 139, 175, 179, 180, 196, 232, 265, 272, 281, 286, 295, 305, 337, 408  
 corrupción académica: 135, 137, 140, 163, 253, 257, 296, 312, 329, 358, 403, 408, 410  
 corticoesteroides: 34, 110, 117  
 Crawford, Lester: 171  
 cribado para la detección de diabetes: 430  
 cribado para la detección de hipertensión arterial: 382, 429  
 cribado para la detección de trastornos mentales: 300  
 crimen organizado: 55, 78  
 crímenes contra la humanidad: 80  
 culpar a la enfermedad y no al fármaco: 308, 316, 325  
 Current Medical Directions: 149  
 cursos de formación: 135, 142, 154, 375, 385, 403  
 Cymbalta: 309  
 Daiichi Sankyo: 99  
 daño cerebral: 299  
 daño cerebral mínimo: 288  
 Declaración de Helsinki: 196, 216  
 Defensor del Pueblo europeo: 214  
 delito de obstrucción a la justicia: 225, 334  
 demandas, *véase* acciones legales  
 demencia: 88  
 Depakote: 70  
 Departamento de Psiquiatría de Brown: 321  
 dependencia: 315, 318  
 depresión: 83, 290, 292  
 DePuy Orthopaedics: 76  
 desorden del sueño por turno de trabajo: 300  
 dexfenfluramina: 182, 222  
 dextrometorfano: 196  
 Dey: 76  
 Diamandouros, P Nikiforos: 214  
 diazepam: 59, 365  
 Dickersin, Kay: 233  
 Diovan: 62  
 diseño factorial: 118  
 Distillers: 348  
 doble rasero: 193  
 Doctors Without Sponsors: 165  
 documentos destruidos: 255  
 donepezilo: 209, 264  
 Dowson, Andrew: 359  
 doxazosina: 163  
 Drazen, Jeffrey: 109, 239  
 droperidol: 159  
 DSM: 286  
 duloxetina: 309  
 Eastell, Richard: 357  
 Eastman, Richard: 280  
 economistas: 384  
 efecto antiinflamatorio: 48, 49  
 efecto placebo: 83, 91  
 Effexor, *véase* venlafaxina  
 eflornitina: 385  
 ejercicio físico: 310, 389  
 Elashoff, Michael: 65, 282  
 Eli Lilly: 51, 69, 73, 99, 131, 219, 260, 275, 288, 303, 326, 327, 338, 339, 355, 412, 416  
 Elliott, Carl: 401  
 EMA, *véase* Agencia Europea de Medicamentos

- Emergency Medicine Australasia: 414  
 Emory University: 295  
 empresas con ánimo de lucro: 384  
 empresas de evaluación de tecnologías sanitarias: 396  
 empresas dentro de la lista Fortune 500: 107  
 empresas farmacéuticas nacionalizadas: 386  
 enalapril: 370  
 encainida: 199  
 Endocrine Society: 281  
 enfermedad de Gaucher: 366  
 enfermedades inventadas: 426  
 engaños: 276  
 ensayo ADVANTAGE: 241  
 ensayo ALLHAT: 163  
 ensayo ALLHAT-LLT: 90  
 ensayo CAST: 199  
 ensayo CLASS: 249, 351  
 ensayo CRASH: 110  
 ensayo DREAM: 430  
 ensayo PLATO: 99  
 ensayo RECORD: 99, 268  
 ensayo SMART: 190  
 ensayo TIDE: 271  
 ensayo TRITON: 99  
 ensayo VIGOR: 238  
 ensayos iniciados por investigadores: 131  
 ensayos poco éticos: 271  
 ensayos promocionales: 129, 235, 241, 259, 262, 303, 334, 336, 391, 403, 425  
 Enterovioform: 32  
 eritropoyetina: 371  
**erlotinib: 161**  
 escitalopram: 218, 296, 323, 329, 334  
 escritores fantasma: 28, 65, 148, 233, 242, 295, 335, 359, 399, 409  
 esomeprazol: 261  
 estabilizador del estado de ánimo: 341  
 estatinas: 89, 133, 147, 202, 203, 365  
 esteroides, *véase* corticoesteroides  
 estudio PROactive: 274  
 estudio STEPS: 235  
 estudio SUCCESS-1: 252  
 estudios de dosis-respuesta: 50  
 estudios posteriores a la comercialización: 71, 174, 201, 266, 308, 395  
 estudios toxicológicos: 189  
 etiquetado de fármacos: 174, 398  
 etoricoxib: 250  
 European Journal of Cancer: 166  
 Evista: 73  
 Exforge: 62  
 ezetimiba: 205  
 Facultad de Medicina Farmacéutica del Reino Unido: 213  
 falsificación: 178  
 falso desequilibrio químico: 297  
 farmacoeconomía: 369  
 fármacos antiarrítmico: 378  
 fármacos antiobesidad: 221  
 fármacos contra el cáncer: 392  
 fármacos de autoimitación: 261, 264, 329  
 fármacos de imitación: 106, 128, 155  
 fármacos neurolépticos: 289, 297, 337  
 fármacos retirados del mercado: 181  
 FDA, *véase* Food and Drug Administration  
 Federación Europea de Empresas Farmacéuticas: 384  
 Federación Internacional de Diabetes: 373  
 Feldene: 51  
 fenfluramina: 222  
 fenoterol: 41  
 Fen-Phen: 223  
 fentermina: 221, 228  
 fijación de precios: 363, 371  
 fijación del precio de referencia de los medicamentos: 368  
 Finkel, Marion: 226  
 flecainida: 199  
 Flonase: 74  
 fluconazol: 117  
 fluoxetina: 219, 288, 303, 322, 327, 338, 355, 370  
 fluticasona: 63, 74, 118  
 focomelia: 97  
 fondos discrecionales: 408  
 Food and Drug Administration (FDA): 52, 65, 71, 97, 221, 265, 269, 272, 278, 283, 288, 305, 309, 324, 347, 349, 380  
 formación médica continuada, *véase* cursos de formación  
 Formindep: 402  
 Fosamax: 188  
 Frances, Allen: 286, 291  
 Frankfurt, Harry: 27  
 fraude: 61, 62, 67, 68, 70, 71, 73, 123,

147, 158, 167, 178, 231, 237, 249,  
279, 308, 319, 325  
Frazier, Kenneth C: 244  
Fresenius Kabi: 354  
Freud, Sigmund: 299  
Fujii, Yoshitaka: 159  
Fundación Danesa del Corazón: 412  
Furberg, Curt: 107, 350

gabapentina: 137, 231  
Galson, Steven: 349  
Garattini, Silvio: 266  
genéricos: 74, 75  
Geodon: 61  
Gilmartin, Raymond: 349, 363  
Girolami, Paul: 151  
Glaxo Wellcome: 158, 279  
GlaxoSmithKline: 63, 73, 76, 80, 99,  
118, 128, 151, 158, 190, 295, 312,  
319, 325, 353, 360, 422  
Gleevec: 364  
Glenmullen, Joseph: 325  
Glenthøj, Bente: 171  
Globacilina: 39  
Godlee, Fiona: 421  
Goldacre, Ben: 79, 373  
Goldbloom, David: 355  
Goldwasser, Eugene: 371  
Gorman, Jack: 330, 334  
Gorsky, Alex: 68  
goserelina: 72  
Government Accountability Project: 350  
Grady Hospital: 295  
Graham, David: 174, 279, 349  
granisetron: 158  
Grant, Liam: 217  
Grassley, Charles: 295, 313, 407  
Grünenthal: 97, 347, 405  
guaifenesina: 196

haloperidol: 337, 340, 342  
Hammergren, John: 384  
Health Action International Europe: 413  
Healy, David: 151, 285, 308, 313, 324,  
325, 343, 355  
Heart Rhythm Society: 407  
Heartburn Across America: 152  
Herceptin: 166  
heroína: 59  
Herxheimer, Andrew: 313  
Hetland, Merete: 422

hidroxietil-almidón: 354  
hipertensión arterial: 163, 382, 391  
hipomanía: 293  
Hoechst: 180  
Hoffman-La Roche, *véase* Roche  
Home, Philip: 268  
homosexualidad: 287, 299  
Horton, Richard: 115, 350  
Hrachovec, Jennifer: 239  
Hróbjartsson, Asbjørn: 83, 86  
Huxley, Aldous: 26

Ibsen, Hans: 164  
imatinib: 364  
Immune Response: 351  
Imperial Tobacco: 25  
Indolebant: 431  
indometacina: 146, 365  
indoprofeno: 52  
industria de la duda: 26, 41  
industria tabacalera: 26, 57, 140  
Informe Periódico de Actualización de  
Seguridad: 217  
inhibidores selectivos de la recaptación  
de serotonina (ISRS): 103, 190, 211,  
218, 293, 301  
injerencia política: 183  
Instituto Danés para el Tratamiento Far-  
macológico Razonable: 331  
Instituto de Medicina: 173, 402, 409  
insulina glargina: 260  
interferón: 124  
intimidación: 279, 345  
investigadores: 127  
isoprenalina: 40  
isotretinoína: 217  
isradipina: 124  
ISRS, *véase* inhibidores selectivos de la  
recaptación de serotonina

Jacobsen, Ib Abildgaard: 164  
JAMA: 119  
Janssen: 123, 132  
Janssen-Cilag: 274  
Jenapharm: 140  
Jenkins, John: 270  
Jensen, Ida Sofie: 367  
Joffre, Shelley: 312  
Johann-Liang, Rosemary: 271  
Johnson & Johnson: 67, 72, 206  
Jönsson, Bengt: 166

- Journal of Spinal Disorders & Techniques: 119  
 Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry: 321  
 Journal of the American College of Cardiology: 224  
 Juicios de Núremberg: 196
- Kassirer, Jerome: 115, 136, 160, 267, 380, 406  
 Katz, Russel: 211, 264  
 Kavanagh, Ronald: 176  
 Keller, Martin: 296, 320  
 Kennedy, Edward: 403  
 Kerek: 71  
 ketorolaco: 52  
 Krinsky, Sheldon: 400  
 KV Pharmaceutical: 365
- Lamictal: 63  
 lamotrigina: 63  
 Lancet: 115, 119, 269, 275  
 Lang, Laura: 157  
 Le Carré, John: 345  
 Lenzer, Jeanne: 309  
 lesiones deportivas: 46  
 Letigen: 171  
 Lexapro, *véase* escitalopram  
 Ley de Tarifas para usuarios de fármacos con receta: 182  
 Ley RICO: 79, 178, 236  
 Ley Sunshine: 410  
 Librium, *véase* clordiazepóxido  
 líderes comerciales: 138  
 Lieberman, Jeffrey: 311  
 Lilly, *véase* Eli Lilly  
 linezolid: 61  
 liraglutida: 92, 282  
 lisinopril: 163  
 lista oficial de fármacos: 399  
 Livalo: 203  
 Lönngren, Thomas: 214  
 lorcaserina: 228  
 losartán: 164  
 Lose, Gunnar: 425  
 Losec: 261, 352  
 lumiracoxib: 256  
 Lundbeck: 175, 329, 365  
 Lundgren, Jens: 353  
 Lutwalk, Leo: 169  
 Lyrica: 61
- Makena: 365  
 mala praxis científica: 241, 267, 326, 425  
 manía: 292  
 Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM): 286  
 Marciniak, Thomas: 269  
 marketing: 105, 145, 151  
 marketing ilegal: 62, 69, 73, 75, 322, 340, 403  
 Masculine: 333  
 Maynard, Alan: 189  
 McClellan, Mark: 181  
 mebendazol: 274  
 Meda: 423  
 Medawar, Charles: 313  
 Mediator: 227  
 medicamentos antitusígenos y contra el resfriado: 44, 195  
 médicos *camellos*: 136, 254  
 médicos corruptos: 232  
 médicos especialistas: 132, 335  
 Médicos sin Fronteras: 197  
 Medtronic: 75, 119  
 Melander, Hans: 211, 218  
 Mental Health America: 416  
 mentiras: 27, 193  
 mercenarios de la formación médica: 403  
 Merck: 68, 138, 164, 171, 237, 250, 257, 280, 350, 420  
 Merck, George: 106  
 metformina: 281, 389  
 miembros del comité asesor: 132, 335  
 Ministerio de Sanidad italiano: 178  
 Montgomery, Frank Ulrich: 263  
 Montgomery, Stuart: 179, 332  
 morfina: 59  
 Mosholder, Andrew: 324  
 Moynihan, Ray: 377, 430  
 muraglitazar: 280  
 Murdoch, James: 157  
 Murray, Robin: 135
- nabumetona: 74  
 Nader, Ralph: 348  
 naproxeno (Naprosyn): 45, 133, 239  
 National Alliance for the Mentally Ill: 321, 412  
 Nazis: 422  
 Nemeroff, Charles: 295, 356  
 Nestlé: 374

- Neurontin: 137, 231  
 neuropatía mielo-óptica subaguda: 33  
 New England Journal of Medicine: 99,  
   110, 114, 115, 117, 119, 133, 192,  
   223, 238, 244, 256, 268, 295  
 Nexium: 261  
 Nissen, Steven: 267, 272  
 nistatina: 117  
 North American Spine Society: 407  
 Novartis: 62, 130, 165, 257, 364  
 Novo Nordisk: 92, 140, 166, 186, 241,  
   259, 282, 413, 416  
 NovoSeven: 166  
 Número de pacientes que es necesario  
   tratar: 88  
 Nuvigil: 300  
 Nycomed: 171
- octreótida: 62  
 olanzapina: 69, 148, 338, 339, 378  
 Olesen, Frede: 162  
 Olivieri, Nancy: 357  
 omeprazol: 261  
 ondansetrón: 157  
 opio: 59, 314  
 Opren: 51  
 Oraflex: 51  
 Organización Mundial de la Salud: 66  
 Organizaciones de médicos colegiados:  
   405  
 organizaciones de investigación por con-  
   trato: 104  
 Organon: 136, 140  
 orlistat: 213, 228  
 Orwell, George: 349  
 oseltamivir: 64  
 Osler, William: 55  
 osteoporosis: 428  
 oxcarbazepina: 62  
 Oxford Health Alliance: 412  
 oxiconona (OxyContin): 76
- Paracelso: 55  
 parches provisionales: 79, 169, 172, 206,  
   228, 272, 279, 308, 391, 432  
 Parke-Davis: 278  
 paroxetina (Paxil): 63, 73, 312, 319, 326,  
   327  
 pastillas adelgazantes: 221  
 patentes: 385  
 Pearce, Neil: 40
- periodistas: 416  
 Pfizer: 51, 61, 76, 80, 116, 123, 129,  
   149, 152, 157, 163, 165, 179, 193,  
   197, 202, 231, 249, 264, 324, 325,  
   332, 339, 346, 350, 351, 375, 420,  
   424  
 Pharmaceutical Marketing: 132  
 Pharmaceutical Research and Manufac-  
   turers of America: 56, 104  
 Pharmacia: 249  
 Philip Morris: 26, 57  
 pioglitazona: 267  
 piroxicam: 51  
 pitavastatina: 204  
 placebo activo: 91  
 Poggiolini, Duilio: 178  
 polimedicación: 208  
 políticos corruptos: 180  
 Pondimin: 222  
 Popper, Karl: 96  
 palonosetrón: 159  
 prasugrel: 99  
 precios de transferencia: 74  
 prediabetes: 429  
 pregabalina: 61  
 prehipertensión arterial: 429  
 preparados vitamínicos: 31  
 Prescrire: 127, 367, 415, 432  
 prevención primaria: 89  
 Prexige: 256  
 Prilosec: 261  
 principio de permisión: 173  
 principio de precaución: 173  
 principios éticos: 57  
 prisión, *véase* cárcel  
 problemas sexuales: 302  
 Procter & Gamble: 196, 357  
 progesterona: 365  
 propoxifeno: 153  
 Propulsid: 206  
 prótesis y dispositivos médicos: 184  
 protocolos de ensayos: 101  
 Prozac, *véase* fluoxetina  
 prueba de doble ciego: 84  
 pseudociencia: 96  
 Psych Central: 292  
 Public Citizen: 81, 168, 283, 397  
 publicidad del uso de un fármaco para  
   una indicación no autorizada, *véase*  
   marketing ilegal  
 publicidad directa al consumidor: 187

- Pulmonary Pharmacology: 196  
 Purdue Pharma: 76
- Qsymia: 228  
 quetiapina: 64, 148, 338, 342  
 Quick, Jonathan: 95
- radioterapia: 200  
 raloxifeno: 73  
 ranitidina: 151, 370  
 Rasi, Guido: 217, 277  
 recuadros negros de advertencia: 174  
 Redux: 182, 222  
 Relafen: 74  
 Relenza: 65  
 Rennie, Drummond: 66, 108, 150, 212, 255, 380, 397  
 renovación: 261, 329  
 resultados directos: 277  
 resultados indirectos: 197, 277, 392  
 revistas médicas: 414  
 Rezulin: 182, 278  
 Rhyne, Mary Anne: 266  
 Riker: 40  
 rimonabant: 213  
 risedronato: 357  
 risperidona (Risperdal): 67, 148, 340  
 ritonavir: 364  
 Roaccutane: 217  
 Roche: 58, 64, 134, 166, 202, 217, 345, 365, 416, 420  
 rofecoxib: 52, 182, 200, 237, 378  
 Rosebraugh, Curtis: 283  
 rosiglitazona: 63, 73, 99, 199, 265, 360  
 Rossi, Pasqualino: 179  
 Rost, Peter: 346
- salbutamol: 191  
 Sales, Yves: 419  
 salmeterol: 63, 118, 191  
 Sanctura: 423  
 Sander, Helge: 186  
 Sandostatin: 62  
 Sandoz: 124  
 Sanofi-Aventis: 62, 71, 214, 260  
 Sarafem: 288, 356  
 Schatzberg, Alan: 295  
 Schering: 140, 365  
 Schering-Plough: 76, 124  
 Schlieder, Willi: 345  
 Scolnick, Edward: 242
- Searle: 221  
 serie Panorama: 312  
 Seroquel: 76  
 Seroquel: 64, 342  
 Serostim: 76  
 serotonina: 298  
 Seroxat, véase paroxetina  
 sertralina: 149, 179, 311, 324, 325, 332  
 Servier: 227  
 sibutramina: 227, 228  
 sildenafil: 202  
 simvastatina: 89, 365  
 síndrome de abstinencia: 306, 316, 317  
 síndrome de hipermasculinidad: 287  
 síndrome de psicosis atenuada: 292  
 Singh, Simon: 360  
 Slaoui, Moncef: 272  
 SLAP (demandas estratégicas de participación pública): 353  
 Smith & Nephew: 76  
 Smith Kline & French: 151  
 Smith, Richard: 113, 160, 380  
 SmithKline Beecham: 266, 301, 312, 360  
 Smyth, John: 166  
 soborno: 57, 61, 72, 75, 81, 130, 132, 178, 181, 262, 303  
 Social Audit: 313  
 Sociedad Danesa de Hipertensión: 164  
 Sociedad Danesa de Medicina Pulmonar: 422  
 Sociedad Danesa de Microbiología Clínica: 410  
 Sociedad Danesa de Reumatología: 419  
 Sociedad Danesa del Cáncer: 162  
 somatropina: 76  
 Sommer, Kuno: 58  
 somníferos: 399  
 Spence, Des: 293  
 Spitzer, Robert: 292  
 Sprunk-Jansen, Erik: 333  
 Squibb: 145  
 Stalin, Josef: 101  
 suicidios: 212, 214, 217, 308, 319, 324  
 sumatriptán: 128  
 suministro de placebo: 192  
 suprofén: 53  
 Symbax: 338
- Tagamet, véase cimetidina  
 Takeda: 73, 175, 275  
 talidomida: 97, 347, 405

- Tamiflu, *véase* oseltamivir  
 TAP Pharmaceuticals: 73, 76, 132  
 Taxol: 364  
 TDAH o trastorno por déficit de atención con hiperactividad: 286, 289, 292  
 tegaserod: 62  
 Teicher, Martin: 305  
 Tekturna: 62  
 telitromicina: 71  
 terapia de sustitución hormonal: 140, 353, 399  
 terbutalina: 40, 43, 195  
 testosterona: 281  
 Tetraspan: 355  
 Thomsen, Mads Krogsgaard: 167, 282  
 tianeptina: 298  
 ticagrelor: 99  
 tolbutamida: 198  
 tolmetina: 52  
 topiramato: 228  
 Topol, Eric: 244, 349  
 torcetrapib: 205  
 Torp-Pedersen, Christian: 227  
 torsiones de tobillo: 48  
 toxina botulínica: 55  
 Transatlantic Consumer Dialogue: 413  
 Transparency International: 122  
 Transplantation and Dialysis: 118  
 trastorno bipolar: 286, 290, 338  
 trastorno bipolar de tipo 2: 293  
 trastorno compulsivo de promoción de enfermedades: 291  
 trastorno de ansiedad con atención disfórica y déficit de consumo: 430  
 trastorno de compra compulsiva: 334  
 trastorno de la personalidad autodestructiva: 288  
 trastorno de la personalidad dominante delirante: 287  
 trastorno de negación obsesiva de hechos molestos: 301  
 trastorno del déficit de motivación: 430  
 trastorno disfórico premenstrual: 288  
 trastorno masoquista de la personalidad: 287  
 trastorno negativista desafiante: 288  
 triamcinolona: 63  
 Trileptal: 62  
 troglitazona: 278  
 trospio cloruro: 423  
 trovafloxacin: 197  
 Tugwell, Peter: 141  
 Turk, James: 356  
 Überla, Karl: 179  
 UCB: 420  
 Unión Europea: 216  
 Universidad de Dundee: 253  
 Universidad de Sheffield: 357  
 Universidad de Toronto: 355, 357  
 University Group Diabetes Project: 198  
 Upjohn: 199  
 valdecoxib: 53, 61, 201, 221, 250, 350  
 Valium: 59, 365  
 valor P: 85  
 valproato: 70  
 valsartán: 62  
 Vandenbroucke, Jan: 95  
 Vasotec: 370  
 vejiga hiperactiva: 423  
 vendedores, *véase* marketing  
 venlafaxina: 139, 218, 323, 332  
 venta de reimpresiones: 115, 156, 240  
 Vermox: 274  
 Vespasiano: 425  
 Vestergaard, Henrik: 419  
 Vfend: 116  
 Viagra: 202  
 viajes de corrupción: 330  
 Victoza: 92, 282  
 Vioxx, *véase* rofecoxib  
 Virapen, John: 303  
 Vitamins Inc.: 58  
 Vivus: 228  
 voluntad de pago: 383  
 Volunen: 355  
 von Eschenbach, Andrew: 72, 183  
 voriconazol: 116  
 vortioxetina: 175  
 warfarina: 206  
 Warner-Lambert: 231  
 Waxman, Henry: 244  
 Weintraub, Mike: 223  
 Weissman, Neil: 224  
 Welch, Henry: 178  
 Wellbutrin: 63  
 Werkö, Lars: 106  
 Whitehead, Stephen: 431  
 Wiinberg, Ulf: 333  
 Wilking, Nils: 166

- Wilmshurst, Peter: 138, 358  
Wolfe, Sidney: 168, 283, 397  
Wolski, Kathy: 267  
Wood, Alastair: 180, 397  
Woods, Kent: 217  
Wyeth: 139, 140, 222, 225, 399, 410
- Yamada, Tadataka: 360  
Yamanouchi: 425  
Yasmin: 353  
Yas: 353  
Yentreve: 309  
Young Rheumatologists: 419
- zanamivir: 65  
Zantac: 151, 370  
Zdeblick, Thomas: 119  
Zeitschrift für Allgemeinmedizin: 352  
Zelnorm: 62  
zidovudina: 105, 364  
Zimmer: 76  
ziprasidona: 61  
Zoladex: 72  
Zoloft, *véase* sertralina  
zomepirac: 53  
Zovirax: 370  
Zyprexa, *véase* olanzapina

Para la composición del texto se han utilizado tipos de la familia Sabon.  
Diseñada por Jan Tschichold en 1967, esta fuente se caracteriza por su magnífica legibilidad y sus formas muy clásicas, pues Tschichold se inspiró para sus diseños en la tipografía creada por Claude Garamond en el siglo XVI.

Este libro fue maquetado en los talleres gama, sl.  
Fue impreso y encuadernado para Los libros del lince por Thau, S. L., en Barcelona.

Impreso en España / *Printed in Spain*

# Los libros del lince

Algunos títulos publicados en nuestras colecciones de no ficción

## COLECCIÓN SIN FRONTERAS

**Peter C. Gøtsche**, *Medicamentos que matan y crimen organizado. Cómo las grandes farmacéuticas han corrompido el sistema de salud*. (Septiembre de 2014)

**Javier Ríos**, *Destruir España (antes de que Ella nos destruya a todos)*

Una visión desenfadada, ácida y divertida hasta la carcajada de un país que «nos pone... Aunque el problema es que sólo consigue ponernos enfermos».

**Srećko Horvat y Slavoj Žižek**, *El Sur pide la palabra. El futuro de una Europa en crisis*. Prólogo de Alexis Tsipras.

«¡Todos los europeos de verdad, todos los que sean fieles a la verdadera Europa, tienen el deber de leer este libro!». OLIVER STONE

**Santiago Niño-Becerra**, *Diario del Crash*

Número 1 en ventas. Un documento tan excepcional como la época que refleja.

**Santiago Niño-Becerra**, *El crash del 2010. Toda la verdad sobre la crisis*

50.000 ejemplares vendidos.

«Un ensayo breve pero profundo, que se atreve a decir lo que muy pocos están dispuestos a escuchar». BORJA VILASECA, *El País Negocios*

«Lo dije en 2006: se avecina una megacrisis inevitable, muy parecida a la de 1929, y lo llamaron alarmista». IMA SANCHÍS, en *La Contra de La Vanguardia*

**Juan Gervas y Mercedes Pérez Fernández**, *Sano y salvo (y libre de intervenciones médicas innecesarias)*. 5.ª edición.

«Con sencillez en sus planteamientos, con claridad expositiva y con mensajes contundentes y nada conformistas con nuestra profesión y sus inercias y conformismos, Mercedes y Juan nos dan una lección de escritura y de pensamiento médico "crítico" e independiente». VICENTE BAOS, blog *El supositorio*

**Oscar Pazos**, *Madrid es una isla. El Estado contra la ciudadanía*. 2.ª edición.

Edición en catalán: *Madrid és una illa. L'Estat contra la ciutadania*. 2.ª edición.

Un polémico ensayo sobre el complejo político-económico español.

**Raj Patel**, *Obesos y famélicos. El impacto de la globalización en el sistema alimentario mundial*

«Un análisis magistral del sistema alimenticio globalizado. Da cuenta de por qué mil millones de seres humanos son clínicamente obesos, y ochocientos millones pasan hambre». *The Independent*

**Raj Patel**, *Cuando nada vale nada. Las causas de la crisis y una propuesta de salida radical*

«Un libro brillante». NAOMI KLEIN

«El grito de un activista social que, por debajo de su ataque contra las teorías económicas, parece gritar: "¡No es justo!"». MARY D'AMBROSIO

**Paul Ginsborg, *Así no podemos seguir. Participación ciudadana y democracia parlamentaria***

«Un repaso bastante exhaustivo (y en más de una ocasión necesariamente polémico) de los campos laborales, familiares... donde pueden ejercer su acción reformadora los llamados “ciudadanos de a pie”, o sea, los políticos de base en cualquier democracia». FERNANDO SAVATER, *El País*

**Jason Webster, *La montaña sagrada. Un viaje hacia la autenticidad, la lentitud, el silencio y las leyendas de un paraíso perdido***

«Entretenido, accesible y sincero». *The Guardian*

«Mira a los españoles sin paternalismo y con simpatía, al igual que *Entre limones*, de Chris Stewart; pero el libro de Webster es incluso mejor». *Sunday Telegraph*

**Marcel Coderch y Núria Almiron, *El espejismo nuclear. Por qué la energía nuclear no es la solución, sino parte del problema*. 2.ª edición.**

«Un ensayo científico que atrapa como un thriller». MANUEL RIVAS

**Terry Gould, *Matar a un periodista. El peligroso oficio de informar***

Premio José María Portell a la Libertad de Expresión.

«Un título que considero imprescindible. Porque los buenos periodistas que mueren por contar la verdad mueren por nosotros». MARUJA TORRES, *El País Semanal*

**Javier Marías, *Los villanos de la nación. Letras de política y sociedad***

«En 2010 publiqué una recopilación de ochenta y cuatro artículos de índole política y social (compuestos entre 1985 y 2009) titulada *Los villanos de la nación*, y ese título era el de una pieza en la que calificaba de tales justamente a los constructores, a los alcaldes y a los consejeros autonómicos... Le rogaría [a Antonio Muñoz Molina] que mirara un poco mejor la hemeroteca, quizá vería que sus “colegas” no lo hemos hecho tan mal ni hemos perdido del todo “el espíritu crítico” en los años de la distracción». JAVIER MARÍAS, *El País*

**Joe Bageant, *Crónicas de la América profunda***

«Bageant es brillante». HOWARD ZINN

«Escritas con la lacerante furia de un Hunter S. Thompson, sus crónicas son tan acerbamente divertidas que a su lado Michael Moore parece soso». *Entertainment Weekly*

**Margarita Boladeras, *El derecho a no sufrir. Argumentos para la legalización de la eutanasia***

«Los profesionales de la salud aprendemos de ellos [los filósofos especializados en bioética] continuamente y nos hemos acostumbrado a su enriquecedora compañía; son ya amigos que sentamos a nuestra mesa, en el comité de nuestro hospital. La sociedad ve en ellos, además, una garantía de rigor intelectual». MARC ANTONI BROGGI, en el prólogo del libro.

**Julian Assange, *Autobiografía no autorizada***

«Pocas autobiografías se leen con la voracidad que despierta este libro». IGNACIO CARRIÓN, *Le Monde Diplomatique en español*

**Jaume Puig-Junoy, *¿Quién teme al copago? El papel de los precios en nuestras decisiones sanitarias***

«Destierra la creencia de que la salud no tiene precio». *El Economista*

## COLECCIÓN LOS PANFLETOS DEL LINCE

**Santiago Niño-Becerra, *Más allá del crash***

Más de 40.000 ejemplares vendidos.

«El profeta del crash». ABC

**Amador Fernández-Savater y otros, *Las voces del 15-M***

«No somos antisistema, el sistema es antinosotros».

## COLECCIÓN EL ROJO Y EL NEGRO

Carlos Taibo, *¿Por qué el decrecimiento? Un ensayo sobre la antesala del colapso*. (Mayo de 2014)

Gustavo Duch, *No vamos a tragar. Soberanía alimentaria: una alternativa frente a la agroindustria*. (Mayo de 2014)

Antonio Baños Boncompain, *Posteconomía. Hacia un capitalismo feudal*. 4.ª edición.

«Me ha entusiasmado y se lo recomiendo». MARUJA TORRES, *El País*

«Una lúcida, erudita, sarcástica e hiperbólica diatriba de Baños contra el neofeudalismo emergente». RAÚL RUIZ GARZÓN, *El Periódico*

«Al espíritu *gamberro* con el que está escrito se le suma la erudición». JORGE NAVARRO CAÑADA, blog *El Polemista*

Antonio Baños Boncompain, *La economía no existe. Un libelo contra la econocracia*

«Divertidísimo». CLAUDI PÉREZ, *El País*

«Demuestra empíricamente que la economía es tan científica como la petanca». ANTONIO ITURBE, *Qué Leer*

Julio Gisbert Quero, *Vivir sin empleo. Trueque, bancos de tiempo, monedas sociales y otras alternativas*. 2.ª edición.

La terrible crisis que estamos padeciendo cierra las puertas del empleo a millones de personas. Para ellas, lo primero es encontrar de nuevo trabajo remunerado. En espera de ese día, ¿qué podemos hacer? Un experto en las alternativas a la economía del empleo nos cuenta en este libro cuáles son las opciones, dónde y cuándo se han llevado a la práctica y con qué resultados.

Nicolas Ridoux, *Menos es más. Introducción a la filosofía del decrecimiento*. 2.ª edición.

«Todo lo que queríais saber del decrecimiento pero no os atrevíais a preguntar. No podréis evitar una profunda transformación de vuestra visión del mundo». JEAN-CLAUDE BESSON-GIRARD

Ricardo Moreno Castillo, *De la buena y la mala educación. Reflexiones sobre la crisis de la enseñanza*. Prólogo de Eduardo Mendoza.

Animado por el sentido común y una larga experiencia como profesor de instituto, el autor analiza los tópicos que constituyen la base de nuestro sistema educativo y demuestra que es en ellos donde radica el desastre que casi nadie se atreve a discutir.

Gustavo Duch, *Lo que hay que tragar. Mimienciclopedia de política y alimentación*. 4.ª edición.

«Desnuda las muchas trampas del sistema mundial de producción de alimentos... Defiende el derecho a la alimentación de los países más pobres y arremete contra la injusticia del sistema». *Qué leer*

Carlos Taibo, *Libertari@s. Antología de anarquistas y afines para uso de las generaciones jóvenes*. 2.ª edición.

«Breve pero completísima miscelánea de textos del movimiento libertario... Nos recuerda que su base está en el rechazo de las formas de organización coercitiva, y no en las formas de organización en sí mismas». JORGE MAFÍZ CHACÓN, *Diario de Mallorca*

## LAS GUÍAS DEL LINCE

Luis Tolosa, *Los Supervinos 2014. La guía de vinos del supermercado*

Premio Gourmand a la mejor guía de vinos de España.