

Ensayos clínicos en congresos médicos: un estudio sobre conflicto de intereses

Milton Luiz Nascimento¹, Cláudio Lorenzo¹, Mauro Niskier Sanchez¹

1. Universidade de Brasília, Brasília/DF, Brasil.

Resumen

Este artículo analiza los conflictos de intereses en ensayos clínicos presentados en congresos brasileños de cinco especialidades médicas, realizados entre 2004 y 2018. Se analizaron 407 resúmenes de 22 años. Tras aplicados los criterios de selección se obtuvo un *corpus* de 77 ensayos. Hubo una mayor frecuencia de conflictos de intereses en ensayos con medicamentos para los que no había medicaciones genéricas/similares ($p=0,000$), y el 48% con conflictos no hubo su declaración. Los resultados favorables para droga prueba están en el 90,9% del total de ensayos, pero el 48,6% de ellos no informó el valor de p . Las categorías terapéuticas más probadas fueron inmunosupresores e inmunomoduladores, antidiabéticos y antineoplásicos, que juntas compusieron el 68,9% del total de fármacos. Los resultados apuntan a conflictos de intereses ocultos, sobreestimación de los resultados positivos de las drogas prueba, no siempre con evidencia suficiente, y concentración de la producción en medicamentos de alto costo.

Palabras clave: Ensayo clínico. Industria farmacéutica. Conflicto de intereses. Ética en investigación. Conferencia clínica.

Resumo

Ensaio clínico em congressos médicos: estudo sobre conflito de interesses

Este artigo busca investigar conflitos de interesses envolvendo a apresentação de ensaios clínicos em congressos brasileiros de cinco especialidades médicas, ocorridos entre 2004 e 2018. Foram estudados 407 resumos em 22 anos. Após aplicar critérios de seleção, obteve-se um *corpus* de 77 ensaios. Detectou-se maior frequência de conflitos de interesses envolvendo ensaios com drogas para as quais não havia genéricos/similares ($p=0,000$), sendo que em 48% daqueles em conflito de interesses não houve declaração. Os resultados favoráveis à droga-teste ocorreram em 90,9% do total de ensaios, mas em 48,6% deles não foi reportado valor de p . As categorias terapêuticas mais testadas foram imunossupressores e imunomoduladores, antidiabéticos e antineoplásicos, que, juntas, representaram 68,9% do total de drogas envolvidas. Os resultados apontam conflitos de interesses ocultos, supervalorização de resultados positivos de drogas-testes, nem sempre com evidências suficientes, e concentração de produção em drogas de alto custo.

Palavras-chave: Ensaio clínico. Indústria farmacêutica. Conflito de interesses. Ética em pesquisa. Conferência clínica.

Abstract

Clinical trials in medical conferences: a study on conflict of interest

This article seeks to investigate conflicts of interest involving the presentation of clinical trials in Brazilian congresses of five medical specialties between 2004 and 2018. A total of 407 abstracts in 22 annals were studied. After applying selection criteria, we reached a corpus of 77 essays. A higher frequency of conflicts of interest was found involving essays with drugs for which no generic/similar option was available ($p=0.000$), and 48% of those with a conflict of interest declared nothing. Favorable results to the test drug occurred in 90.9% of the total of essays, but 48.6% of them lacked the p -value. The most tested therapeutic categories were immunosuppressors and immunomodulators, antidiabetic, and antineoplastic, which, together, amounted to 68.9% of the total of the involved drugs. The results pointed to hidden conflicts of interest, overvaluing of positive results of test drugs, not always with sufficient evidence, and focus of production on high-cost drugs.

Keywords: Clinical trial. Drug industry. Conflict of interests. Research, ethics. Clinical conference.

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de interés.

Según un *ranking* publicado por la revista *Forbes* en 2015¹, el desarrollo de tecnologías sanitarias por parte de las empresas farmacéuticas transnacionales era considerada la actividad industrial más rentable del planeta. Una encuesta realizada por EvaluatePharma en 2018 estimó un crecimiento anual del 6% en los ingresos de estas empresas a nivel mundial, que puede alcanzar, en 2024, unos ingresos totales de 1,2 billones de dólares².

En las últimas tres décadas, la estrategia productiva de la industria farmacéutica ha recibido muchas críticas, bajo el argumento de que, luego de la firma del *Acuerdo sobre los Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual Relacionados con el Comercio*³, en 1994, la producción comenzó a orientarse hacia un nicho específico de enfermedades crónico-degenerativas, con predominio de medicamentos de imitación que buscan reemplazar un producto anterior con patente vencida o competir con un medicamento exitoso producido por otra empresa⁴⁻⁷.

Otros estudios han demostrado que las verdaderas innovaciones se centran en medicamentos de alto costo destinados a enfermedades congénitas, autoinmunes y cáncer⁸. Hoefler y colaboradores⁹, en un estudio que investigó el valor terapéutico de los 236 nuevos medicamentos analizados y aprobados en Brasil entre 2004 y 2016, demostró una discrepancia entre las necesidades de salud pública y los objetivos de los ensayos clínicos. Según los autores, solo el 14% del total fue considerado innovador, y esa fue también la proporción aproximada de medicamentos incorporados a la atención farmacéutica por el Sistema Único de Salud (SUS)⁹.

Además, ya está bien demostrado en la literatura que los ensayos clínicos financiados por la industria dan resultados favorables con una frecuencia mucho mayor que los ensayos independientes para los mismos medicamentos y que existe una práctica sistemática de prohibir la publicación de resultados negativos y no ponerlos a disposición de los datos brutos de las pruebas para una verificación independiente de los cálculos¹⁰⁻¹³.

Para algunos autores, estos resultados científicamente dudosos han sido el centro de un marketing agresivo dirigido a los médicos, incluido el apoyo a actividades académicas y sociales en la categoría¹⁴. La práctica clínica también se ve afectada por estas relaciones, ya que la prescripción de medicamentos se ve incentivada por una publicidad intensa y otros esfuerzos de la industria que,

de forma encubierta, tienen el objetivo final de recolectar prescripciones¹⁵.

De esta manera, el apoyo financiero masivo de la industria farmacéutica a los congresos médicos ha traído una especial preocupación, dada la posibilidad de influir en la práctica clínica en una dirección contraria al interés del paciente y disfrazar las actividades de marketing como educación médica, con el potencial de llegar a miles de médicos y estudiantes^{16,17}. En este sentido, Massud¹⁵ demuestra que alrededor de un tercio de los gastos de las empresas farmacéuticas se gastan en marketing, que la tasa de prescripción aumenta cuando los médicos asisten a simposios financiados por la empresa y reciben muestras, y que esta práctica es perjudicial para los pacientes^{15,18}. Una revisión sistemática de 2003, aún no actualizada, mostró que alrededor de una cuarta parte de los investigadores clínicos tenían algún tipo de vínculo financiero con la industria farmacéutica y que aproximadamente dos tercios de las instituciones académicas tenían alianzas con empresas para financiar la investigación¹⁹.

Sin embargo, el concepto de conflicto de interés no es consensuado en la literatura. Algunos autores^{14,16}, siguiendo a la Asociación Médica Mundial²⁰, consideran que el conflicto de interés es real o fáctico sólo cuando se demuestra que un interés secundario influyó en la valoración del interés primario, que sería el bienestar del paciente o la contribución científica por la interpretación rigurosa de los datos. En este caso, la mera existencia de vínculos financieros entre la industria y los médicos caracterizaría un “conflicto de interés potencial”, y no un conflicto de interés de hecho.

Para otros autores²¹⁻²³, la influencia de los intereses en los resultados de un estudio ya caracteriza una mala conducta científica, y no simplemente un conflicto de intereses. Desde esta perspectiva, el conflicto de intereses ya sería real cuando se acredita la existencia de un interés secundario que podría influir, aunque sea de manera inconsciente, en el interés primario o que pudiera ser percibido por el receptor de la comunicación científica como capaz de haberlo influido. De acuerdo con esta definición, cualquier relación financiera entre investigadores e industria ya caracteriza un conflicto de interés fáctico, aunque esto no implica necesariamente una desviación de la conducta ética profesional o falta de integridad científica en los datos presentados. Así, el “conflicto de interés potencial”

se daría cuando existieran razones para asumir un vínculo financiero desconocido u otras situaciones que pudieran involucrar intereses secundarios no financieros, tales como los de carácter ideológico, político, académico, religioso, entre otros²¹⁻²³. Importantes revistas, como la revista *Nature*, utilizan esta última distinción en su política de publicación²⁴, al igual que el Consejo Internacional de Editores Científicos²⁵, y esta es la perspectiva adoptada por los autores de este artículo.

Los estudios que evalúan conflictos de intereses en ensayos clínicos presentados en congresos médicos son importantes para informar a la comunidad científica sobre el grado de imparcialidad de los estudios presentados en estos eventos, pero aún son muy escasos en la literatura. El objetivo de este artículo es investigar la existencia de conflictos de intereses económicos que involucran a autores de ensayos clínicos publicados en los anales de congresos brasileños de especialidades médicas, comparando su frecuencia en dos categorías de medicamentos: 1) aquellos con genéricos disponibles en el mercado; y 2) aquellos para los que aún no existen genéricos y cuya explotación comercial pertenece a una sola industria.

Método

Se trata de un estudio documental cuyo corpus de análisis estuvo formado por resúmenes de ensayos clínicos publicados en 22 actas de congresos brasileños de cardiología, endocrinología, nefrología, psiquiatría y reumatología. Los congresos de especialidad fueron seleccionados por conveniencia, buscando asociar la disponibilidad de acceso a las actas con las especialidades involucradas en el tratamiento de enfermedades crónico-degenerativas que, según la literatura^{7,8,10,11}, han concentrado la mayor producción de nuevas drogas.

Las actas estudiadas fueron obtenidas de internet o recibidas de asociaciones de especialistas, según solicitud por correspondencia. Se definió el período de 2004 a 2018 para estudiar fármacos que tienen menos de 20 años y, por lo tanto, con patentes protegidas, ya que el registro de la molécula suele hacerse unos años antes del inicio de las primeras pruebas. Se incluyeron ensayos clínicos de cualquier etapa, excluyendo ensayos preclínicos y estudios de casos.

Se analizaron dos conjuntos de variables. El primer conjunto constaba de variables relacionadas

con los propios ensayos clínicos: clase terapéutica del fármaco de prueba, según su registro en la Anvisa; año de registro; proporción de resultados favorables y desfavorables para la prueba de drogas; y presencia de cálculo de valor *p* para el resultado. El segundo grupo incluyó variables relacionadas con la identificación de conflictos de interés: evidencia de patrocinio de las industrias titulares de las patentes al congreso donde se presentó el ensayo; y existencia de un vínculo, que, según la literatura²¹⁻²⁵, caracterizó un conflicto de interés financiero entre al menos uno de los autores del ensayo y la industria titular de la patente.

Posteriormente, estos conjuntos de variables se compararon entre dos grupos de medicamentos: 1) aquellos que no tenían genéricos o medicamentos similares y cuya explotación comercial era, por lo tanto, exclusiva de una sola industria; y 2) aquellos que ya tienen genéricos o productos similares en el mercado. La información sobre la existencia de genéricos y productos similares fue recopilada de la base de datos de Anvisa.

Se utilizó la prueba de igualdad de proporciones con el software Stata versión 12 para evaluar la significación estadística de las diferencias entre los grupos estudiados. La hipótesis central fue que los conflictos de interés serían más frecuentes en ensayos con fármacos para los que no se dispone de genéricos o fármacos similares.

La búsqueda de datos sobre el patrocinio de la industria se realizó a partir de múltiples fuentes: las propias actas; programa general del congreso; sitio web del evento; sitio web de la sociedad médica especializada del congreso; sitio web de Interfarma; y búsqueda directa en plataformas de búsqueda web cruzando el nombre de las industrias con el nombre del congreso. La búsqueda de vínculos financieros entre los autores y las empresas productoras de los medicamentos se realizó en bancos de información de acceso público: sitios web de laboratorios; bases de datos sobre profesionales e investigadores de la salud; y artículos anteriores publicados por los autores. También se realizó una búsqueda directa cruzando el nombre del autor con el nombre del fármaco o laboratorio. Al encontrar la información que caracterizó el vínculo financiero, se anotó, seguido de una captura de pantalla y archivo.

Se consideraron un bono que caracterizó un conflicto de intereses económicos las siguientes circunstancias:

1. Recibo de asistencia en viaje, honorarios o financiamiento para estudios;
2. Participación en un equipo de investigación de laboratorio o contrato de consultoría científica;
3. Relación laboral con el laboratorio (también se verificó si hubo declaración de conflicto por parte del autor en la publicación, como exige la normativa brasileña).

Toda la investigación se realizó con base en documentos y fuentes de datos de acceso público, por lo que esta investigación no se encuadra entre las que deben ser sometidas a un comité de ética, según la Resolución 466/12 del Consejo Nacional de Salud²⁶. Aun así, se tomaron todas las medidas

para proteger la confidencialidad de la identidad de los investigadores involucrados en los ensayos.

Resultados

Se encontraron 407 resúmenes en los 22 anales estudiados en el intervalo de tiempo entre 2004 y 2018. Luego de aplicar criterios de inclusión y exclusión, el corpus de análisis quedó establecido en 77 resúmenes. Veintiocho medicamentos diferentes participaron en estos ensayos, solo seis de los cuales tenían 20 años o más de registro. La Tabla 1 muestra el resumen general de los ensayos, los fármacos involucrados y las variables estudiadas.

Tabla 1. Resumen general de ensayos

Medicamentos involucrados en ensayos y año de registro en la Anvisa	Número de ensayos por año de publicaciones en actas	Número de ensayos de medicamentos publicados en relación con el año de registro		Número de ensayos de drogas con resultados favorables al medicamento prueba		Número de ensayos con resultados desfavorables para el medicamento prueba	Número de ensayos con uno o más autores en conflicto de interés	Presencia de declaración de conflicto en la publicación
		≤5 años	≥5 años	Con valor de p	Sin valor de p			
Abciximab 2001	1 (2015)	0	1	1	0	1	0	–
Baricitinib 2018	2 (2015)	2	0	2	2	0	2	2
	2 (2016)	2	0	2	0	0	2	2
	1 (2017)	1	0	0	1	0	1	1
Basiliximab 1998	2 (2012)	0	2	0	0	1	0	–
Cinacalcet 2010	4 (2012)	4	0	2	2	0	0	–
Daclizumab 1999	1 (2004)	1	0	0	1	0	0	–
Dapagliflozina 2017	1 (2018)	1	0	1	0	0	0	–
Dulaglutida 2015	1 (2018)	1	0	0	1	0	1	1
	1 (2014)	1	0	1	0	0	1	1
Etanercept 2009	2 (2014)	2	0	0	2	0	1	1
Fluvastatina 1997	2 (2004)	0	4	2	0	0	0	–
FTY720 2011	4 (2004)	4	0	1	2	1	0	–
Fondaparinux 2017	3 (2014)	3	0	3	0	0	3	1

continúa...

Tabla 1. Continuación

Medicamentos involucrados en ensayos y año de registro en la Anvisa	Número de ensayos por año de publicaciones en actas	Número de ensayos de medicamentos publicados en relación con el año de registro		Número de ensayos de drogas con resultados favorables al medicamento prueba		Número de ensayos con resultados desfavorables para el medicamento prueba	Número de ensayos con uno o más autores en conflicto de interés	Presencia de declaración de conflicto en la publicación
		≤5 años	≥5 años	Con valor de p	Sin valor de p			
GQ-16 Sem Registro	1 (2012)	1	0	0	1	0	0	–
HD203 Sem Registro	1 (2014)	1	0	0	0	1	0	–
HTK Sem Registro	1 (2004)	1	0	1	0	0	0	–
Imunoglobulina 2006	1 (2008)	1	0	1	0	0	0	–
Ivabradina 2007	1 (2013)	0	1	1	0	0	0	–
	1 (2015)	0	1	1	0	0	0	–
	2 (2016)	0	2	2	0	0	2	–
Liraglutida 2016	13 (2016)	13	0	8	5	0	10	–
Lixisenatida 2017	5 (2014)	5	0	4	0	1	5	–
Paliperidona 2011	1 (2016)	1	0	0	1	0	1	–
Palivizumab 1999	1 (2016)	0	1	0	1	0	1	–
Rituximab 1998	1 (2014)	0	1	0	1	0	1	–
	3 (2016)	0	3	1	2	0	2	–
Secuquinumabe 2015	4 (2015)	4	0	3	0	1	4	–
Semaglutide 2018	1 (2016)	1	0	0	1	0	1	–
Sirolimus 2000	4 (2004)	4	0	2	2	0	3	–
	4 (2008)	0	4	2	2	1	1	–
Tirofiban 1999	1(2013)	0	1	0	0	1	0	–
Tocilizumab 2009	3 (2017)	0	3	1	2	0	3	–
Tofacitinib 2014	1 (2015)	1	0	0	1	0	1	–
Triamcinolona 1988	1 (2014)	1	0	1	0	0	1	–
Total 28 medicamentos	77 ensayos	55 <5a	22 >5a	43	34	8	47	–

Investigación

Se identificó un vínculo de uno o más autores del ensayo con la industria responsable del fármaco en 46 de los 77 ensayos analizados (59,7%). En sólo 24 de estos 46 (52,2%) se declaró el conflicto. La caracterización de la relación económica mostró que en el 38,1% de los casos se recibieron ayudas para viajes, honorarios o financiación de investigación; en el 23,8% hubo participación en un equipo de investigación o como consultor científico; y el 19% tenía una relación laboral. El 19,1% restante se refiere a situaciones en las que el autor declaró un conflicto de interés, pero no fue posible caracterizar la naturaleza del vínculo por los procedimientos de búsqueda utilizados por los autores de este artículo.

En cuanto al patrocinio de la industria a congresos en los que se presentaban fármacos de interés para esta industria, solo fue posible confirmarlo en 13 resúmenes de ensayos. En 11 de ellos los resultados fueron favorables a la prueba de drogas, representando el 90,9% del total de 77 ensayos. Es interesante notar que, en el 48,6% de los

resúmenes (34 de 70) que presentaron resultados favorables para el fármaco en prueba, los autores destacaron la positividad de los hallazgos, sin confirmación estadística por la presentación del valor *p* u otro indicador de significación.

La Tabla 2 muestra el resultado de la prueba de igualdad de proporciones de las variables estudiadas en la comparación entre los grupos de medicamentos con y sin genéricos. La aparición de autores con conflicto de intereses fue significativamente mayor en los ensayos de fármacos no genéricos, es decir, 36 de 42 ensayos, frente a seis ensayos de fármacos genéricos entre 42 ensayos, lo que arrojó un valor de $p < 0,001$. El patrocinio del congreso en el que se presentó el ensayo de fármacos de interés para la industria patrocinadora también fue más frecuente entre los ensayos de fármacos sin genéricos, 11/13 frente a 2/13 ($p = 0,006$). Los ensayos con resultados favorables a los medicamentos de prueba que presentaron evidencia estadística por el valor de *p* fueron significativamente más frecuentes cuando involucraron medicamentos sin genéricos ($p < 0,001$).

Tabla 2. Prueba de igualdad de proporciones de variables en relación a grupos de medicamentos con y sin genéricos

Variables analizadas	Proporción en ensayos con medicamentos no genéricos	Proporción en ensayos que involucran medicamentos con genéricos	Diferencia entre proporciones	IC 95% para la diferencia entre proporciones	Valor de <i>p</i>
Resultados favorables	90,9% (50/55)	90,9% (20/22)	0	-14,2-14,2%	1.000
Resultados favorables con valor de <i>p</i>	80,6% (29/36)	19,4% (07/36)	61,2%	42,8-79,4%	0.000
Resultados favorables sin valor de <i>p</i>	61,8% (21/34)	38,2% (13/34)	23,6%	0,04-4,7%	0.052
Control con placebo	85% (17/20)	15% (3/20)	70%	47,9-92,1%	0.000
Patrocinio de la industria interesada	76,9% (10/13)	23,1% (3/13)	53,8%	21,5-86,2%	0.006
Ensayos con un autor en conflicto	85,7% (36/42)	14,3% (6/42)	71,4%	56,5-86,4%	0.000
declaración de conflicto, cuando existe	66,9% (23/36)	83,3% (5/6)	-19,4%	-53,1-14,2%	0.350

La Tabla 3 muestra el conjunto de categorías terapéuticas de los 28 fármacos involucrados por número de ensayos clínicos. Se observa que el mayor número de ensayos clínicos fueron inmunosupresores e inmunomoduladores, la mayoría en forma de anticuerpos monoclonales,

representando el 28,6% del total de fármacos estudiados. Los antidiabéticos, con el 27,3%, los antineoplásicos, con el 13% de los ensayos, y los antiinflamatorios, con el 10,4%, completan el grupo de las categorías más involucradas. Juntos, representaron el 79,2% de todas las drogas

involucradas. En el 20,8% restante de los ensayos, con la excepción de un solo ensayo que involucró un fármaco antiviral, los fármacos probados también incluyeron categorías terapéuticas dirigidas a afecciones degenerativas crónicas.

Tabla 3. Número de ensayos por clase terapéutica de los fármacos implicados.

Clase terapéutica	Número de ensayos
Antianginosos y vasodilatadores	3
Antiagregantes plaquetarios, anticoagulantes y antitrombóticos	5
Antidiabéticos	21
Antineoplásicos	10
Antiinflamatorios	8
Antiparatiroides	4
Antilipémicos	2
Antivírico	1
Inmunosupresores e inmunomoduladores	22
Neurolépticos	1
Total	77

Discusión

En este estudio, la proporción en el total de estudios estudiados en los que los autores se encontraban en una situación de conflicto de intereses fue del 59,7%, casi un 10% inferior a la encontrada por Thompson y colaboradores²⁷, cuando examinaron 335 resúmenes en congresos internacionales de Ginecología y encontraron 69% de ensayos con autores en conflicto de interés. El 33,3% de omisión de declaración de conflicto de interés fue inferior al reportado en estudios internacionales previos. Gray y colaboradores²⁸ y Luce y Jackman²⁹ también estudiaron conferencias y congresos médicos y encontraron una omisión de declaración en el 48% y el 45,5% de las presentaciones, respectivamente, en autores con vínculos económicos con la industria. En el estudio de Thompson y colaboradores²⁷, la omisión de declaración alcanzó impresionantes un 93% de los ensayos presentados.

Esta enorme diferencia puede estar relacionada con el rigor con el que los comités científicos de los congresos evalúan el cumplimiento de este requisito ético y la forma en que se define el requisito de

declaración en las resoluciones deontológicas y sanitarias del país. En Brasil, están vigentes la Resolución 1.595/2000, de lo Consejo Federal de Medicina (CFM)³⁰ y la Resolución del Consejo de Administración Colegiado (RDC) 96/2008, de la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (Anvisa)³¹, ambas exigiendo la declaración de conflictos de interés en los eventos.

Un hallazgo original de este artículo, que no fue encontrado en otros estudios nacionales o internacionales, fue la comparación de la ocurrencia de conflicto de intereses en relación a ensayos que involucran pruebas de drogas con y sin genéricos. Este aspecto se considera importante, pues ya está bien demostrado que las mayores inversiones en marketing por parte de las industrias se dirigen a los medicamentos en proceso de lanzamiento al mercado o a aquellos que aún cuentan con patentes protegidas³².

En este sentido, para los autores de este artículo es muy importante probar la hipótesis central demostrando la significancia estadística de la mayor ocurrencia de autores con conflictos de interés en el grupo de medicamentos sin genéricos. Al comparar estas variables, si bien el tamaño de la muestra final de 42 ensayos sobre los que se realizó la comparación no es tan expresivo, comparar las proporciones 34/42 contra 6/42 permitió obtener un valor de $p < 0,001$, que, aun así, indica una probabilidad muy baja de haber encontrado este resultado por casualidad, es decir, de haber cometido un error de tipo I.

Una situación similar ocurre en relación con el hallazgo de una mayor confirmación de resultados favorables al demostrar el valor de p en ensayos de medicamentos sin genéricos. Sin embargo, los autores de este artículo son conscientes de que una conclusión de mayor fuerza generalizadora dependería de una ampliación de este tamaño muestral.

El bajo número de patrocinios identificados para congresos en los que se presentaron ensayos de medicamentos de interés para las industrias patrocinadoras, en un total N de 13, no permite afirmar que el valor de p encontrado, si bien está lejos de la línea divisoria de significación ($p = 0,006$), confirma estadísticamente la mayor tendencia a patrocinar ensayos de medicamentos sin genéricos o similares. Sin embargo, la presentación de los datos es relevante, ya que, a juicio de los autores de este artículo, este bajo número revela la omisión de información sobre el patrocinio de las industrias a los congresos. No hubo información sobre el patrocinio del congreso en ninguno de los

22 anales estudiados, contrariamente a la RDC 96/2008, que cita explícitamente la obligatoriedad de esta información en las actas del congreso³¹.

Lo que hace intrigante este hallazgo y legitima asumir la omisión de información por parte de las industrias y de las asociaciones de especialistas responsables del congreso es el hecho empírico indiscutible, ya consensuado en la literatura, de que los grandes congresos nacionales e internacionales de medicina especialidades no se producen sin el apoyo financiero de la industria. Domingos Neto, Bajerl y Serodio³⁴, en consultas rápidas con congresos brasileños de tres especialidades médicas en curso, encontraron un promedio de 50 patrocinadores para cada uno, de los cuales el 88% eran empresas farmacéuticas.

A pesar de este bajo número de confirmaciones, el compromiso de la industria con los conflictos de interés ya quedó ampliamente demostrado en este estudio, dada la vinculación financiera entre estas empresas y los autores de los ensayos en el 59% de los 77 ensayos estudiados, en los que cerca del 40% de los conflictos eran ayudas para viajes, pago de tasas o financiación de la investigación, además de contratos de trabajo o de consultoría.

Otro hallazgo que está en línea con los informes de la literatura es la frecuencia de resultados favorables en las pruebas de detección de medicamentos en estudios financiados por la industria. Este estudio encontró que se produjeron resultados positivos en el 90,9% de los ensayos. Aquí, se podría argumentar que este dato sería un sesgo causado por la selección de ensayos por parte de los comités científicos del congreso, y no responsabilidad de las industrias. Aunque no se encontraron estudios que examinaran esta tendencia de ensayos a favor del fármaco de prueba específicamente en congresos, en cuanto a la publicación en revistas, los estudios han señalado que este sesgo de selección de resultados positivos es, en sí mismo, un favorecimiento de los intereses de las industrias^{10-12,15,19}.

En una publicación reciente, Lexchin y colaboradores³⁵ compilaron una serie de estudios que demostraron el reporte selectivo de datos en ensayos clínicos publicados en revistas, con el poder de inducir conclusiones de eficacia y seguridad que no se correspondían con la realidad, lo que los autores llamaron “promoción presentación de ensayos clínicos”. Los autores también afirman que,

hasta la fecha del estudio (2018), quedaban sin publicar un gran número de ensayos clínicos con resultados desfavorables, situación que consideran “vergonzosa”, ya que la inaccesibilidad de los resultados negativos da una falsa impresión de superioridad. de nuevos fármacos y permite repetir ensayos clínicos con riesgo para humanos por desconocimiento del fracaso de intentos anteriores. Luego, los autores analizan las recomendaciones para mejorar la revisión de los artículos, incluida la planificación y la realización del análisis estadístico. Se cree que las mismas preocupaciones deben estar presentes en la evaluación de los ensayos que se presentarán en las conferencias.

Cabe mencionar que, en la muestra de este estudio, el 48,6% de los resúmenes de los 70 ensayos con resultados favorables al fármaco en estudio ni siquiera tenían el valor de *p*, pero, aun así, destacaron la relevancia de los hallazgos, algunos de ellos utilizando expresiones de impacto como: “reducción significativa de los síntomas”, “resultado beneficioso”, “demostrado ser efectivo” y “opción segura”. De los 24 resúmenes que declararon conflicto de interés, solo uno mencionó, en su conclusión, que obtuvo un resultado “no significativo”. Estos hallazgos parecen corroborar la fuerte afirmación de Lexchin y colaboradores³⁵ de que la financiación de eventos médicos por parte de la industria es un medio de control de las prácticas asistenciales y de investigación, siendo capaz de producir sesgos tan graves que incluso convierten las desventajas en ventajas. Para estos autores, muchos resultados positivos de los ensayos clínicos en la industria no se basan en la evidencia, sino en la producción de un “discurso médico convincente”.

Parece evidente que los comités científicos de los congresos han actuado de forma similar a lo que se ha denunciado en la literatura respecto a algunos editores científicos respecto a la casi exclusividad de publicar ensayos a favor de nuevos fármacos, aunque su confirmación estadística no es evidente. Esto apunta a la existencia de un amplio espacio en los congresos brasileños estudiados para las llamadas “presentaciones promocionales de ensayos clínicos”, como relatan Paul y Tauber³⁶.

En un estudio que comparó los ensayos clínicos patrocinados por el Instituto Nacional de Salud (NIH) y los patrocinados por la industria farmacéutica, de un total de 226 ensayos, Riaz y colaboradores³⁷ demostraron, a través de cálculos rigurosos, que los ensayos de la industria eran favorables a la prueba

de medicamentos entre cuatro y siete veces más que los financiados por los NIH. En Brasil, también se ha demostrado cómo diferentes tipos de conflictos de interés potencian los hallazgos favorables al fármaco de prueba^{38,39}. En el metanálisis de Belkeman, Li y Gross¹⁹ que incluye ocho artículos de revisión, además de 1140 ensayos clínicos originales publicados en revistas, se encontró una asociación fuerte y estadísticamente significativa entre el patrocinio de la industria y las conclusiones a favor de la industria. En el mismo estudio, el patrocinio de la industria también se asoció con restricciones sobre la publicación de resultados negativos y el intercambio de datos.

Miguelote y Camargo⁴⁰ llamaron la atención sobre la amenaza a la credibilidad de los ensayos clínicos de nuevos medicamentos, ya que la elaboración y ejecución de investigaciones en este campo, así como la difusión de los resultados, estaban dominadas por intereses privados y prácticas de marketing, las cuales estaba transformando la producción de conocimiento en una mercancía. Souza y colaboradores³⁹ agregan que, al hacerlo, la industria farmacéutica se convierte en productora de resultados alterados y mala ciencia, con repercusiones directas en la salud de los pacientes.

Los datos obtenidos por este estudio sobre las categorías terapéuticas privilegiadas para la producción también corroboran otros estudios que muestran una concentración de la producción en dos nichos principales, los medicamentos destinados a enfermedades crónico-degenerativas y los de alto costo, manteniendo la negligencia por otras condiciones morbosas^{4,7,10}.

En la muestra de este estudio, los medicamentos destinados a enfermedades crónicas degenerativas representaron el 57,2% de los ensayos, mientras que los medicamentos de alto costo representaron el 41,6% de los 22 medicamentos involucrados en los ensayos clínicos presentados en los congresos. Sin embargo, considerando que las especialidades escogidas también se encuentran entre las que atienden preferentemente enfermedades crónico-degenerativas, la primera parte de estos resultados ya serían esperables. Sin embargo, el hallazgo del 41,6% en medicamentos de alto costo, especialmente anticuerpos monoclonales, corrobora la tendencia creciente de producción de esta categoría farmacológica, ya mencionada en la literatura. En una publicación reciente, Urquhart⁸ mostró que los diez medicamentos más vendidos

en 2017 generaron US\$75.300 millones, y seis de ellos fueron anticuerpos monoclonales, responsables del 69% de estos ingresos. Los resultados obtenidos en el estudio de Urquhart⁸ son similares a los del estudio de Hoefler y colaboradores⁹ sobre nuevos medicamentos registrados entre 2004 y 2016 en Brasil, demostrando que, entre 253 nuevos medicamentos registrados en el período, los de alto costo, como antineoplásicos e inmunosupresores, seguidos de los antidiabéticos estuvieron entre los registros más frecuentes.

Los resultados de estos estudios apuntan a la gravedad de los conflictos de intereses que implican los congresos médicos en cuanto a la promoción de nuevos fármacos. Los hallazgos refuerzan las preocupaciones y quejas que han surgido en la literatura científica en los últimos años sobre las consecuencias éticas para la conducta profesional y las implicaciones técnicas para la toma de decisiones relacionadas con las opciones terapéuticas.

Consideraciones finales

Los resultados obtenidos por este estudio trajeron como hallazgo original, aún no explorado en la literatura brasileña, la demostración de una mayor ocurrencia de conflictos de interés en ensayos clínicos que involucran medicamentos sin genéricos o similares. También son destacables los hallazgos sobre la ausencia sistemática de información sobre el patrocinio de congresos por parte de la industria en los 22 anales estudiados, así como en los sitios web de las industrias farmacéuticas.

En el mismo sentido, llama la atención la omisión de declaración de conflicto en más de un tercio de los ensayos en los que al menos uno de los autores tenía algún tipo de vinculación económica con la industria responsable del fármaco estudiado. Todas estas conductas implican negligencia en el cumplimiento de las normas brasileñas.

Por otro lado, la confirmación en el contexto brasileño de la concentración de medicamentos en nichos de producción ya debidamente identificados en la literatura internacional es una demostración más de que la estrategia productiva de las industrias es globalizada e independiente de la realidad socioeconómica y de las prioridades de salud de los países donde realizan sus ensayos.

Es necesario reconocer, sin embargo, que, si bien se analizaron 407 resúmenes en los 22 anales que componían el *corpus* de estudio, el tamaño de la muestra final, luego de cumplir con los criterios de exclusión, fue de solo 77 ensayos, que es el principal límite de este estudio. Aun así, la significancia estadística en algunas de las comparaciones establecidas por los autores, entre ellas, la que confirmó la hipótesis central de mayor ocurrencia de conflictos de intereses financieros en ensayos de medicamentos sin genéricos o similares, es relevante y aceptable, considerando el tamaño del efecto y la diferencia entre los grupos.

En estos casos, el valor de *p* significativo y muy pequeño (no *borderline*) indicaba una probabilidad muy baja de haber encontrado los resultados por casualidad. Los autores reconocen, sin embargo, que serán necesarios futuros estudios con una ampliación significativa del espectro de congresos estudiados para obtener un tamaño de muestra que produzca conclusiones más seguras, generalizables y definitivas. Aun así, se considera que este estudio trae importantes contribuciones para la reflexión sobre el problema de los conflictos de interés en los eventos médicos en el contexto brasileño.

El análisis de los resultados encontrados y de otros estudios recientes publicados en la literatura llevó a los autores a exigir a los comités científicos

de los congresos que empiecen a adaptar al ámbito de las comunicaciones orales y publicación de resúmenes en actas el uso de algunos de los criterios ya establecidos por el Consejo Internacional de Editores Científicos, en especial los que se ocupan de la claridad en la presentación e interpretación de los datos estadísticos, espacio para ensayos con resultados no favorables al fármaco de prueba y mayor rigor en el requisito de declaración de conflictos de interés.

La omisión de cálculos estadísticos y la inaccesibilidad de los datos brutos bien puede entenderse como una traición por parte de los responsables de los ensayos clínicos a la confianza depositada por los pacientes que estaban dispuestos a participar. En última instancia, estos procedimientos no permiten distinguir la ciencia de la publicidad, ya que sin acceso a los cálculos y datos en bruto no es posible probar la reproducibilidad de los resultados, uno de los criterios centrales de la científicidad en las ciencias naturales, ni llevar a cabo a cabo metanálisis, el método más seguro para afirmar la eficacia y seguridad de nuevos medicamentos.

Se cree que la solución al problema no puede pasar sin una regulación más estricta por parte de las facultades y consejos de medicina y farmacia para la organización de congresos y otros eventos académico-educativos.

Referencias

1. Chen L. The most profitable industries in 2015. Forbes [Internet]. 2015 [acceso 28 mar 2022]. Disponible: <https://bit.ly/38QXwkG>
2. Evaluate. EvaluatePharma: World preview 2018, outlook to 2024: executive summary [Internet]. 11ª ed. 2018 [acceso 28 mar 2022]. Disponible: <https://bit.ly/3w9LomD>
3. World Trade Organization. Agreement on Trade-Related Aspects of Intellectual Property Rights [Internet]. Morocco, 15 apr. 1994 [acceso 5 maio 2022]. Disponible: <https://bit.ly/3KGTicE>
4. Link W. Knowledge-based drug discovery intensifies private appropriation of publicly financed research. Lancet Oncol [Internet]. 2018 [acceso 28 mar 2022];19(8):1017-1018. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30437-6
5. Lorenzo C, Garrafa V, Solbakk J, Vidal S. Hidden risks associated with clinical trials in developing countries. J Med Ethics [Internet]. 2010 [acceso 28 mar 2022];36:111-5. DOI: 10.1136/jme.2009.031708
6. Garrafa V, Solbakk J, Vidal S, Lorenzo C. Between the needy and the greedy: The quest for a just and fair ethics of clinical research. J Med Ethics [Internet]. 2010 [acceso 28 mar 2022];36(8):500-4. DOI: 10.1136/jme.2009.032656
7. Jannuzzi A, Vasconcellos A, Souza C. Especificidades do patenteamento no setor farmacêutico: modalidades e aspectos da proteção intelectual. Cad Saúde Pública [Internet]. 2008 [acceso 28 mar 2022];24(6):1205-1218, 2008. DOI: 10.1590/S0102-311X2008000600002
8. Urquhart L. Top drugs and companies by sales in 2017. Nat Rev Drug Discov [Internet]. 2018 [acceso 28 mar 2022];17:232. Disponible: <https://go.nature.com/3FmcgUF>

9. Hoefler R, Alves T, Leufkens H, Naves J. Added therapeutic value of new drugs approved in Brazil from 2004 to 2016. *Cad Saúde Pública* [Internet]. 2019 [acesso 28 mar 2022];35(5):e00070018. DOI: 10.1590/0102-311X00070018
10. Bourgeois FT, Murthy S, Mandl KD. Outcome reporting among drug trials registered in clinicaltrials.gov. *Ann Intern Med* [Internet]. 2010 [acesso 28 mar 2022];153(3):158-66. DOI: 10.7326/0003-4819-153-3-201008030-00006
11. Lexchin J, Bero L, Djulbegovic B, Clark O. Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: systematic review. *BMJ* [Internet]. 2003 [acesso 28 mar 2022];326:1167-70. DOI: 10.1136/bmj.326.7400.1167
12. Gøtzsche PC. A totally new system is needed for drug research and development. *Eur J Clin Invest* [Internet]. 2018 [acesso 28 mar 2022];48:2:e12883. DOI: 10.1111/eci.12883
13. Bero L, Oostvogel F, Bachetti P, Lee K. Factors associated with findings of published trials of drug-drug comparisons: why some statins appear more efficacious than others. *PLoS Med* [Internet]. 2007 [acesso 28 mar 2022];4(6):e184. DOI: 10.1371/journal.pmed.0040184
14. Kessel M. Restoring the pharmaceutical industry's reputation. *Nat Biotechnol* [Internet]. 2014 [acesso 28 mar 2022];32(10):983-90. DOI: 10.1038/nbt.3036
15. Massud M. Conflito de interesses entre os médicos e a indústria farmacêutica. *Rev. bioét. (Impr.)* [Internet]. 2010 [acesso 28 mar 2022];18(1):75-91. Disponível: <https://bit.ly/38UAmTR>
16. Schofferman J. The medical-industrial complex, professional medical associations, and continuing medical education. *Pain Med* [Internet]. 2011 [acesso 28 mar 2022];12(12):1713-9. DOI: 10.1111/j.1526-4637.2011.01282.x
17. Mintzes B, Swandari S, Fabbri A, Grundy Q, Moynihan R, Bero L. Does industry-sponsored education foster overdiagnosis and overtreatment of depression, osteoporosis and overactive bladder syndrome? An Australian cohort study. *BMJ Open* [Internet]. 2018 [acesso 28 mar 2022];8(2):e019027. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-019027
18. Santos M, Silva DAC, Paranhos, FRL. Conflito de interesses em ensaios clínicos iniciais envolvendo pacientes com neoplasia de pulmão. *Rev. bioét. (Impr.)*. [Internet]. 2014 [acesso 28 mar 2022];22(3):500-8. DOI: 10.1590/1983-80422014223033
19. Bekelman JE, Li Y, Gross CP. Scope and impact of financial conflicts of interest in biomedical research: a systematic review. *JAMA* [Internet]. 2003 [acesso 28 mar 2022];289(4):454-65. DOI: 10.1001/jama.289.4.454
20. World Medical Association. WMA statement on conflict of interest [Internet]. 2015 [acesso 15 mar 2020]. Disponível: <https://bit.ly/3sbdTZB>
21. Fabbri A, Gregoraci G, Tedesco D, Ferretti F, Gilardi F, Lemmi D *et al.* Conflict of interest between professional medical societies and industry: a cross-sectional study of Italian medical societies websites. *BMJ Open* [Internet]. 2016 [acesso 28 mar 2022];1;6(6):e011124. DOI: 10.1136/bmjopen-2016-011124
22. Greco D, Diniz N. Conflicts of interest in research involving human beings. *J Int Bioethique* [Internet]. 2008 [acesso 28 mar 2022];19(1-2):143-54, 202-3. DOI: 10.3917/jib.191.0143
23. Ferris LE, Fletcher RH. Conflict of interest in peer-reviewed medical journals: the world association of medical editors position on a challenging problem. *J Young Pharm* [Internet]. 2010 [acesso 28 mar 2022];2(2):113-5. DOI: 10.4103/0975-1483.63143
24. Nature. Editorial and publishing policies [Internet]. 2020 [acesso 10 jun 2020]. Disponível: <https://go.nature.com/3FISOHC>
25. Ancker J, Flanagan A, Perkins M, Bero L, Gross C, Gross RA *et al.* Guidance for journals developing or revising policies on conflict of interest, disclosure, or competing financial interests. Council of Science Editors [Internet]. 2005 [acesso 28 mar 2022]. Disponível: <https://bit.ly/37p22Xm>
26. Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012. Aprova as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos e revoga as Resoluções CNS nos. 196/96, 303/2000 e 404/2008. *Diário Oficial da União* [Internet]. Brasília, p. 59, 13 jun. 2013 [acesso 5 maio 2022]. Seção 1. Disponível: <https://bit.ly/3w4T2yR>
27. Thompson JC, Volpe KA, Bridgewater LK, Qeadan F, Dunivan GC, Komesu YM *et al.* Sunshine Act: shedding light on inaccurate disclosures at a gynecologic annual meeting. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2016 [acesso 28 mar 2022];215(5):661.e1-7. DOI: 10.1016/j.ajog.2016.06.015
28. Grey A, Avenell A, Dalbeth N, Stewart F, Bolland MJ. Reporting of conflicts of interest in oral presentations at medical conferences: a delegate-based prospective observational study. *BMJ Open* [Internet]. 2017 [acesso 28 mar 2022];7(9):e017019. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-017019

29. Luce EA, Jackman CA. Disclosure of financial conflicts of interest in plastic and reconstructive surgery. *Plast Reconstr Surg* [Internet]. 2017 [acceso 28 mar 2022];140(3):635-9. DOI: 10.1097/PRS.0000000000003598
30. Conselho Federal de Medicina. Resolução nº 1.595/2000. Proíbe a vinculação da prescrição médica ao recebimento de vantagens materiais oferecidas por agentes econômicos interessados na produção ou comercialização de produtos farmacêuticos ou equipamentos de uso na área médica. *Diário Oficial da União* [Internet]. Brasília, nº 97, p. 106, 22 maio 2000 [acceso 5 maio 2022]. Seção 1. Disponível: <https://bit.ly/3LQvcJ8>
31. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução nº 96, de 17 de dezembro de 2008. Dispõe sobre a propaganda, publicidade, informação e outras práticas cujo objetivo seja a divulgação ou promoção comercial de medicamentos. *Diário Oficial da União* [Internet]. Brasília, 2008 [acceso 5 maio 2022]. Disponível: <https://bit.ly/3vPeyc5>
32. Dana J, Lowenstein G. A social science perspective on gifts to physicians from industry. *JAMA* [Internet]. 2003 [acceso 28 mar 2022];290(2):252-5. DOI: 10.1001/jama.290.2.252
33. Associação da Indústria Farmacêutica de Pesquisa. Código de Conduta 2016. *Interfarma* [Internet]. 2016 [acceso 12 mar 2022]. Disponível: <https://bit.ly/3R7dw3l>
34. Domingos Neto J, Bajerl JAH, Serodio A. Conflito de interesses em eventos de educação médica continuada (EMC): o que palestrantes e ouvintes consideram importante que seja declarado? *Rev Bras Educ Med* [Internet]. 2016 [acceso 28 mar 2022];40(3):374-82. DOI: 10.1590/1981-52712015v40n3e00852015
35. Lexchin J, Kohler JC, Gagnon MA, Crombie J, Thacker P, Shnier A. Combating corruption in the pharmaceutical arena. *Indian J Med Ethics* [Internet]. 2018 [acceso 28 mar 2022];3(3):234-9. DOI: 10.20529/IJME.2018.022
36. Paul C, Tauber M. Conflicts of interest and authorship of industry-sponsored publications perspectives. *Br J Dermatol* [Internet]. 2017 [acceso 28 mar 2022];176(1):200-3. DOI: 10.1111/bjd.15147
37. Riaz H, Raza S, Khan MS, Riaz IB, Krasuski RA. Impact of funding source on clinical trial results including cardiovascular outcome trials. *Am J Cardiol* [Internet]. 2015 [acceso 28 mar 2022];116(12):1944-7. DOI: 10.1016/j.amjcard.2015.09.034
38. Lago RF, Costa NR. Comunidades de especialistas e formação de interesses no programa de aids do Brasil. *Ciênc Saúde Coletiva* [Internet]. 2017 [acceso 28 mar 2022];22(5):1479-88. DOI: 10.1590/1413-81232017225.33512016
39. Souza RP, Rapoport A, Dedivitis RA, Cernea CR, Brandão LG. Conflitos de interesses na pesquisa médico-farmacológica. *Rev. bioét. (Impr.)* [Internet]. 2013 [acceso 28 mar 2022];21(2):237-40. Disponível: <https://bit.ly/3vODQHm>
40. Miguelote VRS, Camargo KR Jr. Indústria do conhecimento: uma poderosa engrenagem. *Rev Saúde Pública* [Internet]. 2010 [acceso 28 mar 2022];44(1):190-6. DOI: 10.1590/S0034-89102010000100021

Milton Luiz Nascimento – Estudante de doctorado – mylthon@hotmail.com

 0000-0001-9542-1497

Cláudio Fortes Garcia Lorenzo – Doctor – claudiolorenzo.unb@gmail.com

 0000-0003-3542-5829

Mauro Niskier Sanchez – Doctor – mauro.sanchez4@gmail.com

 0000-0002-0472-1804

Correspondência

Cláudio Fortes Garcia Lorenzo – Universidade de Brasília, Faculdade de Ciências da Saúde, Departamento de Saúde Coletiva, Campus Darcy Ribeiro – Ala Sul, Asa Norte CEP 70910-900. Brasília/DF, Brasil.

Participación de los autores

Cláudio Fortes García Lorenzo y Milton Luiz Nascimento concibieron la idea de investigación y trabajaron en la recolección de datos. Mauro Sánchez participó en el análisis de los datos y en la discusión de los resultados. Los tres autores trabajaron en la redacción y revisión del texto a publicar.

Recibido: 25.10.2021

Revisado: 30.3.2022

Aprobado: 31.3.2022