

Sociología de la evaluación médica: estudio de casos

The Sociology of Medical Evaluation: Case Studies

Juan Javier Sánchez Carrión

Palabras clave

Adopción de innovaciones • Ensayos clínicos • Modelos de evaluación • Sociología de la ciencia

Key words

Adoption of Innovations • Clinical Trials • Models of Evaluation • Sociology of Science

Resumen

En un artículo anterior mostrábamos el contexto socio-económico en el que se realizan, evalúan y publican los ensayos clínicos, al tiempo que exponíamos algunas de sus limitaciones metodológicas. En este, después de mostrar dos modelos posibles de evaluación (metodológico y cognitivo), analizamos la conflictiva evaluación de tres medicamentos: dos que fueron sometidos a la prueba de un ensayo clínico y otro que no, a pesar del deseo del laboratorio de que así fuera. Como resultado de nuestra investigación comprobamos que en la decisión de aprobar o rechazar los medicamentos estudiados tuvo una gran influencia lo que suele llamarse el componente socio-económico de la evaluación, frente al tecnológico, que es el que se supone que ha de primar a la hora de tomar una decisión. Este resultado nos lleva a cuestionar el modelo metodológico de evaluación y a pensar tentativamente en otro alternativo: el modelo cognitivo de evaluación.

Abstract

In a previous paper we explained the socio-economic context in which clinical trials are implemented and evaluated, and in which their results are published, whilst showing some of their methodological limitations. In this study, after showing two different models of evaluation (methodological and cognitive), we analyse the controversial evaluation of three drugs: two of them having been evaluated by clinical trial and the third one not, in spite of the willingness of the drug manufacturer to undertake this type of evaluation. As a result of this research, further findings were made with regard to the considerable influence that the socio-economic component of clinical trial evaluation has, as opposed to that of the technical, on deciding whether a new drug should or should not pass the evaluation, even though it is the technical/scientific component that is supposed to prevail. From a methodological perspective, this conclusion leads to question the methodological model of evaluation, and to think, however tentatively, of an alternative, namely, the cognitive model of evaluation.

INTRODUCCIÓN

En un artículo anterior (Sánchez Carrión, 2012a) explicábamos el contexto socio-económico en el que se desenvuelven los ensayos clínicos: la legislación que se les aplica; la naturaleza de la investigación médica, incluidas las actuaciones de la industria farma-

céutica y de los investigadores académicos; las características de los evaluadores, sean estas agencias de evaluación o expertos; la publicación de los resultados obtenidos en los ensayos; el papel de los pacientes; y los problemas metodológicos que se plantean en la aplicación de esta herramienta estadís-

Juan Javier Sánchez Carrión: Universidad Complutense de Madrid | jjsc@cps.ucm.es

tica en la evaluación de medicamentos. Como resultado del análisis de todos esos elementos una conclusión importante de dicho artículo era que la industria farmacéutica ejerce una gran influencia en todo lo relacionado con los ensayos clínicos, llegando a condicionarlos, debido a la relación asimétrica que establece con el resto de los actores que participan en la evaluación de medicamentos. Otra conclusión era que los ensayos clínicos están sometidos a múltiples problemas metodológicos de difícil, cuando no imposible, solución. En definitiva, el artículo pretendía ayudar a entender esta metodología en toda su complejidad meta-metodológica.

Al realizar la investigación, producto de la cual son tanto el artículo al que nos referimos en el párrafo anterior como en el presente, partíamos de la constatación del papel fundamental que han adquirido los ensayos clínicos desde que, a partir de que se produjeran ciertos problemas con medicamentos —el más relevante sería el caso de la Talidomida—, se consolidaran no solo como método con el que evaluar medicamentos sino como referente de legitimación de todo el saber médico. En paralelo a su utilización como método de evaluación los ensayos clínicos han recibido críticas por parte de diversos autores, tanto por los problemas metodológicos que surgen en su implementación como por el mal uso, digámoslo así, que se puede hacer de los mismos. Sociólogos como Abraham y colaboradores han generado una extensa bibliografía sobre los ensayos clínicos, cuestionando las bondades que se les atribuyen en base a los problemas que surgen en su implementación, en gran parte debido al peso desequilibrante de la industria farmacéutica en todas las fases del proceso (Abraham, 1993, 1995, 2002, 2008, 2009; Abraham y Davis, 2009; Abraham y Lewis, 1998, 1999; Davis y Abraham, 2009, 2010). Otros autores han contribuido investigando sobre los problemas de orden metodológico (de medición, muestreo, análisis de los da-

tos...) que aparecen en los ensayos clínicos (BioSocieties, 2007; *British Medical Journal*, 1994; Cameron, 2006; Carroll *et al.*, 1999; Gotay, 2006; Holmberg *et al.*, 1999; Jadad, 1998; Jüni *et al.*, 2001; Surman *et al.*, 2010; Westen, 2005; Wright *et al.*, 2006; Zimmerman *et al.*, 2002). La literatura también recoge numerosos casos de medicamentos que una vez aprobados tras superar un ensayo clínico, e introducidos en el mercado durante un cierto tiempo, finalmente tuvieron que ser retirados por sus efectos nocivos —en torno a un 20%, entre retirados y marcados con una etiqueta negra (*black box*), en los 25 años siguientes a su aprobación (Barbehenn *et al.*, 2000b; Hama, 2003; Horton, 2001; Lasser *et al.*, 2002; Public Citizen, 2000a, 2000b, 2000c; Willman, 2000a, 2000b, 2000c, 2000d).

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

- a) estudiando en una primera fase el contexto socio-económico en el que se desarrollan los ensayos clínicos y los eventuales problemas metodológicos que les aquejan (Sánchez-Carrión, 2012a); y
- b) contrastando los resultados obtenidos en esa primera fase con el estudio de tres casos concretos de evaluación de medicamentos: dos aprobados tras superar la prueba del ensayo clínico y otro que no la superó.

Precisamente es esta segunda parte de la investigación de la que damos cuenta en este artículo. Primero mostramos dos posibles modelos de evaluación (metodológico y cognitivo), para dar cuenta después de los objetivos y metodología de esta investigación, junto a sus resultados y conclusiones.

MODELOS DE EVALUACIÓN

Al respecto de la evaluación caben dos grandes modelos interpretativos; al primero le denominaremos *modelo metodológico* y al segundo *modelo cognitivo*.

Modelo metodológico de evaluación

El primero de los modelos que vamos a considerar ve la evaluación como un problema exclusivamente metodológico (técnico), que resuelven los técnicos mediante la realización de un ensayo clínico (la técnica ideal). Se trataría de una aplicación al campo de la salud de la idea de que es el método científico lo que singulariza a este tipo de conocimiento (la ciencia) frente a otro tipo de conocimientos (no científicos): solo aquel conocimiento que se derive de la aplicación del método científico merecerá este calificativo. Según este planteamiento la única limitación a la evaluación hecha por este procedimiento es: i) la posible (mala) intervención de los evaluadores, que lo pueden condicionar (mal utilizar) en función de sus propios intereses (desde esta perspectiva se habla de la presencia de un problema *deontológico*), o/y ii) la implementación defectuosa del propio método de evaluación, debido a que se cometen involuntariamente errores técnicos en la realización del ensayo clínico (problema *tecnológico*).

Hay numerosa literatura, a la que pretendemos haber contribuido con el primero de nuestros artículos, que muestra que a la hora de realizar los ensayos se producen problemas tecnológicos (de diseño, de muestreo, de implementación, de análisis de los datos,

de divulgación...) que inducen a que se pueda llegar a conclusiones erróneas sobre la bondad de una innovación (véanse Altman, 2002; *British Medical Journal*, 1994; Clarke, 2003; Foss, 1999; Mills, 1993). También hay numerosa literatura que da cuenta de las interferencias que se producen en las evaluaciones debido a la presión de los grandes laboratorios farmacéuticos, que condicionan la actuación de los agentes evaluadores (expertos y agencias de evaluación) y del resto de los actores que participan tanto en la evaluación como en la divulgación de los resultados obtenidos (Abraham, 1995, 2002, 2009; Abraham y Lewis, 1998, 1999; Angell, 2000; Bodenheimer, 2000; Cauchon, 2000; Djulbegovic *et al.*, 2000; Garattini y Bertele, 2001; Montaner, 2001; Ramsay, 2001; *The Lancet*, 2001; Warde, 2001; Wilmschurt, 2000).

Ahora bien, al menos teóricamente, a condición de que no se produzcan ninguno de los dos efectos perversos señalados (deontológico y tecnológico), se asume que el método (el *modelo metodológico de evaluación*) en sí mismo es capaz de discernir entre lo que es bueno y lo que es malo —es capaz de descubrir la Verdad—, sin consideración alguna a la naturaleza del objeto (saber) estudiado ni a la pertinencia de los supuestos sobre los que el propio método se sustenta¹. Lógicamente se acepta que se puedan producir desviaciones de naturalezas tecnológica y deontológica, pero para eso se

¹ Diríamos que la investigación médica parte de los supuestos más ortodoxos del positivismo lógico, tal como se formularon a comienzos del siglo pasado por el Círculo de Viena. A efectos de la argumentación que mantenemos en este artículo podríamos decir que este enfoque considera la existencia de un objeto real (en el caso de la medicina hablaríamos de *realismo del objeto* llamado enfermedad) y de un método neutro (*neutralismo del método* del ensayo clínico), que por esta misma condición es capaz de conocerlo sin alterarlo en el mismo acto de investigación. Y como complemento a ambos supuestos se asume la fiel reproducción del objeto investigado como criterio de validez del conocimiento que se ha elaborado (véase un repaso a las diferentes concepciones que existen sobre la ciencia en Iranzo y Blanco, 1999).

ponen los controles necesarios que han de permitir que dichas eventuales desviaciones no sean otra cosa que las malas excepciones que confirman la buena regla. Y este es el modelo que se asume en la evaluación de los medicamentos; modelo que utiliza el ensayo clínico como el método idóneo para llevar a cabo la evaluación.

Modelo cognitivo de evaluación

El segundo gran modelo interpretativo de la evaluación de las innovaciones parte de considerar la naturaleza compleja de la metodología de evaluación, entendiendo que no hay metodología de evaluación independiente de una concepción particular de aquello que se evalúa (en este caso la enfermedad como problema), y de lo que se entiende que son sus soluciones. Dicho en lenguaje más canónico, según este modelo la definición que se haga del objeto de investigación va unida al método que se utiliza para estudiarlo.

Además de estar relacionado con la definición que hagamos del objeto de investigación, tal como decimos en el párrafo anterior, en el *modelo cognitivo de evaluación* se asume que el método —ahora denominado herramienta cognitiva— tiene ciertamente una dimensión metodológica (suma de técnica más deontología), pero no solo. A semejanza de lo que pasa con el iceberg, toda herramienta cognitiva tiene dos partes constitutivas: una visible, que tradicionalmente se identifica con el propio método en su totalidad (está formada por las muestras, los procedimientos estadísticos y de medición...), y otra oculta, que incluye todos los supuestos tanto de tipo heurístico como sociopolítico sobre los que la técnica (la parte visible) se sustenta, y que de no cumplirse harían que careciera de aplicabilidad. Por esta razón entendemos que la pretensión de utilizar el método como criterio de evaluación sin reflexionar sobre los supuestos sobre los que se sustenta y su pertinencia, además de sobre la naturaleza de aquello que se evalúa, tal

como se pretende desde el *modelo metodológico de evaluación*, resulta cuestionable².

El primero de los modelos de evaluación (el *metodológico*) es el que se asume a la hora de justificar la pertinencia de las evaluaciones médicas, pues al estar supuestamente desprovisto de connotaciones valorativas —técnica (aséptica) es la evaluación y técnicos (asépticos) los que la utilizan— sus resultados se aceptan como definitivos (verdaderos). Como decíamos al hablar del modelo *metodológico*, se trata de la aplicación de los supuestos de una concepción positivista de la ciencia, en su versión más radical, a la evaluación de las innovaciones médicas. El segundo modelo (el *cognitivo*) es el que se podría introducir como alternativa, tras mostrar los problemas que surgen al tratar de aplicar el primero a la evaluación de innovaciones médicas (medicamentos) y la dificultad que existe para superarlos³.

OBJETIVO Y METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN

Objetivo

Partimos del supuesto de que el estudio de evaluaciones concretas de medicamentos

² En Sánchez Carrión (2012b) se puede ver una explicación detallada del modelo cognitivo y las consecuencias que se derivan de su aplicación a la encuesta.

³ En el modelo cognitivo se estaría asumiendo una visión constructivista del saber, según la cual, a diferencia de lo que se asumía en el positivismo, ni el objeto de conocimiento es real ni el método que se utiliza es neutro, por lo que la validación de un saber malamente puede venir de su capacidad para reproducir algo inexistente antes (independiente del hecho) de ser investigado, sino que tal validación depende del valor pragmático del conocimiento elaborado: en última instancia, porque hay un consenso en la comunidad científica acerca de que un determinado saber «funciona» (véase un repaso a las diferentes concepciones post-positivistas de la ciencia, en las que se incluye lo social como parte constitutiva de la producción de conocimiento científico, en Iranzo *et al.*, 1995; Iranzo y Blanco, 1999; y sobre la perspectiva constructivista aplicada a la medicina en Conrad y Barker, 2010).

hechas por las agencias evaluadoras oficiales (en particular la FDA, que es la que ofrece mayor información sobre su trabajo) y los análisis de la literatura científica sobre evaluaciones, además del estudio del contexto socio-económico en el que éstas se producen, permitirán entender mejor el uso que se hace de la metodología del ensayo clínico en la investigación de medicamentos —investigación médica, en general— y la eventual suficiencia de sus resultados para justificar la validación de las innovaciones, tal como se asume convencionalmente. Y ello debido a los problemas, tanto deontológicos (derivados de la importancia que tiene el contexto socio-económico en la evaluación de medicamentos) como tecnológicos, que surgen en la aplicación de los ensayos clínicos, de los que los casos analizados en nuestra investigación serían un buen ejemplo. De hecho, podría darse el caso de que la capacidad que se le asume (teóricamente) al modelo *metodológico* de evaluación de medicamentos —el que está detrás de la realización de los ensayos clínicos— para controlar los problemas que se presentan en la investigación tenga una parte muy importante de *wishful thinking* que, en la práctica, sea de difícil justificación.

De manera resumida podríamos formular el objetivo anterior diciendo que nuestra intención al realizar esta investigación era ver si la apelación a la utilización de un ensayo clínico, tal como se hace en la práctica cuando se quiere justificar desde el *modelo metodológico* la evaluación positiva de un medicamento, es suficiente —nuestro punto de partida o hipótesis es que no es suficiente— para justificar la aceptación o el rechazo de una innovación médica, dada la importante (¿inevitable?) presencia que tienen en las evaluaciones tanto los problemas llamados deontológicos (derivados del contexto socio-económico en el que se mueven los ensayos clínicos) como los tecnológicos (inherentes a la metodología del ensayo clínico, independientemente del contexto en el que se realicen).

Metodología de la investigación

Para llevar a cabo esta investigación vamos a recurrir a una metodología comparativa, estudiando varios casos de innovaciones médicas (medicamentos) que han corrido distinta suerte al intentar ser evaluados positivamente. En concreto se han analizado tres casos de innovaciones: dos de ellos, los medicamentos Lotronex e Iressa, fueron evaluados positivamente no sin que en el proceso de evaluación hubiera muchas voces críticas con el mismo por la forma en que se estaba llevando a cabo. Otro, Bio-Bac, cuyo intento de evaluación por parte del laboratorio que lo producía resultó no menos polémico que en los casos anteriores, y que finalmente fue rechazado por la Administración. Dichos ejemplos han de servir para ilustrar los diferentes problemas que se plantean a la hora de la evaluación y, como resultado de ello, para ver la pertinencia del modelo *metodológico* (suma de tecnología más deontología) que estamos considerando.

Los casos estudiados no pretenden ser una muestra estadística de la población de innovaciones en medicamentos —por lo demás algo poco procedente dada la naturaleza prolija del tipo de análisis, intensivo, que realizamos—, a partir de la cual se pudieran sacar conclusiones no solo sociológicamente relevantes sino también estadísticamente significativas, y han sido seleccionados por la relevancia que en su momento tuvieron y por la disponibilidad de información para su estudio. Sin embargo, dado el carácter intrínseco de los problemas que se plantean en la evaluación de medicamentos mediante los ensayos clínicos, de los que hemos dado cuenta en nuestro anterior trabajo (Sánchez-Carrión, 2012a), pensamos que de haber analizado otros casos las conclusiones no serían muy diferentes —mucho menos, contradictorias— a las que se obtienen con los casos aquí estudiados; las diferencias más bien serían de grado, sin que afectasen a la esencia de los resultados que se obtienen al analizar los tres medicamentos de nuestra investigación.

La información sobre los dos casos evaluados por la FDA (Lotronex e Iressa) se ha obtenido de esta misma agencia de evaluación, a través de su web, y de documentos publicados tanto por esta institución como por los diferentes autores que estudiaron los casos. En el caso no evaluado mediante ensayo clínico (Bio-Bac), además de las fuentes bibliográficas contamos con un análisis de contenido de la totalidad de las noticias aparecidas en *ABC*, *El País*, *El Mundo* y *La Vanguardia* desde octubre de 2002 hasta octubre de 2004, y con intervenciones en radio y televisión de distintos protagonistas (pacientes, médicos, Administración, abogado defensor del fabricante...). En estas noticias se incluyen entrevistas con la que en aquel momento era ministra de Sanidad y Consumo, Ana Pastor, y con el también entonces director de la Agencia Española del Medicamento, Fernando García Alonso. Además, disponemos de entrevistas con el fabricante, los consumidores y con médicos que lo prescribían. Quedó pendiente de realizar una encuesta a los consumidores, al estar en posesión de la justicia la base de datos con sus direcciones, incautada en las diligencias policiales y judiciales que tuvieron lugar en el mes de octubre de 2002⁴.

En ninguno de los tres casos estudiados nos pronunciamos sobre la bondad/maldad de los medicamentos evaluados (la dimensión interna del objeto investigado), por ser algo que escapa a nuestros conocimientos.

RESULTADOS

Caso 1: Lotronex e Iressa

Ofrecemos los resultados de los ensayos clínicos realizados con ambos medicamentos y

las críticas que han recibido. Al final veremos que un argumento casi definitivo para su aprobación fue la influencia de los pacientes, algo supuestamente ajeno a la metodología científica.

Lotronex

Lotronex es un medicamento pensado para tratar el síndrome del intestino irritable (en adelante IBS, siglas en inglés), que se manifiesta con dolor abdominal, estreñimiento y diarrea, lo que obliga a hacer frecuentes viajes al urinario; el síndrome no tiene consecuencias fatales, ni envía gente al hospital ni la lleva al quirófano (FDA, 2002a). La utilización del fármaco está reservada a mujeres, que son las que padecen en mayor medida esta enfermedad, en una relación de tres a uno con los hombres. A semejanza del resto de medicamentos existentes para tratar el IBS, Lotronex actúa a nivel de los síntomas asociados al síndrome. Aunque esta forma de actuar no es «completamente conocida», Lotronex ralentiza el movimiento intestinal y «puede» proporcionar alivio al dirigirse a la actividad neurológica subyacente asociada a la enfermedad (FDA, 2000a)⁵. El medicamento está indicado cuando el síntoma con el que se presenta el síndrome es diarrea, no en los casos en los que la sintomatología principal sea el estreñimiento.

En el momento de su aprobación había en el mercado 5 medicamentos contra el IBS, 3 de ellos de gran antigüedad: Loperamide (aprobado en 1976), Amitriptyline (en 1961) y Dicyclomine (en 1950). De todos los medicamentos utilizados contra el IBS solo Lotronex está asociado a casos conocidos de colitis isquémica (inflamación del colon por falta de riego sanguíneo), que es una de las enfermedades graves que se puede producir con su

⁴ Puesto que en los últimos tiempos el producto se vendía por correo el fabricante dispone (disponía) de las direcciones de todos los consumidores, que iba a ser la población a estudiar.

⁵ Las alternativas al tratamiento con Lotronex, un medicamento del grupo de los antagonistas del receptor 5-HT₃, son la dieta, los antiespasmódicos y los antidiarreicos.

uso (FDA, 2000b)⁶. Según los médicos, ninguno de los medicamentos utilizados para el IBS es efectivo para todos los síntomas (dolor abdominal, diarrea y estreñimiento), pero solo de Lotronex hay datos que lo asocian a problemas de colitis isquémica (véase infra) (FDA, 2000b).

Para su evaluación se desarrollaron dos ensayos clínicos fase III: estudios 3001 y 3002⁷. En ambos casos se trataba de estudios aleatorizados, doble ciego y con grupo de control. La única crítica importante a los ensayos que hemos visto estaba referida a la selección de los pacientes que iban a participar en los mismos. Según el oficial médico de la FDA que participó en la evaluación de Lotronex «los pacientes seleccionados en este estudio [el 3001] no se ajustaban a la definición de diarrea, tanto si se aplica el criterio de la consistencia de las heces, desarrollado por el patrocinador, como el criterio de diagnóstico Rome para la diarrea IBS» (Public Citizen, 2000a; negrita en el original)⁸. Los ensayos tenían una duración de 3 meses. La medida que se tomaba para ver la

eficacia del medicamento era el «alivio adecuado del dolor/molestia causado por IBS». Para ello los pacientes utilizaban diariamente un sistema de llamada telefónica tipo *touch-tone* (digital por tonos) para indicar si consideraban el alivio «adecuado» o no, y si había otros síntomas. El análisis estadístico de los datos tenía en cuenta si los pacientes indicaban que habían tenido alivio «adecuado» en al menos 2 de las 4 semanas precedentes. Ambos estudios excluían pacientes que tenían estreñimiento como síntoma principal del IBS.

El medicamento se presentó para ser evaluado en julio de 1999, en una revisión médica acelerada dado que la enfermedad para la que se iba a utilizar se etiquetó como «seria». En febrero de 2000, siete meses después de su presentación, el medicamento se aprobaba, cuando el tiempo medio de aprobación es de un año. La razón por la que se aprobó tan rápidamente era que se había encontrado de un 10 a un 20% de pacientes que manifestaban mejoras sintomáticas tras consumir este medicamento. En una escala de 0 a 4 puntos las mujeres que tomaban Lotronex mejoraban su nivel de alivio entre 0,12 y 0,14 puntos por encima del de las mujeres del grupo control, por lo que según cálculos de Public Citizen entre un 73 y un 80% de la mejora era atribuible al efecto placebo. Frente a los aspectos positivos del medicamento se plantearon los problemas asociados a su consumo. En los ensayos apareció que un 27% de las mujeres que tomaban Lotronex padecía estreñimiento como consecuencia de ese consumo —frente a un 5% en el grupo placebo—, y que un 10% se tuvo que retirar del ensayo por esta misma causa. También se observó que habían aparecido 4 casos de colitis isquémica, frente a ninguno en el grupo de control —al parecer este problema es rarísimo que ocurra en el IBS—. Ante estos problemas Glaxo aceptó poner una etiqueta en el envasado indicando que el estreñimiento era un efecto colateral *infrecuente*; algo con lo que el oficial médico

⁶ La colitis isquémica es una inflamación del colon que se produce por falta de riego sanguíneo. Esta enfermedad puede obligar a tener que practicar una cirugía intestinal, incluyendo una colectomía, e incluso puede llegar a producir la muerte de los pacientes.

⁷ En los ensayos clínicos puede haber cuatro fases. Los ensayos fase I se realizan en un grupo de personas voluntarias y sanas; su fin es ver si la sustancia evaluada tiene efectos tóxicos. En los ensayos fase II se trata de comprobar si el producto es eficaz para aquella patología a la que se va a aplicar. En ambos tipos de ensayos el número de personas tratadas es reducido. En la fase III se estudia si la eficacia observada en la fase II es generalizable a la población de pacientes a la que se va a recetar el medicamento; para ello hace falta un número grande de pacientes, idealmente una muestra representativa de los mismos y con un error variable de muestreo reducido, que permita hacer generalizaciones estadísticamente significativas. Cuando el medicamento supera esta fase puede ponerse a la venta. Existiría todavía una fase IV, para ver el funcionamiento del medicamento una vez comercializado, que muy raramente se lleva a cabo.

⁸ Decimos que la crítica es importante porque la principal aplicación de Lotronex es para tratar la diarrea como síntoma del IBS.

(John Senior) a cargo de la evaluación no estaba de acuerdo: «Esto es inapropiado. El estreñimiento no es infrecuente, sino que ocurre en más de un cuarto de los pacientes; es común y casi esperable» (Public Citizen, 2001a). A pesar de esta crítica, y con el voto de un asesor pagado por Glaxo (tenía una beca de Glaxo, había participado en otro estudio sobre Lotronex para Glaxo, daba clases para los vendedores de Glaxo en la fecha de reunión del Comité y luego, tras aprobar el medicamento, hacía presentaciones a los médicos), se recomendó su aprobación.

El medicamento se aprobó y en marzo ya estaba en las farmacias; un mes después empezarían a llegar los informes de pacientes con problemas atribuibles a su consumo. De hecho en el mes de junio la FDA se plantea una reevaluación del producto, vistos los problemas que estaban surgiendo. Ante la propuesta de este organismo para colocar una caja-negra (*black-box*) indicando los peligros del producto, Glaxo se opuso y finalmente se aceptó hacer un folleto (*medication guide*) que avisara a los pacientes de los riesgos que tenía el medicamento, al tiempo que el laboratorio se comprometía a realizar un estudio del problema de la colitis isquémica. Tres meses tardó el folleto en empezar a repartirse y el estudio nunca se llevó a cabo.

A principios de noviembre de 2000 la División of Drug Risk Evaluation II (DDRE2) de la FDA emitió un informe a la dirección de la FDA dando cuenta de los problemas con Lotronex. Glaxo respondería a dicho informe negando las acusaciones, lo que daría pie a un nuevo memorando de la DDRE2 (16 de noviembre) reafirmando en sus argumentos (FDA, 2000b). Según los informes de la FDA habían aparecido 49 casos de colitis isquémica y 21 de estreñimiento severo. De estos 70 casos, 34 fueron personas hospitalizadas sin que requirieran cirugía y 10 con cirugía —otras fuentes hablan de 93 hospitalizados para el 30 de octubre—. Además había 5 casos de pacientes muertos a causa de su consumo, lo que negó parcialmente la

compañía alegando que había investigado 3 casos y creía que los fallecimientos no se debían a Lotronex. Para el 31 de diciembre el número de muertos había aumentado a 13 (7 fuertemente asociados a Lotronex), al tiempo que se habían producido 85 casos de colitis isquémica y 352 hospitalizaciones (la mayoría debidas a problemas gastrointestinales), algo paradójico, pues al decir del doctor John Senior, como hemos dicho el oficial médico de la FDA que evaluó el medicamento, el IBS no está asociado ni a muertes ni a colitis isquémica.

A la información crítica de la FDA se unió la de organizaciones como Public Citizen (2000a, 2000b, 2000c) o reportajes aparecidos en *Los Angeles Times* que le merecerían a su autor, David Willman (2000a, 2000b, 2000c, 2000d), el Premio Pulitzer del año 2001, todos coincidentes en criticar tanto a Lotronex, por sus efectos negativos para la salud que no compensan los escasos beneficios conseguidos con su consumo, como a la evaluación realizada por la FDA, que a su entender había sido dependiente del laboratorio fabricante de Lotronex, Glaxo Wellcome.

Antes de que el producto fuera retirado del mercado todavía la FDA le propuso a Glaxo seguir comercializándolo, pero restringiendo su uso a mujeres menores de 65 años, argumentando que el problema de la colitis isquémica es más común en mujeres mayores de esa edad⁹. Finalmente, tras una reunión mantenida con la FDA, el 28 de noviembre de 2000 esta agencia comunicaba que Glaxo había decidido retirar voluntariamente el medicamento, una de las opciones planteadas por la FDA¹⁰, en un momento en

⁹ El argumento no parece justificado, pues tal como se había visto por los informes remitidos a la FDA hasta ese momento, más del 70% de las personas con colitis isquémica y más del 57% de las que padecían estreñimiento tras el consumo de Lotronex tenían menos de 65 años (Public Citizen, 2002a).

¹⁰ Según Horton, la FDA también le propuso a Glaxo, en lo que él consideraba un acto de sumisión, otras dos

que las acciones habían caído un 4,4% (Willman, 2000b)¹¹.

Tras la retirada del medicamento hubo presión de los pacientes, de la que se hacía eco Janet Woodcock, directora del *Center for Drug Evaluation and Research* (CDER), dependiente de la FDA, en una entrevista concedida al diario *Los Angeles Times*: «La gente que sufre a causa de enfermedades serias, que limitan su forma de vida o incluso que la amenazan, de manera repetida y enérgica le dicen a la FDA que están dispuestas a aceptar mayores riesgos debido a la naturaleza de sus enfermedades» (Willman, 2000d)¹². También McCarthy, en *The Lancet*, da cuenta de las numerosas cartas que llegaron a la FDA enviadas por los pacientes y sus médicos en las que pedían el acceso al medicamento; en particular cuenta el caso de 3 pacientes que intervinieron en la parte de *audiencia pública* de las sesiones celebradas en abril de 2002 por el comité consultivo que recomendó la aprobación de Lotronex, que hablaban maravillas del medicamento y que influyeron en los expertos (McCarthy, 2002). Por su parte, Horton (2001), en un editorial de la revista médica *The Lancet* titulado «Lotronex and the FDA: a fatal erosion of integrity», daba

cuenta de que Glaxo dio dinero para mantener grupos de pacientes con IBS. Según Ramona DuBose, portavoz de la compañía, el dinero estaba justificado porque dichos grupos habrían de participar en sus investigaciones y en sus programas educativos.

Con el cuadro de presiones del párrafo anterior, el 23 de abril de 2002 un comité consultivo de la FDA recomendaba que Glaxo volviera a comercializar Lotronex, a condición de que se establecieran limitaciones en su uso: determinar quién puede prescribirlo (se proponía hacer un registro de médicos que lo prescriben, que han de ser expertos en IBS) y hacer un seguimiento de los pacientes (McCarthy, 2002). También se proponía que la dosis se redujera a 1 mg. por día durante el primer mes, para evaluar posteriormente la oportunidad de dar 1 mg. dos veces al día. Esta medida sería contestada por Sydney Wolfe, de Public Citizen, por ilegal e inefectiva. Ilegal porque nunca antes se había evaluado esta dosis —la dosis utilizada en los estudios era de 2 mgs/día—. Inefectiva porque un meta análisis realizado por Public Citizen sobre 27 estudios aleatorizados y con grupo de control placebo que probaban distintos tratamientos para el IBS había demostrado la existencia de un enorme efecto atribuible al placebo, con tasas de respuesta del 47% de mediana (mediciones hechas como porcentaje de mejora). De hecho, de acuerdo con el informe del oficial médico de la FDA que evaluó esta baja dosis, «no hay evidencia adecuada de los estudios placebo-controlados de que una dosis de 1 mg. por día sea significativamente mejor que un placebo. Sin embargo, en dichos estudios sí que había evidencia de que el uso de ese gramo diario, comparado con el uso de un placebo, multiplicaba por cuatro el riesgo de padecer un estreñimiento lo suficientemente grave como para que los pacientes tuvieran que retirarse del estudio» (Wolfe, 2002).

El 7 de junio de 2002 la FDA anunciaba la aprobación de Lotronex con una comercialización limitada a mujeres que tuvieran fuerte

alternativas aparentemente menos radicales: que suspendiera temporalmente la comercialización mientras que continuaba la discusión o que limitara las actividades de marketing a los especialistas (Horton, 2001).

¹¹ Hasta septiembre de 2000, dos meses antes de su retirada, el medicamento había tenido unas ventas de 50,4 millones de dólares; y hasta el 17 de noviembre se había prescrito en 474.115 recetas (Willman, 2000b). Las ventas estimadas en EE.UU., el único país donde se vendía, para el período de 5 años posterior a su comercialización eran de 2.000 millones de dólares.

¹² En Davis y Abraham (2010: 19) puede verse un estudio detallado de la influencia que tuvieron los pacientes —y su «experiencia anecdótica», según denominación de los autores, frente a la denominada experiencia tecnocientífica de los expertos— en la aprobación de Lotronex. Su conclusión es que: «Verdaderamente, la experiencia anecdótica de los pacientes se integró en la ciencia regulatoria y en la toma de decisiones hasta el punto de que, en última instancia, se le dio prioridad por delante de la evidencia tecnocientífica».

diarrea como síntoma del IBS (se puede ver información al respecto en la página web de la FDA: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm110450.htm>). La aprobación incluía un programa de control de riesgo (*risk management*) para asegurar que pacientes y médicos estuvieran completamente informados de los riesgos y de los beneficios del medicamento.

Iressa

Este medicamento, indicado como terapia de tercera línea contra el cáncer de pulmón de células no pequeñas, se aprobó primero en Japón en julio de 2002, después de que, según Hama, solo fuera inspeccionado durante 5 meses y a pesar de que dos ensayos clínicos (INTACT 1 y 2) hubieran fallado a la hora de mostrar un efecto favorable de Iressa como agente de primera línea en unión de otros citotóxicos (Hama, 2003). Inmediatamente después de que fuera comercializado empezaron a aparecer problemas de salud entre sus consumidores, llegando a contabilizarse 183 muertes directamente causadas por este producto (a 31 de enero de 2003), de un total de 23.500 pacientes tratados. Además de las personas fallecidas hubo otros 644 casos con efectos secundarios importantes, 473 de ellos (un 2% de todos los casos tratados) con problemas pulmonares agudos o neumonía intersticial, cifras que superan los efectos adversos de otros anticancerígenos ya introducidos en el mercado (Docetaxel, 0,1%; Gemcitabine, 1,5%; Irinotecanhydrochloride, 0,9%).

Para su aprobación por la FDA AstraZeneca, el laboratorio británico responsable del medicamento, presentó los resultados de dos ensayos clínicos fase II, uno central (pivotal) y otro de apoyo (suportive): estudios 0039 (216 personas) y 0016 (209 personas), respectivamente. En ambos ensayos se evaluaba la bondad de Iressa como terapia de tercera línea —los pacientes ya habían sido sometidos sin éxito al menos a dos trata-

mientos previos; en este caso un medicamento de platino y docetaxel—. En los ensayos se comparaban dos dosis diferentes de Iressa, 250 mgs/día y 500 mgs/día, para lo cual los pacientes eran aleatoriamente asignados a grupos con cada una de estas dosis. La eficacia del tratamiento se medía utilizando dos indicadores: respuesta objetiva del tumor (según medición y scanner) y mejora sintomática (según respuesta a una escala creada ad hoc). Como media, dado que se utilizaban dos dosis diferentes, se observó reducción del tumor en el 10% de los pacientes. La mejora sintomatológica durante al menos un mes se pudo apreciar en el 40% de todos los pacientes del ensayo 0039. Entre las reacciones adversas hay que contar un 25% de los pacientes del estudio 0039 que tuvieron problemas pulmonares, dos de los cuales murieron, y un 36% de los del estudio 0016.

Desde el punto de vista metodológico ambos estudios planteaban numerosos problemas, que restaban validez a sus resultados. El primero y más importante es que en ambos ensayos no había grupo de control con el que evaluar el posible efecto placebo producido por el tratamiento, tanto sobre la respuesta objetiva del tumor como, quizá más importante, en la mejora sintomática de los pacientes. Además, a los pacientes se les comunicaba el resultado de las mediciones del tumor, lo cual estaba correlacionado con sus respuestas a la escala que medía los síntomas —si el tumor responde uno se siente mejor—. Junto al tratamiento, a los pacientes se les suministraban otros medicamentos para tratar problemas respiratorios; dichos medicamentos podían tener un efecto importante (¿complementario al tratamiento?) en la mejora de los síntomas. Por último, un factor a destacar es que la muestra de pacientes participantes en el ensayo no era representativa de los pacientes a los que supuestamente iría dirigido el medicamento, de ser aprobado. Según el responsable del equipo evaluador de la FDA «la población de pacien-

tes que responden al ensayo no refleja el típico paciente de cáncer de pulmón de células no-pequeñas con metástasis» (FDA, 2002b)¹³.

Junto a estos dos ensayos clínicos el laboratorio realizó otros dos (fase III) para evaluar el medicamento como terapia de primera línea —pacientes que no han sido expuestos a una terapia previa—, que, a diferencia de los que acabamos de comentar, recibieron los parabienes de la comunidad científica, incluida la FDA. Se trataba de ensayos aleatorizados, doble ciego y con grupo de control en los que participaron algo más de 2.000 pacientes en total: INTACT 1 (1.093 pacientes) e INTACT 2 (1.037). INTACT 1 comparaba tres posibilidades: Gemcitabine más Cisplatin (ambos anticancerígenos ya aprobados y comercializados) más 250 mgs de Iressa, Gemcitabine más Cisplatin más 500 mgs de Iressa, y Gemcitabine más Cisplatin más placebo. INTACT 2 cambiaba Gemcitabine y Cisplatin por Taxol y Carboplatin, manteniendo los tres grupos con las distintas dosis de Iressa (250 y 500 mgs) y con el placebo. En ambos ensayos se estudiaba la supervivencia de los pacientes. Según el evaluador estadístico de la FDA que estudió los ensayos «no había diferencias estadísticamente significativas de supervivencia entre los grupos con ZD1839 [Iressa] y los del placebo», ni tampoco las había «con relación a segundos criterios de evaluación como la tasa de respuesta [tamaño del tumor] y el tiempo de progresión» (tomado de Barbehenn *et al.*, 2003a).

Además de los problemas metodológicos destacados en los párrafos anteriores, en términos clínicos parece que Iressa también plantea algunos problemas dignos de ser considerados, y que por alguna razón no se

¹³ Mientras que la supervivencia mediana de los pacientes con esta enfermedad estaba entre 6 y 9 meses, solo el intervalo de tiempo transcurrido entre el diagnóstico y el comienzo del ensayo clínico fue de 20 meses, lo que hace pensar que la población del estudio estaba cargada con pacientes que tenían tumores de crecimiento lento y menos agresivos.

tuvieron en cuenta a la hora de la evaluación, puesto que la compañía no los presentó: los datos preclínicos de estudios realizados con ratas y perros mostraban la toxicidad (pulmonar) del medicamento (Hama, 2003; Suzuki, 2003). Además, el producto, contrariamente a lo que se supone que es su principal beneficio científico, no ataca selectivamente a las células tumorales sino que inhibe el reemplazamiento de todo tipo de células, en particular aquellas que están dañadas, al bloquear el receptor molecular que controla su crecimiento epidérmico (EGFR). Puesto que Iressa va dirigido a pacientes que han recibido previamente otros tratamientos quimioterapéuticos, que han podido dañar sus tejidos, el medicamento impide su reparación y puede provocar neumonía, que es el principal problema encontrado como efecto secundario (Barbehenn *et al.*, 2003a).

A pesar de los antecedentes nada favorables que hemos relatado hasta ahora, tanto sustantivos como metodológicos, en septiembre de 2002¹⁴ el Comité Consultivo de Medicamentos Oncológicos (en inglés ODAC) de la FDA recomendó su aprobación por el procedimiento acelerado¹⁵, con la alegría del fabricante y de los mercados financieros que vieron en esta decisión de la FDA, que nadie se esperaba, el reflejo de una actitud más «gentil» a la hora de aprobar medi-

¹⁴ En ese momento todavía no se conocían las muertes acaecidas en Japón a causa del consumo del medicamento.

¹⁵ Se trata de un procedimiento que sirve para acelerar el proceso de aprobación de medicamentos destinados a pacientes que tienen enfermedades serias o que amenazan su vida y para las cuales no existe otro tratamiento. Una vez aprobado el medicamento debe seguir un ensayo aleatorizado post-comercialización (fase IV) que demuestre que realmente está asociado a beneficios clínicos. En este caso ya se habían hecho dos ensayos (INTACT 1 e INTACT 2) antes de que el medicamento se presentara para su aprobación, y daban resultados negativos. Según el responsable de evaluación de la FDA: «La FDA nunca ha recibido una solicitud de aprobación de un medicamento por el procedimiento acelerado cuando datos definitivos obtenidos en otros estudios muestran una falta de eficacia» (FDA, 2002b).

camentos¹⁶. «After Iressa, investors embrace gentler FDA», rezaba el titular del artículo escrito en *The Street.Com* por Adam Feuerstein al conocer la recomendación de la FDA de aprobar el medicamento, haciéndose eco del sentir de los mercados, que reaccionaron al alza una vez conocida la noticia¹⁷. ¿Qué motivó la aprobación de un producto que contaba con antecedentes tan poco favorables? Veamos cómo explican el caso Perancho y De la Serna: «Con la evidencia científica en la mano los consejeros de la FDA no estaban dispuestos a dar vía libre a Iressa hasta que no se obtuvieran datos más positivos. Así estaban las cosas el martes 25 de septiembre. Pero 24 horas después el fármaco recibía el beneplácito de una gran mayoría de los miembros que aconsejan a la agencia estadounidense. ¿Qué hizo cambiar los votos? Todos los asistentes a la reunión pública en la que se debatía el futuro inmediato de Iressa —entre ellos el oncólogo español Josep Baselga— coinciden en que se les encogió el corazón al escuchar durante una hora los testimonios de

15 enfermos, muchos acompañados de familiares próximos. Fueron estas emotivas declaraciones las que, contra todo pronóstico, modificaron el sentido el voto» (Diario *El Mundo*, suplemento Salud, 5 de octubre de 2002)¹⁸.

¿Y quiénes son los pacientes que intervinieron ante el Comité Consultivo sobre Medicamentos Oncológicos de la FDA que tanta importancia tuvieron en la decisión adoptada por este organismo? Aparte de pacientes a título individual y de asociaciones relacionadas con el cáncer y otras enfermedades, en su mayor parte financiados con dinero proveniente de los laboratorios farmacéuticos, en este caso tuvo una especial importancia una asociación, la *National Organization for Rare Disorders* (NORD), que intervino ante el Comité y llevó a varios de los pacientes individuales que también participaron en la sesión. Esta asociación, además de actuar en el campo de las enfermedades raras —no es el caso del cáncer de pulmón—, interviene en programas de asistencia-mediación para gente que no tiene un seguro de enfermedad, y que sin su ayuda estaría desamparada. Con relación a Iressa, a petición de AstraZeneca que era quien lo suministraba, la asociación facilitó este medicamento, en un programa de «acceso temprano», a más de 12.000 pacientes —más de 18.000 según otras fuentes (Feuerstein, 2002a)— que habían sido rechazados para participar en los ensayos clínicos. La asociación no presentó datos sobre las características de los pacientes ni sobre el tratamiento seguido o los resultados que se obtuvieron con el medicamento, algo que parecería lo lógico dada la magnitud de su intervención, pero sí que aportó su testimonio favorable al producto —«para la gente que estaba en su lecho mortuorio y ahora están vivos, muchos de ellos sin trazas de tumor, ha sido una ex-

¹⁶ La FDA, al igual que el resto de las agencias de evaluación de medicamentos, se mueve entre la crítica de los laboratorios farmacéuticos, que la acusan de rigidez, y la de parte de la comunidad científica, que justamente por la presión de la industria farmacéutica comprueba de qué manera se van relajando los controles —reduciendo los tiempos de aprobación— a la hora de evaluar medicamentos. Al respecto de este problema es esclarecedor el artículo aparecido en *Los Angeles Times*, con los titulares siguientes (título y subtítulo): «How a new policy led to seven deadly drugs. Once a wary watchdog, the Food and Drug Administration set out to become a 'partner' of the pharmaceutical industry. Today, the public has more remedies, but some are proving lethal» (William, 2000). Analizando el caso de Lotronex, Davis y Abraham (2010) tratan también de la tendencia a infravalorar el riesgo para la salud que va implícito en la rápida aprobación de los medicamentos debido a la presión de los laboratorios y de las asociaciones de pacientes, a veces en colaboración con los primeros.

¹⁷ No solo subieron las acciones de AstraZeneca, que cerraron la sesión con un alza de un 4%, sino las del conjunto de los laboratorios que desarrollan productos anticancerígenos que actúan en la misma línea que Iressa (OSI Pharmaceuticals, ImClone Systems, Genentech y Abgenix), rompiendo así la fuerte presión vendedora que estaban experimentando contagiados por la mala marcha de Iressa.

¹⁸ La transcripción de la intervención de los pacientes en la reunión del comité a la que hace referencia la noticia puede verse en FDA, 2002b.

perencia extraordinaria tanto para ellos como para nosotros»— y una velada (implícita) amenaza al plantear qué pasaría si no se aprobaba el medicamento y toda la gente que estaba en su programa se quedaba sin tratamiento, creando, en palabras de Feuerstein, un «muy persuasivo lobby vocal a favor del medicamento» (Feuerstein, 2002a).

Otros casos

Lotronex no es el único caso de medicamento que pasa la prueba metodológica (científica) del ensayo clínico y que con el tiempo se retira del mercado por los daños que causa a la salud —quizá sí sea un caso algo excepcional en el sentido de que una vez retirado se volvió a aprobar—. Según un estudio conjunto de investigadores de la Harvard Medical School y de Public Citizen, referido al período 1975-2000 y aparecido en el *Journal of the American Medical Association* (JAMA), la probabilidad de que un nuevo medicamento sea retirado del mercado o reciba una etiqueta de advertencia (*black-box*) en los 25 años siguientes a su aprobación es de un 20% (Lasser *et al.*, 2002). Comentando el artículo en cuestión, Sydney Wolf habla de la Mortífera Clase de 1997, refiriéndose a los medicamentos aprobados en ese año y que posteriormente serían retirados. Según Wolfe, en 1997 la FDA aprobó 39 nuevos medicamentos. En 2002, cuatro años después, ya se habían retirado del mercado 5 de ellos (Rezulin, Posicor, Duract, Raxar y Baycol) y otros dos habían recibido una *black-box* de advertencia; es decir, solo en 4 de los 25 años de los que habla el estudio de Lasser y colegas se habían retirado o habían recibido una advertencia el 18% de todos los medicamentos aprobados.

Willman, en el trabajo al que ya nos hemos referido al tratar de Lotronex y de Iressa, y que le valió el Premio Pulitzer de Periodismo Investigativo del año 2001, habla de 10 medicamentos retirados en el período 1997-2000: Lotronex, Rezulin, Redux y Pondimin (pastillas para adelgazar), Duract (analgésico), Seldane y Hismanal (medicamentos para

la alergia), Posicor (para la tensión arterial), Raxar (antibiótico) y Propulsid (medicamento para el ardor de estómago) (Willman, 2000c). En el tiempo que estuvieron en el mercado, estos 10 medicamentos fueron consumidos por más de 22 millones de americanos (el 10% de la población adulta).

Tomando otro período de referencia, de 1993 a 2000, Willman da cuenta de la retirada de 7 medicamentos (de entre los 10 a los que hacemos referencia en el párrafo anterior), causantes según los informes de la FDA de un total de 1.002 muertes (Willman, 2001d)¹⁹. Puesto que el recuento se hacía a partir de los informes que voluntariamente envían a la FDA médicos, pacientes y los propios laboratorios farmacéuticos siguiendo el programa MEDWATCH, es de suponer que estas cifras infravaloran de manera importante el número de fallecimientos. Por ejemplo, epidemiólogos como Strom, de la Universidad de Pensilvania (citado por Wilman, 2000d), hablan de que el número de casos conocidos de reacciones adversas de medicamentos a partir de los informes emitidos a la FDA estaría entre el 1 y el 10% de los casos reales, dado que no hay ningún incentivo que anime a los médicos a declarar los casos que conocen. El problema es que, contrariamente a las recomendaciones (que no imposiciones) de las agencias del medicamento, los laboratorios no realizan estudios fase IV (post-comercialización), para ver la incidencia de los fármacos que lanzan al mercado, por lo cual resulta imposible conocer las reacciones adversas que puedan producir.

Caso 2: Bio-Bac

Noticia del 29 de octubre de 2002:

Detenidas 23 personas, entre ellas 13 médicos y un farmacéutico, por la venta de 2 medicinas ile-

¹⁹ Solo se contabilizan los casos de fallecimientos en los que los medicamentos en cuestión aparecen como primer «sospechoso».

*gales. El «cerebro» de la red en prisión. [...] Todos ellos han sido arrestados como presuntos autores de delitos contra la salud pública, intrusismo profesional y estafa, riesgo y tenencia ilícita de armas. [...] Rafael Chacón, el «cerebro» de la operación, según la Guardia Civil, ha ingresado en prisión por orden de la titular del Juzgado de Instrucción número 2 de El Escorial. [...] En la operación, llamada «Brujo», se intervinieron 5 armas de fuego... La red pretendía abrirse al mercado internacional y vender sus productos a través de Internet o por teléfono a países como Arabia Saudí y Georgia y en el área de Sudamérica y Centroamérica. [...] Médicos cómplices de fraude. Las primeras investigaciones, llevadas a cabo por la Agencia Española del Medicamento y otras autoridades sanitarias, detectaron que la empresa fabricante del medicamento contaba con la ayuda de algunos médicos y farmacéuticos para comercializar estos productos. Así, estos médicos aconsejaban a pacientes con enfermedades graves que contactaran con la empresa fabricante para solicitar el producto, bien a través de los intermediarios ahora detenidos o utilizando una página web. Posteriormente, el producto era remitido a los pacientes mediante empresas de mensajería, con el fin de eludir los posibles controles sanitarios (Diario *El Mundo*).*

Noticia del 2 de septiembre de 2003:

*La Audiencia de Madrid no ve delito en el «caso Bio-Bac». Asegura que no se ha demostrado riesgo para la salud, ni que detrás exista una banda organizada. Ni indicios de delito, ni riesgo para la salud, ni afectados por su consumo... Tras bucear en los 2.400 folios del caso Bio-Bac, la Audiencia Provincial de Madrid no ha encontrado una sola prueba que demuestre la existencia de una banda organizada, los restos de algún enfermo envenenado o la peligrosidad de los frasquitos de aquella sustancia paralizada por el Ministerio de Sanidad a golpe de guardias civiles una noche de octubre de 2002. Un auto de la sección 17 de la Audiencia Provincial fechado el pasado 28 de julio rechaza la inhibición de la jueza de El Escorial que llevaba el caso y la ordena continuar con las diligencias, es decir, abrir un juicio oral o cerrar el asunto para siempre (Diario *El Mundo*).*

La primera de las noticias aparecía, en términos similares a la que hemos tomado de *El Mundo* del 29 de octubre de 2002, en todos los diarios nacionales; en algunos casos acompañada de fotos de la Guardia Civil que mostraban armas, una nevera con un frasco del producto incautado, además de otras que daban a entender que se trataba del alijo de una peligrosa banda de delincuentes. La segunda noticia solo podía leerse en *El Mundo* de 2 de septiembre, casi un año después, y daba cuenta de una resolución de la Audiencia Provincial de Madrid, de fecha 28 de julio, por la que se rechazaba la asociación que había establecido la Administración sanitaria durante todo este tiempo entre Bio-Bac y delito. Entre ambas noticias, casi un año de disputa entre unos pacientes, médicos y fabricante que reclamaban el acceso a Bio-Bac y una Administración que se lo negaba mezclando argumentos científicos con el recurso a la estigmatización (criminalización) del producto y de las personas que lo fabricaban y/o prescribían.

Bio-Bac ilustra el problema de las innovaciones que no son aceptadas por las instancias oficiales debido a que no han pasado la prueba de un ensayo clínico, a cuya realización en muchos de los casos previamente se han opuesto esas mismas instancias negadoras (Moss, 1980; Richards, 1988, 1991). Se trata de un producto (en la actualidad no tiene la consideración de medicamento y se comercializa como complemento alimenticio con el nombre de Renoven) que se utiliza contra distintas enfermedades como son la artritis reumatoide, el cáncer, el sida y la hepatitis. Este producto, que durante diez años estuvo financiado por la Seguridad Social, cuando en el año 1990 cambió la legislación sanitaria la Administración le negó la condición de medicamento por no haber pasado la prueba de un ensayo clínico (Campoy, 2003; Chacón Mejías, 1987; Moriano, 2003a, 2003b, 2003c).

Lo interesante de este caso es que la misma Administración que rechaza este me-

dicamento por no haber hecho un ensayo clínico es la que, primero, niega validez a los ensayos que el laboratorio afirma haber hecho fuera de España —en ocasiones niega su propia existencia— y, segundo, le impide que los realice bajo supervisión de la propia Administración. Para ello se alega que el producto no cumple los requisitos mínimos de carácter preclínico exigidos para someterse a esta evaluación metodológica, a pesar de que, como decimos, el producto había sido financiado por la Seguridad Social y llevaba en el mercado más de treinta años sin haber producido ningún daño (conocido/denunciado) contra la salud²⁰. A partir de su prohibición los propios consumidores, en vez de denunciar al fabricante, tal como ha ocurrido en otros casos (p. ej. Lipobay), constituyeron una asociación (*Consumidores de Bio-Bac*) que reclamaba su vuelta al mercado (como medicamento o como complemento alimenticio) y denunciaron al Ministerio de Sanidad ante los Tribunales de Justicia.

Paralelamente los partidos políticos PSOE (en ese momento en la oposición), IU, BNG, los Verdes y la candidata a la Presidencia de la Comunidad de Madrid en las elecciones autonómicas del 2003, Esperanza Aguirre, también intervinieron en el asunto reclamando desde distintas instancias (parlamentarias, mediáticas...) una solución que permitiera a los consumidores seguir disponiendo de este producto, tal como pretendían²¹. Además, junto a consumidores rele-

vantes (p. ej. un jefe de servicio de un gran hospital madrileño, ex secretario de Estado de Sanidad), como abogado defensor del fabricante intervino el ex ministro de Sanidad, Enrique Sánchez de León, lo cual creemos que introduce un dato importante a la hora de valorar la importancia del caso que estamos estudiando.

Además de la información anterior sobre Bio-Bac, el fabricante dice ofrecer a quien quiera pedírsela documentación de las pruebas preclínicas y de los ensayos clínicos realizados por su cuenta dentro y fuera de España. Se trata de 11 estudios preclínicos y 9 de toxicidad²². Junto a estas pruebas preclínicas, según el fabricante, Bio-Bac habría superado un ensayo clínico Fase I, tres ensayos Fase II y otros dos Fase III²³. Según la información facilitada por el fabricante, dichos estudios se realizaron mayoritariamente fuera de España, ante la negativa de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios del Ministerio de Sanidad a realizarlos en nuestro país, a pesar de haber obtenido el visto bueno de los Comités Éticos de los hospitales Ramón y Cajal y Severo Ochoa. En concreto las pruebas preclínicas y clínicas a las que nos acabamos de referir se realizaron en países tan diferentes como Alemania, Bélgica, Francia, Corea del Sur, Arabia Saudí, Dinamarca y Georgia. Con resultados satisfactorios, a decir del fabricante.

Un ejemplo de las pruebas pre-clínicas realizadas por Bio-Bac sería el estudio de

²⁰ En 1975, y por una resolución del INSALUD, se autorizó la dispensación de Bio-Bac con cargo a la Seguridad Social, resolución ratificada en 1979 por la Secretaría de Estado del Ministerio de Sanidad (Chacón Mejías, 1987: 5).

²¹ Los días 29 de abril y 5 y 6 de mayo del 2003 los partidos IU, BNG y PSOE, en el orden citado, presentaron en el Congreso de los Diputados sendas Proposiciones no de Ley, intercediendo a favor de Bio-Bac para que pudiera ser consumido bajo el rótulo de «uso pasivo» (IU), para que se tenga en cuenta la situación de los consumidores (BNG) y para que se distribuya como complemento dietético (PSOE) (Discovery Salud, 51, junio de 2003). EL 24 de septiembre, reunida la Comisión

de Sanidad en el Congreso de los Diputados, se produjo una Resolución por la que se desestimaban las tres Proposiciones (Boletín Oficial de las Cortes, 6 de octubre de 2003).

²² Los estudios preclínicos son todas aquellas pruebas que se realizan en el laboratorio y en animales de experimentación con el fin de comprobar las características de una sustancia, su posible toxicidad y la eficacia terapéutica que tiene en animales. El objetivo es ver si la sustancia puede pasar a ser probada en seres humanos mediante la realización de un ensayo clínico.

²³ Véase una explicación de las fases de los ensayos clínicos en la nota al pie 12 de este mismo artículo.

«Toxicidad aguda por vía endovenosa en ratas (test de inocuidad)». El estudio duró 14 días y fue realizado por el Laboratorio CIDA. El resultado fue que la sustancia posee una DL50 superior a 5.000 mg/kg, los animales no presentaron alteraciones y tuvieron una evolución normal. No hay toxicidad. Firmado por los siguientes especialistas: F. Palou (Director del Estudio), J. Zapatero (Director de Toxicología) y M. Lázaro (Unidad de Garantía de Calidad). Realizado el 8 de agosto de 1989.

Como ejemplo de ensayo clínico, en concreto en fase III, podemos incluir el siguiente: «Ampliación de la fase II en pacientes VIH positivos», realizado en el Hospital Kiss Curatorium de Múnich y Berlín (Alemania). Empresa responsable: MEDDOC ApS. Supervisión: Dr. Schiotz y Dr. Rittig (Dinamarca). Estudio clínico: Doctores Jägel, Guedes, Jäger y Gorriahn (Alemania). Aprobación: Comité Ético Médico. Objetivo: ampliar y profundizar los resultados de la fase II así como obtener resultados estadísticamente relevantes. Resultado: se confirman los resultados de la fase II. El producto eleva significativamente el recuento de células CD4 y CD8 sin producir efectos secundarios. Tolerancia buena a excelente. Los resultados son estadísticamente relevantes. Firmado por: Doctores Schiotz, Eva Wolf, Jägel-Guedes y Gorriahn. Fecha: Diciembre 1998.

Tras analizar la documentación aportada por el fabricante —a la que nos acabamos de referirnos en líneas anteriores, y de la cual hemos ofrecido solo una muestra—, Isabel Perancho y Alejandra Rodríguez, periodistas del *Suplemento de Salud* del diario *El Mundo*, concluyen que: «lo único que se puede concluir acerca de Bio-Bac es que, efectivamente, no parece inducir efectos tóxicos, que algunos de sus componentes pudieran tener un potencial inmuno-estimulante, según se ha visto en los estudios en animales y en cultivos celulares y se vislumbra en apenas tres trabajos en las fases iniciales en humanos, y poco más. El “inmenso volumen” de estudios en humanos al que

han hecho referencia los defensores del producto en las últimas semanas se reduce en la práctica a un ensayo de tolerancia y toxicidad (fase I) en 12 personas sanas, otros tres (fase II) en un total de 41 pacientes de artrosis y 65 de sida y uno más (el único en fase III) en 300 enfermos de artrosis, cuyos resultados son contradictorios al realizado con anterioridad en esta patología. Los expertos en sida, artrosis, microbiología e inmunología consultados admiten que los protocolos de los ensayos parecen adecuados, pero subrayan que los resultados son claramente “insuficientes” para avalar la eficacia del producto en ninguna de las citadas enfermedades. Su conclusión es que si funciona, aún está por demostrar. Comparando esta labor investigadora con la habitual en otros productos que han acabado en el mercado, el número de ensayos en cada patología es pequeño, así como el de los pacientes incluidos en cada uno de ellos» (Diario *El Mundo*, Suplemento Salud, 7 de diciembre de 2002).

Ante la crítica que se hacía en el mencionado artículo a la falta de documentación que probase los beneficios proclamados por el fabricante de Bio-Bac, parte de la cual queda recogida en la cita anterior, José Antonio Campoy, director de la revista *Discovery Salud*, argumenta lo siguiente: «Pero lo más lamentable es que en el artículo se explica que la documentación que obraba en su poder —y que les entregó precisamente quien esto escribe— no demostraba todo lo que el Sr. Chacón decía poseer. Y es lamentable porque yo mismo aclaré en persona a la redactora del suplemento que el resto de la documentación obraba en poder de Rafael Chacón y se la podría enseñar el viernes. Sin embargo, luego supe que éste la explicó que no era posible hacerlo tan pronto pero que no había inconveniente en quedar con ella el lunes. No quisieron esperar. El suplemento sale los sábados y querían sacarlo todo al día siguiente. Bien, esa premura puedo comprenderla pero lo que no es

aceptable es que en lugar de explicar a los lectores de *El Mundo* que Chacón les ha prometido entregar el resto de la documentación en breve oculten ese hecho haciendo creer que no existe nada más. Penoso» (Campoy, 2003).

Consultados los expertos por el diario *El Mundo* para que dieran su opinión sobre Bio-Bac, a un común denominador de crítica por no haber oído hablar de este producto en un congreso médico ni leído nada en ninguna revista científica, y de echar en falta que se haya realizado un ensayo para comprobar su bondad²⁴, uno de los médicos entrevistados afirmaba que «los ensayos realizados con pacientes de sida tienen muy pocos participantes. Aunque faltan algunos datos importantes, los resultados podrían servir de base para empezar a evaluar el producto en sucesivas investigaciones...» (Santiago Moreno, jefe de Infecciosas del Hospital Ramón y Cajal. *El Mundo*, 2002).

En declaraciones a Onda Cero la presidenta del Colegio de Médicos de Madrid, Julia Fariña, declararía que Bio-Bac «no es un timo ni una estafa; es un producto que estaba a la venta y lo sabía Sanidad... Había estado en la Seguridad Social hace muchos años y no había sido denunciado. Sanidad sabía de su existencia porque ha sido presentado en multitud de sitios. Otra cosa es que no haya pasado el registro... no es un timo, porque considero que la sustancia estaba dándose en función de los resultados que se obtenían» (*Onda Cero*, miércoles, 30 de octubre de 2002, citado por *Libertad Digital*, 1 de noviembre de 2002).

²⁴ Emilio Martínez Mola, jefe del Servicio de Reumatología del Hospital La Paz, diría que «si se hace un estudio con un protocolo adecuado cualquier revista lo publica, aunque solo sea nacional. No tiene sentido». El problema es que para que se acepte que el protocolo propuesto es «adecuado» y, por tanto, se apruebe la realización del ensayo, entre otras condiciones el promotor ha de haber publicado —ser conocido—. Parece que no es tan simple como se pretende.

A pesar de las informaciones anteriores, que hablan del carácter cuando menos inocuo de Bio-Bac y de tener unas condiciones mínimas que aparentemente justificarían el interés de comprobar su validez mediante la realización de un ensayo clínico, transcurrido un tiempo, y tras no poder realizar dichos ensayos con el fin de convertir Bio-Bac en un medicamento, en el año 2007 el producto fue aprobado como complemento alimenticio con el nombre de Renoven, que es con el que se sigue comercializando en la actualidad.

Si comparamos lo ocurrido con Bio-Bac con lo que hemos visto referido a Lotronex e Iressa observamos lo que parece un agravio comparativo. Todo el mundo reconoce que Bio-Bac es, cuando menos, inocuo, cosa que no se puede decir de los otros dos productos. Además tiene una historia de más de treinta años, diez de los cuales sufragado por la Seguridad Social, en los que se ha estado utilizando supuestamente con beneficios y sin problemas conocidos para la salud —algo que tampoco ocurría con los otros medicamentos—. Por otra parte, el fabricante aporta documentación que muestra que ha realizado numerosas pruebas preclínicas y clínicas en las que aparentemente Bio-Bac ha obtenido resultados favorables —como hemos tratado de mostrar los beneficios de Lotronex e Iressa quedan más que cuestionados a la luz de las críticas que recibieron tras la realización de los ensayos clínicos—. Está también la opinión de los consumidores de Bio-Bac, que lejos de protestar contra el fabricante, a la vista de las críticas que desde múltiples instancias oficiales y desde los medios de comunicación se le hicieron a este producto, lo defienden y además denuncian al propio Ministerio de Sanidad por su actuación —la misma presión ejercieron los pacientes que utilizaban Lotronex, solo que con mucho más éxito probablemente debido al mayor respaldo que tenían—. Por último, hay expertos, además de todos los médicos que lo

recetaron y lo recetaban en el momento de su prohibición, que ven probables —en unos casos— o seguros —en otros— beneficios en este producto —en estas páginas solo hemos mostrado algunas de estas opiniones favorables.

Pues bien, en las circunstancias anteriores sería comprensible que la Administración hubiera mantenido el requisito de que Bio-Bac superase la prueba de un ensayo clínico para que el producto pudiera ser reconocido como un medicamento, además realizado bajo su supervisión, pero no tanto que se negase a la realización de dicho ensayo, tal como lo demandaban el fabricante y los pacientes y lo avalaban numerosos expertos. Realmente, con toda la información que manejamos resulta difícil de entender la situación creada con este producto, y nos hace pensar que lo que ha ocurrido con Bio-Bac puede ser una prueba de lo que tratamos de mostrar en este artículo: que la aplicación de los ensayos clínicos a la evaluación de medicamentos tiene algo más que metodología, al concurrir toda una serie de condicionantes socio-económicos que determinan no solo que dichos ensayos lleguen a realizarse sino también las conclusiones a las llegan, tal como mostrábamos en nuestro anterior artículo²⁵.

²⁵ Al respecto de la dificultad de conseguir la aprobación de un ensayo clínico tenemos un buen ejemplo en el caso de la Vitamina C, auspiciada como terapia anticancerígena por el doble premio Nobel Linus Pauling. Eveleen Richards da cuenta de todos los avatares que sufrió su propuesta hasta que se aceptó que fuera evaluada mediante un ensayo clínico, y los problemas subsiguientes a los que Pauling tuvo que enfrentarse en dicha evaluación por su desacuerdo con la forma en que se estaba llevando a cabo (Richards, 1988 y 1991). Otro caso, más reciente, sería el de los trabajos sobre el cáncer desarrollados por el profesor de la UCM Antonio Brú (véase su página web o su entrada en Wikipedia), quien, a pesar del respaldo que le ha dado la propia institución, no ha conseguido que se realice un ensayo clínico donde comprobar la eventual bondad de sus investigaciones sobre el cáncer.

CONCLUSIONES

El objetivo de nuestro trabajo es básicamente metodológico: queremos saber cómo funciona el modelo de evaluación de medicamentos basado en la realización de un ensayo clínico. Tal como explicamos, dicho modelo tiene dos partes constitutivas: el método (el ensayo clínico) y los condicionantes socio-económicos que pueden influir en su implementación. Es en ambos elementos (método más condicionantes) donde ponemos nuestra atención y sobre los que basamos nuestras conclusiones. Ello no quita que de los resultados que mostramos en el artículo se pueden derivar múltiples conclusiones relacionadas con los temas que trata la sociología, tanto del conocimiento científico como de la salud y la enfermedad, y que otros investigadores pueden utilizar para sus trabajos. En el primero de los campos, nuestras conclusiones pueden contribuir a que se entienda mejor por qué de diferentes saberes que en un momento dado compiten entre sí unos son aceptados mientras que otros se quedan por el camino (Collins y Pinch, 1996 y 2005; Fleck, 1986; Latour, 1988; Wallis, 1979). Dentro del campo de la sociología de la salud y la enfermedad en nuestro trabajo hay información que puede ser utilizada para reflexionar sobre la relación entre medicina y poder (Foucault, 1966; Conrad, 1992; Conrad y Schneider, 1980; Turner, 1995; Zola, 1972); o sobre el papel de la profesión médica en la sociedad (Freidson, 1970, sería la referencia obligada); también sobre el proceso de medicalización de la sociedad en base, parcialmente, a la científicidad (legitimidad) atribuida a los saberes médicos (*British Medical Journal*, 2002; Conrad, 2007; Illich, 1975; Márquez y Meneu, 2007), y la creación de enfermedades (Cassels, 2007; Conrad, 2010; Gérvas y Pérez Fernández, 2006; Moynihan, 2003a, 2003b, 2006; Moynihan y Cassels, 2005; Moynihan *et al.*, 2002; Payer, 1992; Petersen, 2008); o, finalmente y sin ánimo de ser exhaustivos, sobre el papel de la

industria farmacéutica en la producción del conocimiento médico oficial (Abraham, 1995, 2002, 2009). Por las razones expuestas nosotros obviamos este tipo de conclusiones y nos centramos en aquellas que tienen que ver con lo que es el objetivo de nuestra investigación.

Dicho lo anterior, vayamos ya con las conclusiones. Nuestro objetivo al realizar la investigación cuyos resultados hemos ofrecido en este y en nuestro anterior artículo sobre los ensayos clínicos (Sánchez Carrión, 2012a) era comprobar cuál es el funcionamiento del *modelo metodológico de evaluación* de medicamentos, que es el que subyace al uso de los ensayos clínicos, partiendo de la hipótesis de que dicho funcionamiento presenta deficiencias. Y ello porque nuestra formación metodológica y la información de la que disponíamos al empezar este trabajo nos hacía pensar que, por un lado, el *componente tecnológico* del modelo metodológico de evaluación adolece de problemas, si no imposibles de resolver cuando menos de difícil resolución; y, por otro, el *componente deontológico*, complementario al anterior, que es el que debería garantizar el control de las eventuales desviaciones voluntarias que se pueden producir en la aplicación de la herramienta, también entendíamos que se ve cuestionado en la realización de los ensayos clínicos.

Del objetivo del que acabamos de hablar en el párrafo anterior, ¿qué queda tras nuestra investigación? Respecto del *componente técnico* de los ensayos clínicos digamos que hemos presentado dos tipos de informaciones/pruebas que pueden avalar la crítica que hacemos a este método. Por un lado, el estudio de la naturaleza del ensayo clínico y de sus requisitos, en particular el referido a la necesidad de contar con muestras representativas de pacientes para poder generalizar los resultados obtenidos con las personas que participan en el ensayo al conjunto de la población, nos muestra que tal requisito, si no imposible de cumplir, cuando menos re-

sulta de muy difícil satisfacción. Y si las muestras de pacientes no son representativas, estadísticamente hablando, tal como se observa en los casos que hemos estudiado, resultan injustificadas las estimaciones y las pruebas de significación estadísticas que se hacen en los ensayos clínicos. Y en su lugar, en vez de hablar de representatividad estadística de las muestras de pacientes que intervienen en los ensayos o de significación estadística de las conclusiones obtenidas, se debería hablar de representatividad y de significación clínicas (Jacobson *et al.*, 1999; Kazdin, 1999; Tingey *et al.*, 1996). Resultaría más apropiado.

Junto a este problema de la representatividad, a nuestro modo de ver central para cuestionar las conclusiones obtenidas en la evaluación de medicamentos en términos estadísticos y mostrar la necesidad de basar su pertinencia en otro orden de justificaciones (p. ej. de tipo clínico), hay que añadir todos los problemas metodológicos que se plantean en los ensayos clínicos (de diseño, implementación, análisis, publicación...) y que comprometen tanto su validez externa como interna. Se trata de problemas que aparecen de manera inevitable cuando se traslada una técnica pensada para hacer experimentos con plantas al campo de la salud en humanos. De este tipo de problemas, sobre los que se pone en guardia en la literatura sobre diseños experimentales, dentro de los cuales caerían los ensayos clínicos (véanse las obras clásicas de Campbell y Stanley, 1978, y de Cook y Campbell, 1979), tenemos conocimiento tanto por la literatura dedicada a estudiar los problemas metodológicos que aparecen en los ensayos clínicos como por los resultados obtenidos al estudiar la aprobación de los dos medicamentos tratados en nuestra investigación (Lotronex e Iressa).

La crítica a los ensayos por los problemas *deontológicos* que aparecen en su realización creemos haberla justificado —si se quiere parcialmente, como paso previo

a futuras investigaciones— tanto con nuestro estudio del contexto socio-económico en el que se realizan (véase la primera parte de este trabajo en Sánchez Carrión, 2012a) como en el análisis de los tres medicamentos concretos que hemos estudiado y cuyos resultados aparecen en el presente artículo. El estudio del contexto nos mostraba la excesiva influencia que tienen los laboratorios farmacéuticos sobre el conjunto de los elementos/actores que intervienen en el proceso de evaluación, haciendo que la labor de estos se vea sesgada por la actuación de aquellos. Y esto puede ocurrir tanto en las fases de realización o de evaluación del ensayo como en la de publicación de sus resultados. Este último sesgo, favorable a la publicación de ensayos que ofrecen buenos resultados en detrimento de aquellos que los obtienen malos, y que da lugar a lo que en la literatura se conoce como *sesgo de publicación*, es especialmente relevante en una medicina que pretende basarse en la evidencia, pues lo publicado es precisamente lo que sirve de evidencia a la profesión médica para decidir entre las distintas opciones terapéuticas con las que tratar a sus pacientes. También el estudio de la literatura sobre la aprobación de medicamentos, más la investigación que hemos realizado sobre el proceso de evaluación de tres medicamentos concretos, apuntan a la diferente suerte que pueden correr los medicamentos cuando quieren ser evaluados; suerte que parece ser tanto más favorable cuanto más potente sea la dimensión del laboratorio que los respalda, independientemente de lo que sería la parte metodológica de la evaluación²⁶.

²⁶ En palabras de Abraham y Reed (2001: 125), cualificados investigadores del proceso de evaluación de los medicamentos, «...la ciencia técnica de la evaluación del riesgo que tienen los medicamentos se ha convertido en un medio para disfrazar la promoción de intereses comerciales, antes que una herramienta al servicio de la salud pública».

Y si nuestras conclusiones fueran acertadas, ¿carecería de sentido la realización de ensayos clínicos para evaluar medicamentos? ¿Qué consideraciones de orden práctico cabe hacer a partir de estas conclusiones? A la primera pregunta la respuesta es, obviamente, no. Lo que estaría injustificado es pretender que la evaluación se realiza de acuerdo a criterios rigurosamente estadísticos (científicos), lo que justifica que se deje fuera de la producción de saber médico sobre las enfermedades, por no ajustarse a estándares supuestamente científicos, a todos aquellos profesionales de la salud que o bien no pueden realizar ensayos clínicos, habida cuenta de su coste y de los problemas que plantea su realización, o no se les permite que los realicen. En definitiva, marginando a la práctica totalidad de la profesión médica que ha de renunciar a la capacidad que tiene de utilizar sus conocimientos, derivados de su formación y de su práctica cotidiana, para limitarse a aplicar saberes que un número cada vez más reducido de expertos y de laboratorios farmacéuticos dicen que es la evidencia médica.

Y en el orden práctico relativizar el conocimiento supuestamente científico derivado de los ensayos clínicos significaría abrir una puerta a la aportación de nuevos saberes sobre la enfermedad. Saberes que, bien compartiendo los mismos supuestos que la medicina oficial o bien basados en supuestos distintos (por ejemplo, fusionando cuerpo y mente e introduciendo la influencia de los acontecimientos sociales a la hora de pensar sobre las enfermedades), están llamando a la puerta de la sociedad para aportar sus conocimientos. Y dicha apertura es todavía más necesaria cuando a las limitaciones de la medicina oficial de las que estamos hablando vemos que se añade la existencia de un número cada vez mayor de personas (ciudadanos todos) que se acercan a ese tipo de saberes distintos al oficial reclamando su derecho a ser, además de

escuchados, atendidos con todas las garantías, y no como si de ciudadanos de segunda categoría se tratara, que es lo que ahora ocurre²⁷.

BIBLIOGRAFÍA

- Abraham, John (1993): «Scientific Standards and Institutional Interests: Carcinogenic Risk Assessment of Benoxaprofen in the UK and US», *Social Studies of Science*, 23: 387-444.
- (1995): *Science, Politics and the Pharmaceutical Industry: Controversy and Bias in Drug Regulation*, Londres: UCL y St Martins Press.
- (2002): «The Pharmaceutical Industry as a Political Player», *The Lancet*, 360: 1498-1502.
- (2007): «Drug Trials and Evidence Bases in International Regulatory Context», *BioSocieties*, 2: 41-56.
- (2008): «Bias and Science in Knowledge Production: Implications for the Politics of Drug Regulation», en O. O'Donovan y K. Glavanis-Grantham (eds.), *Power, Politics and Pharmaceuticals*, Cork: Cork University Press.
- (2009): «The Sociological Concomitants of the Pharmaceutical Industry and Medications», en P. Conrad et al. (eds.), *American Sociological Association Handbook of Medical Sociology*, Vanderbilt: Vanderbilt University Press.
- y Courtney Davis (2009): «Drug Evaluation and the Permissive Principle: Continuities and Contradictions between Standards and Practices in Antidepressant Clinical Trial Regulation», *Social Studies of Science*, 39: 569-598.
- y Graham Lewis (1998): «Secrecy and Transparency of Medicines Licensing in the EU», *The Lancet*, 352: 480-482.
- y — (1999): «Harmonising and Competing for Medicines Regulation: How Healthy are the European Union's System of Drug Approval?», *Social Science and Medicine*, 48, 11: 1655-1667.
- y Tim Reed (2001): «Trading Risks for Markets: The International Harmonization of Pharmaceutical Regulation», *Health, Risk & Society*, 3 (1): 113-128.
- Als-Nielsen, Bodil, Wendong Chen, Christian Gluud y Lise L. Kjaergard (2003): «Association of Funding and Conclusions in Randomized Drug Trials: A Reflection of Treatment Effect or Adverse Events?», *Journal of the American Medical Association*, 290 (7): 921-928.
- Altman, Douglas G. (2002): «Poor-quality Medical Research», *Journal of the American Medical Association*, 287: 2765-2767.
- Angell, Marcia (2000): «Is Academic Medicine for Sale?», *New England Journal of Medicine*, 342: 1516-1518.
- AstraZeneca (2002): «IRESSA (ZD1839, gefitinib): ODAC Briefing Document», AstraZeneca.
- Barbehenn, Elizabeth, Peter Lurie y Sidney M. Wolfe (2000a): «Alosetron for Irritable Bowel Syndrome», *The Lancet*, 356, 9246: 2009.
- (2000b): «Petition to the Food and Drug Administration to Remove Lotronex from the Market», *Public Citizen HRG Publication #1533*.
- (2001): «Letter to the FDA Concerning a Memo from their Office of Post-marketing Drug Risk Assessment (OPDRA) that Confirms and Extends the Dangers of the Drug Lotronex for Irritable Bowel Syndrome», *Public Citizen HRG Publication #1566*.
- (2003a): «Letter to FDA Expressing Concerns about the Pending Approval of the Cancer Drug Gefitinib (IRESSA)», *Public Citizen HRG Publication #1665*.
- (2003b): «Petition to the FDA to Add a Black Box Warning to the Label of the Cancer Drug IRESSA», *Public Citizen HRG Publication #1667*.
- Barnes, Patricia M., Eve Powell-Griner, Kim McFann y Richard L. Nahin (2004): «Complementary and Alternative Medicine Use Among Adults, United States, 2002», *Adv Data*. May 27 (343): 1-19.
- , B. Bloom y Richard L. Nahin (2008): «Complementary and Alternative Medicine use among Adults and Children: United States», 10 (12): 1-23.
- Beck, Ulrich, Anthony Giddens y S. Lash (1997): *Modernización reflexiva*, Madrid: Alianza Editorial.

²⁷ Tres buenas referencias para saber de la importancia que tienen las medicinas complementarias y alternativas son los trabajos de Eisenberg et al. (1998) y Barnes et al. (2004 y 2008), en los que se ofrecen datos estadísticos sobre el creciente uso de estas medicinas en los EE.UU —lamentablemente, en España la Encuesta de Salud del Ministerio de Sanidad apenas incluye preguntas sobre este tema, por lo que se carece de datos al respecto—. Sobre las razones que llevan al uso de las medicinas alternativas, razones fundamentalmente de tipo postmoderno, véanse dos artículos de Siahpush (1998 y 2000).

- BioSocieties (2007): Special Issue: The Construction and Governance of Randomised Controlled Trials, *BioSocieties*, 2 (1).
- Bodenheimer, Thomas (2000): «Uneasy Alliance - Clinical Investigators and the Pharmaceutical Industry», *New England Journal of Medicine*, 342, 20: 1539-1544.
- British Medical Journal (Editorial) (1994): «The Scandal of Poor Medical Research», *British Medical Journal*, 308: 283-284.
- British Medical Journal (2002) Número monográfico sobre la medicalización, *British Medical Journal*, 324.
- Cameron, Daniel J. (2006): «Generalizability in two clinical trials of Lyme disease», *Epidemiologic Perspectives & Innovations*, 3: 12.
- Camilleri, M., A. Northcutt, S. Kong, G. Dukes, D. McSorley y A. Mangel (2000): «Efficacy and Safety of Alosetron in Women with Irritable Bowel Syndrome: A Randomised, Placebo-controlled Trial», *The Lancet*, 355, 9209: 1035-1040.
- Campbell, D. y J. Stanley (1978): *Diseños experimentales y cuasi experimentales en la investigación social*, Buenos Aires: Amorrortu.
- Campoy, José Antonio (2003): «La verdad sobre el Bio-Bac», *Discovery Salud*, 46.
- Carroll, Kathleen M., Charla Nich, A. Thomas McLellan, James R. McKay y Bruce J. Rounsaville (1999): «“Research” versus “real-world” patients: representativeness of participants in clinical trials of treatments for cocaine dependence», *Drug Alcohol Dependence*, 54 (2): 171-177.
- Cassels, Alan (2007): *The ABCs of Disease Mongering: An Epidemic in 26 Letters*, Victoria: EmDash Publishing.
- Cauchon, Denis (2000): «FDA Advisers Tied to Industry», *USA Today*, 25 de septiembre.
- Chacón Mejías, Fernando (1987): *Protobios o enzimas vivientes*, Córdoba: Chacón Cáncer.
- Clarke, Mike y Andrew Oxman (2003): *Cochrane Reviewers' Handbook 4.1.6*, Oxford: The Cochrane Library.
- Collins, Harry y Trevor Pinch (1996): *El golem. Lo que todos deberíamos saber acerca de la ciencia*, Barcelona: Grijalbo Mondadori.
- (2005): *Dr. Golem: How to Think about Medicine*, Chicago: University of Chicago Press.
- Conrad, Peter (1992): «Medicalization and Social Control», *Annual Review of Sociology*, Vol. 18: 209-232.
- (2007): *The Medicalization of Society: On the Transformation of Human Conditions into Treatable Disorders*, Baltimore: Johns Hopkins University Press.
- (2010): «The social construction of illness: key insights and policy implications», *Journal of Health and Social Behavior*, 51(S): S67-S79.
- y Kristin K. Barker (2010): «The Social Construction of Illness: Key Insights and Policy Implications», *Journal of Health and Social Behavior*, 51 (S): S67-S78.
- y Joseph W. Schneider (1980): *Deviance and Medicalization: From Badness to Sickness*, St. Louis: Mosby.
- Cook, T. D. y D. T. Campbell (1979): *Quasi-experimentation: Design and Analysis for Field Settings*, Chicago: Rand McNally.
- Davis, Courtney y John Abraham (2009): «Deconstructing Pharmaceutical “Science”, “Innovation”, and “Therapeutic Breakthrough”: A case study in the ideologies and realities of drug regulation in the US and supranational EU», paper presentado en la *Tracing Pharmaceuticals' Conference*, Universidad de Edimburgo, del 17 al 20 de junio de 2009.
- (2010): «Rethinking Innovation Accounting in Pharmaceutical Regulation: A case Study in the Deconstruction of Therapeutic Advance and Therapeutic Breakthrough», *Science Technology Human Values OnlineFirst*.
- De la Serna, José Luis (2003): «¿Cuál es la tasa de supervivencia con Iressa?», *El Mundo Salud*, 31 de julio.
- Djulfbegovic, Benjamin *et al.* (2000): «The Uncertainty Principle and Industry-sponsored Research», *The Lancet*, 356, 9248, 23 de diciembre.
- Dowie, Mark (2004): «Biotech Critics at Risk. Economics Calls the Shots in the Debate», *San Francisco Chronicle*, 11 de enero.
- Eisenberg, David M., Roger B. Davis, Susan L. Ettner, Scott Appel, Sonja Wilkey, Maria Van Rompay y Ronald C. Kessler (1998): «Trends in Alternative Medicine Use in the United States, 1990-1997. Results of a Follow-up National Survey», *Journal of the American Medical Association*, 280, 18: 1569-1575.

- FDA (2000a): «FDA Approves Irritable Bowel Syndrome Treatment for Women», *FDA Talk Paper*, 9 de febrero.
- (2000b): *NDA 21-107: Memorandum: Lotronex (alosetron) Safety & Risk Management Summary*, Department of Health and Human Services, Center for Drug Evaluation and Research.
- (2002a): «Drug Information: Patient-physician Agreement for Lotronex», *Center for Drug Evaluation and Research*, 7 de junio.
- (2002b): FDA Advisory Committee Meeting Briefing Document NDA 21-399 for the use of IRESSA for the treatment of patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) who have previously received platinum-based chemotherapy, 20 de agosto de 2002. http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/02/briefing/3894B1_01_AstraZeneca.pdf.
- (2002c): *Oncologic Drugs Advisory Committee, 72nd Meeting* <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/02/transcripts/3894T.htm>
- (2003a): «Questions and Answers on Iressa», www.dsa.gov/drug/infopage/iressa/iressaQ&A.htm
- (2003b): «FDA Approves New Type of Drug for Lung Cancer», *Press Release de la FDA*, 5 de mayo, www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2003/NEW00901.html
- Feuerstein, Adam (2002a): «After Iressa, Investors Embrace Gentler FDA», *The Street.com* (en línea). http://www.thestreet.com/_yahoo/tech/adamfeuerstein/10044154.html, último acceso, 1 de octubre de 2011.
- (2002b): «AstraZeneca Scores Come back Victory on Iressa», *The Street.com* (en línea). http://www.thestreet.com/_yahoo/tech/adamfeuerstein/10044113.html, último acceso, 1 de octubre de 2011.
- Fleck, Ludwik (1986) [1935]: *La génesis y el desarrollo de un hecho científico*, Madrid: Alianza Editorial.
- Foss, Krista (1999): «Medical Studies: Trials and Errors», *Globe & Mail*, Nov. 23, Sect. R: R10.
- Foucault, Michel (1966): *El nacimiento de la clínica. Una arqueología de la mirada médica*. Madrid: Siglo XXI.
- Freak-Poli, Rosanne, Peng Bi y Janet E. Hiller (2007): «Trends in Cancer Mortality during the 20th Century in Australia», *Australian Health Review*, 31(4): 557-564.
- Garattini, Silvio y Vittorio Vértete (2001): «Adjusting Europe's Drug Regulation to Public Health Needs», *The Lancet*, 358: 64-67.
- Gérvas, Juan y Mercedes Pérez Fernández (2006): «Uso y abuso del poder médico para definir enfermedad y factor de riesgo, en relación con la prevención cuaternaria», *Gaceta Sanitaria*, 20 (Suplemento 3): 66-71.
- Gotay, Carolyn C. (2006): «Increasing Trial Generalizability», *Journal of Clinical Oncology*, 24 (6): 846-847.
- Hama, Rokuro (2003): «Iressa Should Have Never Been Aproved», ISDB Newsletter, 17. <http://npojp.org/iressa/iressaalSDB-Feb-2.html>
- Holmberg, Lars, Michael Baum y Hans-Olov Adami (1999): «On the scientific inference from clinical trials», *Journal of Evaluation in Clinical Practice*, 5 (2): 157-162.
- Horton, Richard (2001): «Lotronex and the FDA: A Fatal Erosion of Integrity», *The Lancet*, 357, 9268: 1544-1545.
- Illich, Ivan (1975): *Némesis médica: la expropiación de la salud*, Barcelona: Barral Editores.
- Inoue, Akira, Yasuo Saijo, Makoto Maemondo, Kazunori Gomi, Yutaka Tokue, Yuichiro Kimura, Masahito Ebina, Toshiaki Kikuchi, Takuya Moriya y Toshihiro Nukiwa (2003): «Severe Acute Interstitial Pneumonia and Gefitinib», *The Lancet*, 361, 9352: 137-139.
- Inranzo, J. Manuel, J. Rubén Blanco, Teresa González de la Fe, Cristóbal Torres y Alberto Cotillo (1995): *Sociología de la ciencia y la tecnología*, Madrid: Consejo Superior de Investigaciones Científicas.
- y J. Rubén Blanco (1999): *Sociología del conocimiento científico*, Madrid: CIS.
- Jacobson, N. S., L. J. Roberts, S. B. Berns, y J. B. McGlinchey (1999): «Methods for Defining and Determining the Clinical Significance of Treatment Effects: Description, Application, and Alternatives», *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 67: 300-301.
- Jadad, Alejandro R. (1998): «The randomized controlled trial gets a middle-aged checkup», *Journal of the American Medical Association*, 279: 319-320.
- Jüni, Peter, Douglas G. Altman y Matthias Egger (2001): «Assessing the quality of controlled clinical trials», *British Medical Journal*, 323: 42-46.
- Kazdin, Alan E. (1999): «The Meanings and Measurement of Clinical Significance», *Journal of*

- Consulting and Clinical Psychology*, 67 (1): 332-339.
- Kolata, Gina (2009): «As Other Deaths Rates Fall, Cancer Scarcely Moves», *The New York Times*, 24 de abril.
- Lasser, Kareen E., Paul D. Allen, Steffie J. Woolhandler, David V. Himmelstein, Sidney M. Wolf y David H. Bor (2002): «Timing of New black-box Warning and Withdrawals from Prescription Medications», *Journal of the American Medical Association*, 287: 2215-2220.
- Latour, Bruno (1988): *The Pasteurization of France*, Cambridge, Mass: Harvard University Press.
- Márquez, Soledad y Ricard Meneu (2007): «La medicalización de la vida y sus protagonistas». *Eikasi, Revista de Filosofía*, II 8: 65-86.
- M. D. (2003): «Un fármaco contra el cáncer de pulmón, relacionado con 81 muertes en Japón», *ABC*, 6 de diciembre.
- McCarthy, Michael (2002): «FDA Recommends Bringing Controversial IBS Drug Back», *The Lancet*, 359, 9316: 1491-1492.
- Mills, James L. (1993): «Data Torturing», *New England Journal of Medicine*, 329: 1196-1199.
- Montaner, Julio S. G., Michael V. O'Saughnessy y Martín T. Schechter (2001): «Industry-sponsored Clinical Research: A Double-edged Sword», *The Lancet*, 358: 1893-1895.
- Moriano, Fermín (2003a): «Bio-Bac: historia de un descubrimiento», *Discovery Salud*, 46 (1): 26-32.
- (2003b): «Evidencias científicas de la eficacia de Bio-Bac», *Discovery Salud*, 47 (2): 34-42.
- (2003c): «Qué es y significa para el mundo Bio-Bac», *Discovery Salud*, 48 (3): 28-34.
- Moss, R. V. (1980): *The Cancer Syndrome*, Nueva York: The Grove Press.
- Moynihan, Ray (2003a): «Who pays for the pizza? Redefining the relationship between doctors and the drug industry. 1: Entanglement», *British Medical Journal*, 326: 1189-1192.
- (2003b): «Who pays for the pizza? Redefining the relationship between doctors and the drug industry. 2: Disentanglement», *British Medical Journal*, 326: 1193-1196.
- (2006): «Scientists find new disease: motivational deficiency disorder», *British Medical Journal*, 332: 745.
- , Iona Heath, David Henry y Peter Gotzche (2002): «Selling sickness: the pharmaceutical industry and disease mongering Commentary: Medicalisation of risk factors», *British Medical Journal*, 324: 886-891.
- Moynihan, Ray y Alan Cassels (2005): *Selling sickness: How the world's biggest pharmaceutical companies are turning us all into patients*, Nueva York: Nation Books.
- Payer, Lynn (1992): *Disease-Mongers*, Nueva York: John Wiley.
- Perancho, Isabel y Alejandra Rodríguez (2002a): «Bio-Bac, 'milagro' sin ciencia», *Suplemento de Salud de El Mundo*, 7 de diciembre.
- y José Luis de la Serna (2002b): «Los pacientes elevan su voz», *El Mundo*, 5 de octubre.
- Petersen, Melody (2008): *Daily Meds: How the Pharmaceutical Companies Transformed Themselves into Slick Marketing Machines and Hooked the Nation on Prescription Drugs*, Farrar: Straus & Giroux.
- Public Citizen (2000a): «Petition to the Food and Drug Administration to remove Lotronex from the market», *Public Citizen HRG Publication #1533*, de 31 de agosto.
- (2000b): «Letter to the Food and Drug Administration updating the number of cases of ischemic colitis reported in our 8/31/00 petition», *Public Citizen HRG Publication #1544*, de 30 de octubre.
- (2000c): «Letter to Lancet on Alosetron for irritation bowel syndrome showing data manipulation in a company-sponsored clinical trial», *Public Citizen HRG Publication #1551*, de 9 de diciembre.
- (2001a): «Letter to the FDA concerning a memo from their Office of Post-marketing Drug Risk Assessment (OPDRA) that confirms and extends the dangers of the drug Lotronex for irritable bowel syndrome», *Public Citizen HRG Publication #1566*, de 18 de abril.
- (2001b): «Problems in the new drug approval process: a case study of Lotronex», *Public Citizen's Congress Watch*.
- (2002a): «Problems in the new drug approval process: a case study of Lotronex», *Public Citizen*, 23 de abril.
- (2002b): «Allowing Lotronex back on the market will endanger patients», *Public Citizen's Congress Watch* de 7 de junio.

- (2003a): «Cancer drug Iressa should not be approved, Public Citizen tells FDA», *Public Citizen Press Release*.
 - (2003b): *The other drug war 2003: drug companies deploy an army of 675 lobbyists to protect profits*, Public Citizen's Congress Watch.
 - (2003c): «Petition to the FDA to add a black box warning to the label of the cancer drug IRESSA», HRG Publication #1667.
- Ramsay, Sarah (2001): «Online Database Reveals Researchers' Industry Ties», *The Lancet*, 357, 9269: 1677.
- Richards, Eveleen (1988): «The Politics of Therapeutic Evaluation: The Vitamin C and Cancer Controversy», *Social Studies of Science*, 18: 653-701.
- (1991): *Vitamin C and Cancer: Medicine or Politics?*, Londres: Macmillan.
- Sánchez Carrión, Juan Javier (2012a): «Sociología de la evaluación médica: problemas metodológicos y contexto socio-económico de los ensayos clínicos», mimeografiado (en proceso de evaluación).
- (2012b): «La encuesta, herramienta cognitiva», *Papers*, 97 (1): 169-192.
- Serna, José Luis de la (2001): «400 nuevos fármacos contra el cáncer», *El Mundo*, 3 de noviembre.
- Siahpush, Mohammad (1998): «Postmodern Values, Dissatisfaction with Conventional Medicine and Popularity of Alternative Therapies», *Journal of Sociology*, 34 (1): 58-70.
- (2000): «A Critical Review of the Sociology of Alternative Medicine: Research on Users, Practitioners and the Orthodoxy», *Health*, 4 (2): 159-178.
- Solís, Carlos (1994): *Razones e intereses. La historia de la ciencia después de Khun*, Barcelona: Paidós.
- Stolley, Paul D. (2002): «Statement», Testimony before FDA Gastrointestinal Drugs and Drug Safety Advisory Committee Hearing concerning Alose-tron, 23 de abril de 2002.
- Surman, Craig BruceHackett, Michael C. Monuteaux, Carter R. Petty, Stephen V. Faraone, Thomas J. Spencer, Nicole F. Chu y Joseph Biederman (2010): «Representativeness of participants in a clinical trial for attention-deficit/hyperactivity disorder? Comparison with adults from a large observational study», *Journal of Clinical Psychiatry*, 71(12): 1612-1616.
- Suzuki, Toshihiro (2003): «Petition for immediate cessation of all sales of Iressa and subsequent revocation of Ministry of Health, Labor and Welfare approval for Iressa for treatment of lung cancer», ISDB Newsletter, 17. <http://www.yakugai.gr.jp/english/030401.html>
- The Lancet (2001): «The Tightening Grip of Big Pharma», *The Lancet*, 357, 9263: 1141.
- (2002): «The FDA and The Lancet: an exchange», *The Lancet*, 358, 9279: 415-418.
- Tingey, R. C., M. J. Lambert, G. M. Burlingame y N. B. Hansen (1996): «Assesing Clinical Significance: Proposed Extensions to Method», *Psychotherapy Research*, 6 (2): 109-123.
- Turner, Bryant S. (1995): *Medical power and social knowledge*, Londres: Sage Publications.
- Wallis, Roy (1979): *On the Margins of Science: The Social Construction of Rejected Knowledge*, Sociological Review Monographs, 27, Stafford: University of Keele.
- Warde, Ibrahim (2001): «Conflicts of Interest in the Campus. For Sale: US Academic Integrity», *Le Monde Diplomatique*, 1 de marzo.
- Wazana, A. (2000): «Physicians and the Pharmaceutical Industry: Is a Gift ever just a Gift?», *Journal of the American Medical Association*, 283: 373-380.
- Westen, Drew I. (2005): «Patients and Treatments in Clinical Trials are not Adequately Representative of Clinical Practice», en Norcross, John C. et al. (eds.), *Evidence-Based Practices in Mental Health*, Washington D.C.: American Psychological Association.
- Will, Catherine M. (2007): «The Alchemy of Clinical Trials», *BioSocieties*, 2 (1): 85-99.
- Willman, David (2000a): «The Rise and Fall of the Killer Drug Razulin», *Life Extension Magazine*, septiembre.
- (2000b): «FDA Minimized Issue of Lotronex's Safety», *Los Angeles Times*, 16 de noviembre.
 - (2000c): «Drug Lotronex Pull over for Safety Fears», *Los Angeles Times*, 29 de noviembre.
 - (2000d): «How a New Policy Led to Seven Deadly Drugs», *Los Angeles Times*, 20 de diciembre.
 - (2000e): «Lotronex: Officer Foresaw Deadly Effects», *Los Angeles Times*, 20 de diciembre.
- Wilmshurst, Peter (1997): «The Politics of Disclosure», *The Lancet*, 349 (9064): 1558.

- (2000): «Academia and industry», *The Lancet*, 356, 9226: 338-339.
- Wolfe, Sidney M. (2002): «Benefits of Alosetron: serious problem with Irritable Bowel Syndrome studies because very high placebo response rate», Testimony before FDA Gastrointestinal Drugs and Drug Safety Advisory Committee Hearing concerning Alosetron, 23 de abril.
- , Elizabeth Barbehenn y Larry Sasich (2000): «Letter to the Food and Drug Administration Updating the number of cases of ischemic colitis reported in our 8/31/2000 petition», Public Citizen HRG Publication #1544.
- Wright, James R., Sarah Bouma, Ian Dayes, Jonathan Sussman, Marko R. Simunovic, Mark N. Levine y Tim J. Whelan (2006): «The importance of reporting patient recruitment details in phase III trials», *Journal of Clinical Oncology*, 24: 843-845.
- Zimmerman, Mark, Jill I. Mattia y Michael A. Posternak (2002): «Are Subjects in Pharmacological Treatment Trials of Depression Representative of Patients in Routine Clinical Practice?» *American Journal of Psychiatry*, 159: 469-473.
- Zola, Irving Kenneth (1972): «Medicine as an Institution of Social Control», *The Sociological Review*, 20 (4): 487-509.

RECEPCIÓN: 13/09/2011

REVISIÓN: 02/07/2012

APROBACIÓN: 20/08/2012