

¿Es fiable lo que leemos en las revistas médicas? Resultados diferentes según el patrocinio de los ensayos clínicos

*Platón es mi amigo, pero
más amigo soy de la verdad.*

PROVERBIO

INTRODUCCIÓN

Cada vez más la investigación clínica que se publica está diseñada, apoyada y financiada por las compañías que manufacturan las drogas, por lo cual podría surgir la pregunta de si, además de que ya disponen del poder de decidir que se va investigar sólo lo que sea rentable para las empresas, también existe la posibilidad de sesgos en la comunicación, la publicación y la interpretación de los hallazgos clínicos.

Esto podría tener una importancia enorme en indicaciones relevantes para la vida de nuestros pacientes. Un ejemplo es la controversia que surgió sobre si era necesario y conveniente colocar una advertencia en los envases de corticoides inhalados.

Todos conocemos que los corticoides inhalados son la piedra fundamental del tratamiento de las enfermedades respiratorias inflamatorias, en especial el asma, aun en los casos moderados y leves.

Sin embargo, como cualquier otra droga, no están exentos de efectos adversos, mucho más factible con el paso del tiempo en los tratamientos de curso largo, y más problemático en la enfermedad leve y en niños. Se puede asociar con disminuciones significativas del cortisol plasmático, con rasgos clínicos compatibles de insuficiencia suprarrenal. También se demostró en adultos una relación negativa entre la dosis acumulada de corticoides inhalados y la densidad ósea.

Una revisión de los efectos adversos en el crecimiento de los niños concluyó que: *“Las dosis de corticoides inhaladas equivalentes a < 400 µg d⁻¹ de beclometasona están asociadas con un riesgo bajo, pero probablemente no despreciable, de supresión del crecimiento.”* (1)

Aquí surge la controversia: mientras la US Food and Drug Administration plantea que los productos que contienen corticoides inhalados deberían incluir una advertencia sobre la posibilidad de que pueden inducir un retraso en el crecimiento durante la niñez y pueden tener *“otros efectos metabólicos desconocidos”*, en la respuesta de la Academia Americana de Alergia, Asma e Inmunología se alega que dicha advertencia puede llevar a dejar de tratar casos de asma moderados y leves, con la posibilidad de aumentar la frecuencia de asma severa.

Antonio Nieto y colaboradores plantean la hipótesis de que en estas publicaciones, muchas de ellas financiadas por los laboratorios medicinales, podría haber distintos sesgos, para lo cual realizaron recientemente una revisión completa de todos los estudios publicados con el propósito de evaluar la diferencia entre los estudios con el apoyo de la industria y sin

éste, tomando en consideración los hallazgos y las interpretaciones de los efectos adversos. (2)

Evaluaron las comunicaciones de seguridad de los corticoides inhalados en 275 estudios financiados y 229 estudios no financiados por la industria farmacéutica.

El hallazgo de diferencias estadísticamente significativas para los efectos adversos en los estudios analizados fue significativamente menos frecuente en los estudios con financiamiento de la industria que en aquellos que no lo tenían, 34,5% versus 65,1%, respectivamente (RR 0,53 [IC 95% 0,44-0,64]). Esta asociación desaparece cuando se controla por las características de los diseños de los estudios, ya que los estudios financiados utilizaban dosis inhaladas significativamente más bajas y de duración mucho más corta (la mitad del tiempo de los estudios no financiados) y con más estudios de efectos adversos no específicos sólo en los resultados de laboratorio o clínicos y, por el contrario, con más estudios de efectos adversos específicos en los no financiados. Por supuesto, todas estas condiciones de diseño están asociadas con la menor frecuencia de hallazgos de efectos adversos en los estudios financiados por las compañías farmacéuticas.

Además, tenían el sesgo de interpretar de manera distinta los estudios que aumentaban de manera significativa los efectos adversos, ya que los autores de los trabajos financiados por la industria concluyeron que la droga era “segura” más frecuentemente que los autores de los estudios no financiados, 41,8% versus 11,4%, respectivamente [RR 3,68 (IC 95% 2,14-6,33)].

Los autores de la revisión concluyen que el financiamiento puede tener efectos determinantes en el diseño de los estudios y en la interpretación de los hallazgos, ya que el financiamiento por la industria está asociado con diseños de estudios que con menor posibilidad les permitirá encontrar efectos adversos significativos y además con una interpretación más favorable de esos mismos hallazgos adversos cuando los encuentran. Solicitan que la revelación (*disclosure*) de los conflictos de intereses deben reforzarse y figurar como un ítem especial agregado en los resúmenes de *MEDLINE* que son gratuitos, y muchas veces son la única fuente de información de gran parte de los profesionales del mundo que no pueden acceder a la publicación completa.

IMPACTO DE LOS INTERESES FINANCIEROS EN LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Las guías de tratamiento que publican las distintas sociedades médicas, como también la Sociedad Argen-

tina de Cardiología, y que sirven para mejorar la calidad de la atención médica, se basan sobre la revisión sistemática de la literatura, en muchas ocasiones como metaanálisis de todos los ensayos clínicos controlados. Sin embargo, dado que la realización de los metaanálisis habitualmente está limitada a los datos publicados disponibles, existen múltiples factores que pueden llevarnos a conclusiones sesgadas.

Entre estos sesgos cabe mencionar qué estudios se seleccionan para enviar, cuáles se admiten para publicar, la presencia de publicaciones duplicadas difíciles de detectar y la determinación de la manera en que se comunican los resultados (como el fracaso de comunicar los resultados por intención de tratar).

Múltiples actores, ya sean investigadores, patrocinantes y editores, influyen en si los resultados investigados pueden alcanzar el dominio público y cómo les llega. La industria patrocinante tiene un papel particularmente importante en los ensayos clínicos con drogas, ya que por lo habitual tiene acceso a todos los datos sobre un producto específico y presenta obvios conflictos de intereses en sus resultados.

Revisemos con cierto detenimiento algunos de estos problemas.

PUBLICACIÓN SESGADA DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS

Melander y colaboradores (3) siguieron el rastro de 42 ensayos clínicos controlados por placebo de corto plazo (4 a 8 semanas), en cinco inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina para el tratamiento de la depresión mayor, que fueron admitidos por la autoridad sueca entre 1989 y 1994 y formaron la base de su aprobación. Estando los solicitantes obligados a enviar toda la información disponible, o sea los informes de todos los estudios realizados o no por la compañía, esto hacía razonable, para Melander, que no había sesgo de selección.

El punto final fue el porcentaje de respondedores al tratamiento, considerando una reducción de al menos el 50% en la escala del índice de depresión inicial de Hamilton.

De los 42 estudios, en la mitad, o sea 21 estudios, eran significativamente más efectivos que el placebo; 19 de los 21 estudios positivos aparecieron como publicación individual y sólo 6 de aquellos 21 que no mostraron resultados significativos. De los 42 estudios admitidos en la agencia sueca, ninguno de los 4 estudios que no alcanzaron el dominio público, en forma individual o en publicación conjunta, mostraba resultados significativos con respecto al punto final.

El otro sesgo importante son las publicaciones repetidas, 21 estudios tenían 2 publicaciones y 2 estudios contribuían a 5 publicaciones.

Sólo una de las drogas presentadas no tenía duplicaciones; en el otro extremo, otra tenía múltiples duplicaciones.

Excepto uno, todos los estudios enviados a las autoridades suecas tenían como mínimo dos maneras de presentar los análisis (por intención de tratar y por protocolo). Pero sólo dos de los ensayos clínicos publicados tenían los resultados publicados tanto por intención de tratar como por protocolo; los restantes

sólo presentaban los resultados por protocolo, que obviamente tiende a ser más favorable a la droga. En 15 publicaciones individuales y 5 conjuntas no se publicaron los pacientes retirados del estudio y los que no se pudieron analizar, por lo tanto, fueron ignorados en el cálculo de la frecuencia de respuesta y esto lleva a grandes sobrestimaciones con respecto al análisis por intención de tratar.

Si ahora se analizan todos los estudios y no sólo los publicados, en una de las cinco drogas antidepresivas los resultados no mostrarían una eficacia significativa y en otra de las drogas se disminuiría notablemente el efecto, que antes aparecía más importante que el del resto de las drogas.

Los hallazgos de este estudio de Melander y colaboradores (3) puede hacerse extensivo a otras clases de drogas en estudios clínicos controlados con un número pequeño a mediano del tamaño de la muestra. El número que se publica de todos los estudios realizados está alrededor del 60%, porque se publican tres veces más aquellos con resultados favorables que los negativos. Además, existen múltiples duplicaciones difíciles de detectar, porque a veces los autores son diferentes y figuran en publicaciones de estudios conjuntos.

Sin acceso a todos los estudios (tanto publicados como no publicados, con resultados tanto positivos como negativos) y sin acceso a análisis alternativos (tanto por intención de tratar como por protocolo), cualquier intento de recomendar una droga específica probablemente se base sobre una evidencia sesgada.

PATROCINIO DE LA COMPAÑÍA FARMACÉUTICA Y EL RESULTADO DE LA INVESTIGACIÓN

Mejores resultados cuando la droga es patrocinada por la industria farmacéutica

Lexchin y colaboradores (4) incluyeron 30 publicaciones que específicamente declaraban que analizaron investigaciones patrocinadas por las compañías farmacéuticas, en las que compararon la calidad y los resultados con estudios con otra fuente de financiamiento.

En 18 comparaciones era mucho más probable que los estudios patrocinados por las compañías farmacéuticas tuvieran resultados que favorecieran al patrocinante respecto de los estudios que tenían otro tipo de patrocinio (OR 4,5 [IC 95% 3,0 a 5,5]).

Esto ocurría cualquiera que fuera el tipo de investigación (fármaco-económica, ensayos clínicos o metaanálisis), con un amplio rango de enfermedades y drogas; enfermedades tales como artrosis de rodilla, mieloma múltiple, problemas psiquiátricos varios, enfermedad de Alzheimer y tromboembolia venosa, y drogas como clozapina, tercera generación de anticonceptivos orales, eritropoyetina, antidepresivos y corticoides tópicos.

Bekelman y colaboradores (5) reúnen 37 estudios en lengua inglesa, con los criterios de inclusión según la financiación declarada. En ocho artículos que evaluaban 1.140 artículos originales, los resultados de la investigación original mostraban una asociación estadísticamente significativa entre el patrocinio de la industria y las conclusiones proindustria (OR 3,60

[IC 95% 2,63-4,91]). Cuando los estudios se estratificaban solamente por los ensayos clínicos controlados aleatorizados (OR 4,14 [IC 95% 2,72-6,32]), se mantenía este fuerte sesgo.

Esto no se debía a una calidad deficiente de los estudios, ya que en los siete análisis evaluados los estudios patrocinados por la industria a veces eran mejores o eran al menos de igual calidad que los no patrocinados. También Lexchin encontró que ninguno de los 13 estudios que analizan los métodos utilizados comunican que los estudios financiados por la industria son de menor calidad.

Patrocinio industrial y sesgo de comparación

El control que se utiliza en los ensayos clínicos puede sesgar la comparación, como lo demuestra una publicación que analizó si la comparación utilizada es apropiada y encontró que una proporción mayor de los estudios patrocinados por la industria compara el tratamiento innovador con placebo o sin ninguna terapéutica respecto de aquellos patrocinados con recursos públicos (60% versus 21%; $p < 0,001$). (4)

Con respecto al diseño de la industria en los ensayos clínicos de drogas para el mieloma múltiple, eran más frecuentes las comparaciones con controles inactivos (placebo o control), que aumentaban la posibilidad de resultados positivos. (5)

También es más común que la droga investigada y patrocinada por el laboratorio utilice una dosis equivalente más alta que la droga que se compara, con lo que muestra un falso beneficio con la nueva droga, como sucedió, por ejemplo, con las drogas psiquiátricas. (4)

Un estudio que analiza 61 ensayos clínicos aleatorizados de AINE, todos realizados por la industria, la mitad de ellos con dosis equivalente más alta en la droga patrocinada, muestra que el 71% daban resultados comparables y en el 29% fue superior a la droga comparada, pero ninguna droga con la que se controlaba era mejor, lo cual evidencia un claro sesgo a favor del nuevo AINE.

En otro ejemplo, la investigación financiada por la compañía que patrocinaba el fluconazol, lo comparó con la anfotericina B oral, una droga que se conoce que es absorbida escasamente; por lo tanto, crearon un sesgo a favor de un resultado favorable con fluconazol.

Extensión de relaciones financieras de la industria con los investigadores y las instituciones académicas

En el análisis de 10 estudios publicados, (5) cerca de un tercio de los investigadores académicos tenían ataduras financieras con la industria (p. ej., patente de la compañía, activos, consejo consultivo o posiciones de dirección) y aproximadamente dos tercios de las universidades tenían derechos en los activos si se ponía en marcha la investigación patrocinada realizada en la institución.

La manera en que se manejan los conflictos de intereses varía sustancialmente entre las instituciones académicas. La relación financiera entre la industria, los investigadores científicos y las instituciones académicas son extendidas y los conflictos de intereses que emergen pueden influir de manera considerable la investigación biomédica.

Relación del financiamiento y las conclusiones en los ensayos clínicos aleatorizados

Als-Nielsen y colaboradores (6) analizaron en 25 meta-análisis de la Revisión Cochrane la asociación entre conclusión publicada y la fuente de financiación, ajustada para los confundidores. El punto que se consideró fue si en las conclusiones de los ensayos clínicos publicados la droga experimental era recomendada o no como tratamiento de elección.

La droga experimental fue recomendada como tratamiento de elección en el 16% de los ensayos financiados por organizaciones no lucrativas, en el 30% de los ensayos que no comunicaban el financiamiento, en el 35% de los ensayos financiados por ambas organizaciones (no lucrativas y lucrativas) y en el 51% de los ensayos financiados por organizaciones lucrativas ($p < 0,001$) (Figura 1).

El análisis indicó que el financiamiento, el efecto del tratamiento y el doble ciego fueron los únicos predictores significativos de las conclusiones. El análisis ajustado mostró que era significativamente más probable que los ensayos financiados por organizaciones de la industria recomendaran la droga experimental como tratamiento de elección (OR 5,3 [IC 95% 2,0-14,4]) en comparación con los ensayos financiados por organizaciones no lucrativas. Esta asociación no parece reflejar el efecto del tratamiento o los efectos adversos.

Los autores concluyeron que los ensayos financiados por organizaciones industriales pueden ser más positivos debido a interpretación sesgada de los resultados de los ensayos clínicos. Por lo tanto, los lectores deben evaluar cuidadosamente si las conclusiones de los ensayos clínicos aleatorizados están respaldados por los datos.

Este sesgo también ocurre con los artículos de revisión que se publican: un análisis de 106 artículos del efecto en la salud del fumar pasivo (5) mostró que era mucho más probable que las revisiones patrocinadas por la industria produjeran conclusiones favorables a la industria que las no patrocinadas (94% versus 13%; $p < 0,001$).

COMENTARIOS

Los sesgos de los estudios de investigación clínica no se limitan solamente a la elección del tema de investigación que, en empresas industriales como son las compañías farmacéuticas, están guiadas por el principio de la mayor ganancia y por lo tanto investigan para enfermedades –reales o no– de mercados con poder adquisitivo necesario para comprar sus productos (p. ej., Estados Unidos es el 50% del mercado mundial de medicamentos), sino también por los sesgos en que se incurren al establecerse cuándo y quién decide publicar la información, la selección editorial de los artículos enviados, las publicaciones múltiples, las dosis diferentes de las drogas estudiadas y los controles, las conclusiones que se elaboran de los ensayos y los extensos conflictos de intereses de las instituciones académicas con la industria.

Thompson (7) definió los conflictos de intereses diciendo que: “Son un grupo de condiciones en las cuales

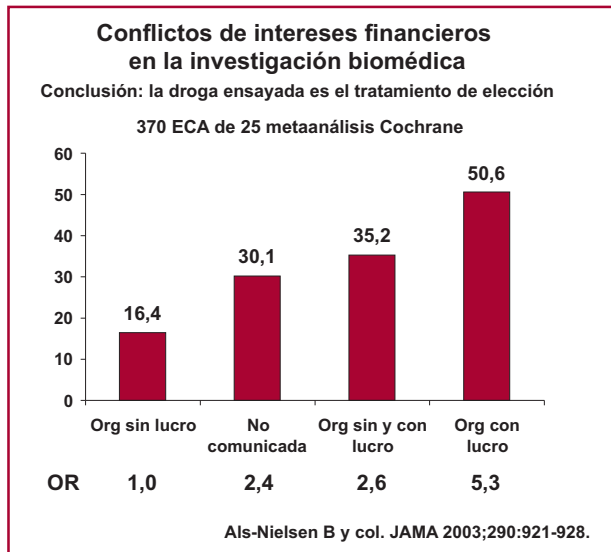


Fig. 1. Análisis de la asociación entre conclusión publicada y la fuente de financiación en 25 metaanálisis de la Revisión Cochrane.

el juicio profesional acerca de un interés primario (tales como el bienestar del paciente o la validez de la investigación) tiende a ser demasiado influido por intereses secundarios (tal como la ganancia financiera)”.

Pero los intereses financieros no son los únicos intereses, a veces ni siquiera los más poderosos; en otras ocasiones predomina el deseo de reconocimiento profesional o la necesidad de competir exitosamente por los fondos de investigación, con las reglas implícitas que el mundo académico establece. Las instituciones tienen múltiples motivos, desde balancear la producción de los distintos departamentos hasta obtener fondos para su desarrollo.

Como vimos, en las publicaciones que leemos en las revistas médicas existe un sesgo de publicación desconocido en la evidencia del efecto de una droga porque, como ya discutimos, los resultados positivos se publican más que los negativos. Este problema quizás mejore con la obligación de que para publicar el ensayo clínico se encuentre inscripto con un número en un registro nacional o internacional, criterios a los que adhirió la *Revista Argentina de Cardiología*.

También es posible a veces reconocer con esfuerzo la duplicación o multiplicación de publicaciones de estudios con resultados positivos, que pueden influir en el resultado de las revisiones cuantitativas o cualitativas. Muchas veces, para los resultados de eficacia no se toma en consideración que las comparaciones son inadecuadas, como cuando la droga de estudio se compara contra placebo cuando ya hay drogas beneficiosas, o se compara con dosis equivalentes menores en los controles (AINE) o con controles completamente inadecuados (fluconazol *versus* anfotericina B oral).

Al fin y al cabo, las distintas medidas para la “buena práctica clínica” (*good clinical practice*) no pueden corregir estos sesgos, ya que los estudios patrocinados por la industria nunca son de menor calidad y al menos son iguales que los realizados sin su patrocinio. Esto sucede porque en los distintos comités de investi-

gación y bioéticos no se considera lo que Lexchin y colaboradores (4) evalúan como un sesgo sistemático a favor de los productos cuando las investigaciones son llevadas a cabo por las compañías que financian la investigación; las explicaciones no incluyen si la pregunta que se plantea la investigación es de importancia para los pacientes, si se selecciona una comparación inapropiada al producto que se está investigando ni los sesgos de publicación si no se exige la comunicación de los resultados.

Si bien es preocupante los cada vez más extensos intereses en activos de las instituciones académicas, también es preocupante la rápida y creciente comercialización de los ensayos clínicos por medio del *boom* de las CRO (Contract Research Organization). (8)

En la última década, las CRO se han quedado con el papel tradicional que cumplían las instituciones académicas en el desarrollo de drogas en el pasado; esta tendencia sorprendentemente ha recibido poca o ninguna atención en los foros de discusión científica y en las propias revistas médicas.

Estas organizaciones comerciales han podido sacarles el trabajo científico a las instituciones académicas y a las universidades debido a que ofrecen varias condiciones apetecibles para las compañías farmacéuticas, ya que son capaces de hacer el mismo trabajo ofreciendo mayor velocidad de realización y eficiencia en los ensayos clínicos, pero al mismo tiempo han suscitado dudas con respecto a su calificación, principios éticos, ante quién son responsables y a su grado de independencia de sus “clientes”, o sea la industria farmacéutica.

En 10 años, las CRO pasaron de tener en 1993 el 28% de los ensayos clínicos (fases 1, 2 y 3) al 64% en el año 2003.

Para revelar su poder en la investigación clínica sólo basta conocer que en al año 2004 las diez firmas más grandes enrolaron a 640.000 personas en ensayos clínicos en todo el mundo. En sólo un lustro su rentabilidad de más de 7.000 millones de dólares en el 2001 pasó a un estimado de 17.800 millones de dólares al presente. Si bien hay 1.000 CRO en operaciones, las cuatro más grandes obtienen alrededor de 5.600 millones: Quintiles (2.000 millones), Covance (1.340 millones), Pharmaceutical Product Development (PPD) (1.249 millones) y Charles River (1.058 millones); dos más obtienen más de 500 millones de dólares: Parexel (615 millones) y MDS Pharma Services (552 millones).

Discutamos brevemente las dudas que suscitan, en primer lugar, la calificación.

Para cumplir los tiempos impuestos por la industria, segmentan en distintas partes los ensayos clínicos con distinto personal, donde el objetivo es producir datos lo más rápido posible, ajustando al personal como en las líneas de montaje industrial, y así “matan” el objetivo de la investigación clínica, donde la totalidad del conocimiento determina si la investigación tiene importancia clínica. La mayor limitación de las CRO es que la fuerza de trabajo que utilizan es inadecuada para el estándar académico, ya que en general son profesionales más jóvenes, menos experimentados, menos diestros y menos educados que los investigadores académicos; esta utilización de perso-

nal poco adiestrado les permite pagar salarios bajos, que a su vez determinan la alta tasa de renovación del personal y es así que a veces cambian todos en el curso de un solo proyecto o bien los trasladan de un proyecto a otro según sus necesidades, por lo cual nunca pueden adquirir la experiencia y la pericia en un proyecto u objetivo específico.

Algunos hechos recientes ponen en duda la ética de la comercialización de los ensayos clínicos. En el 2005 se revelaron las condiciones inadecuadas y de escaso cuidado en la unidad montada en un Holiday Inn convertido en el sur de la Florida, propiedad de SFBC Internacional (ahora llamada PharmaNet), que con 675 camas era el centro de drogas experimentales (ensayos clínicos de fases 1 y 2) más grande de los Estados Unidos. El director era un médico no licenciado y muchos de los sujetos de experimentación eran inmigrantes hispanos pobres, convencidos engañosamente por el pago sin comprensión cabal del riesgo probable de daño o de muerte y seducidos a permanecer en los ensayos con el artilugio de que el pago mayor se hacía casi al final. El centro se cerró y tiene un juicio legal en este año 2007.

También en la CRO Parexel, en un ensayo en fase 1 en Gran Bretaña, de 8 voluntarios sanos, 6 asignados a un anticuerpo monoclonal comenzaron con falla multiorgánica ante lo que se consideró un control, un adiestramiento y una experiencia inadecuados de los médicos implicados en el estudio.

Ante estas situaciones, la naturaleza y la extensión del poder de las autoridades sobre las CRO son inciertas, porque no resulta claro si las responsabilidades de las CRO son directas o mediadas por los patrocinantes. ¿Qué deberían hacer las CRO que encuentran problemas durante el ensayo clínico y lo comunican a su cliente, la industria farmacéutica, y no tienen respuesta adecuada ni notificación a las autoridades? Estas situaciones les ocurrieron a PPD con Aventis en el escándalo con el antibiótico telithromicina (Ketex) que producía insuficiencia hepática y a i3 Drug Safety (división de Boston de la CRO Ingenix) en un estudio de seguridad *postmarketing* de Bayer en el caso de la droga antifibrinolítica aprotinina (Trasylo) que aumentaba el riesgo de muerte, insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca y ACV, que sólo se envió a la FDA ante la amenaza de hacerlo de la CRO.

Si bien algunos sugieren que estos problemas con las investigaciones que realizan las CRO quizás podrían reducirse si se exigiera certificación de los investigadores y de los sitios de investigación, otros creen que las CRO "vuelan fuera de la detección del radar" o sea que son muy difíciles de detectar porque muchos de los lugares donde se realizan los ensayos clínicos están en Europa del Este, Rusia, India, Asia y también Latinoamérica, donde los costos de investigación son mucho más bajos y los sujetos de investigación son mucho más abundantes y, además, hay menor vigilancia gubernamental sobre los sitios de los ensayos clínicos.

Dado el actual dominio de las CRO en la realización de los ensayos clínicos, los defectos intrínsecos en este modelo deben ser discutidos y remediados en un plazo no muy largo.

CONCLUSIONES

Es evidente que la información que leemos en las revistas médicas, ya sea en forma de artículos originales, revisiones cualitativas, metaanálisis, comentarios y las guías de la práctica clínica de las distintas sociedades médicas, puede tener sesgos en sus resultados y conclusiones, ya que no todo lo que se investiga se hace público, aun enviadas existe un sesgo de selección, los resultados exitosos tienen publicaciones múltiples a veces difíciles de detectar, los diseños también pueden estar sesgados por la comparación utilizando placebo o controles con dosis no equivalentes y las conclusiones de los resultados pueden estar magnificadas.

Esto en parte sucede por los conflictos de intereses que emergen de las extendidas ataduras financieras entre la industria, los investigadores científicos y las instituciones académicas. Además, porque en la última década la investigación científica médica ha quedado cada vez más en instituciones comerciales como las CRO, que tienen una relación de cliente con la industria farmacéutica, que las utiliza porque cumplen con los tiempos, son posiblemente más baratas que la investigación académica y les permite mantener la propiedad de la información en sus manos.

Mientras se produzca la discusión imprescindible que permita los cambios necesarios para volver a una investigación creativa y confiable, debemos mantener despierto nuestro espíritu crítico y leer con minuciosidad no sólo cómo está realizado el ensayo clínico, sino evaluar la importancia de la pregunta que contesta y las fuentes que subsidian la realización. Lo cual no será una tarea menor.

Hernán C. Doval

BIBLIOGRAFÍA

1. Lane K. A recipient's story. *J Med Assoc Ga* 1998;87:123-4.
2. Nieto A, Mazon A, Pamies R, Linana JJ, Lanuza A, Jiménez FO, et al. Adverse effects of inhaled corticosteroids in funded and nonfunded studies. *Arch Intern Med* 2007;167:2047-53.
3. Melander H, Ahlqvist-Rastad J, Meijer G, Beermann B. Evidence based medicine—selective reporting from studies sponsored by pharmaceutical industry: review of studies in new drug applications. *BMJ* 2003;326:1171-3.
4. Lexchin J, Bero LA, Djulbegovic B, Clark O. Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: systematic review. *BMJ* 2003;326:1167-70.
5. Bekelman JE, Li Y, Gross CP. Scope and impact of financial conflicts of interest in biomedical research: a systematic review. *JAMA* 2003;289:454-65.
6. Als-Nielsen B, Chen W, Gluud C, Kjaergard LL. Association of funding and conclusions in randomized drug trials: a reflection of treatment effect or adverse events? *JAMA* 2003;290:921-8.
7. Thompson DF. Understanding financial conflicts of interest. *N Engl J Med* 1993;329:573-6.
8. Shuchman M. Commercializing clinical trials— Risk and benefits of the CRO boom. *N Engl J Med* 2007;357:1365-8.