



La contribución de las revistas clínicas de alto impacto a la ciencia: el caso de *The Lancet*

The contribution of high-impact clinical journals to science: the case of *The Lancet*

Ugalde, Antonio¹; Homedes, Núria²

La tecnología digital permite un intercambio de ideas rápido, casi en tiempo real, entre profesionales de muchos países. La sociedad actual se enfrenta a una explosión informática que permite un acceso cada vez más universalizado al conocimiento científico, pero que también facilita la divulgación de información incompleta o errónea.

Las revistas clínicas de alto impacto saben lo difícil que es cribar la información válida de la que está viciada, ya sea por errores involuntarios, por manipulación de datos o por ser simplemente fraudulenta (1). En 2004, para minimizar el sesgo en las publicaciones sobre ensayos clínicos, las revistas clínicas de alto impacto tomaron la decisión de no publicar los resultados de ningún ensayo cuyo protocolo no se hubiera incluido en un registro público de ensayos clínicos antes de empezar a reclutar pacientes. Si bien es un paso en la dirección correcta, los problemas persisten.

Los dueños de los protocolos de los ensayos clínicos consideran que los protocolos son un secreto industrial y, por lo tanto, no pueden ser compartidos. Ellos son los únicos que conocen la calidad de los datos que se recaban, el análisis al que los someten y la fidelidad de los resultados que se publican. La posibilidad de manipulación es innegable, aun más si tenemos en cuenta que los resultados positivos abren las puertas a ingresos multimillonarios. La incapacidad de las grandes agencias reguladoras para inspeccionar los ensayos es conocida. El 80% de las solicitudes de comercialización de medicamentos que recibe la Food and Drug Administration (FDA) de EE.UU. contiene datos de ensayos ejecutados en otros países, pero la FDA solo llega a inspeccionar menos del 1% de los centros extranjeros en donde se ejecutan (2).

Todo ello dificulta la labor de los editores de revistas científicas y los obliga a estar vigilantes. Resulta difícil, si no imposible, identificar a autores fantasmas o a profesores que prestan sus nombres para firmar artículos escritos por otras personas con conflictos de interés, y evaluar la calidad de los datos o su manipulación. Todas estas situaciones cambian el sentido de lo que se publica en las revistas o se presenta a las agencias reguladoras, como ocurrió en el caso Vioxx (3).

El número de artículos que las revistas científicas retractan está aumentando, en 2000 fueron 3 y en 2009 fueron 180 (4). Pero muchos otros, que debieran haber sido retirados, siguen siendo fuente de información para médicos que ofrecen atención médica y para investigadores. Por ejemplo, según documentos de la Universidad de California, artículos sobre Seroquel, Celebrex, Lyrica, Neurotín, y decenas de artículos sobre la terapia hormonal escritos por personal de la empresa de marketing Designwrite de Pfizer y publicados bajo el nombre de otros autores siguen sin retractarse (5,6).

¹Profesor Emérito, Departamento de Sociología, University of Texas at Austin. EE.UU. augalde@mail.utexas.edu

²Profesora, Facultad de Salud Pública, Health Sciences Center at Houston, University of Texas. EE.UU. nhomedes@utep.edu

Algunos escritores afirman que los lectores de revistas científicas tienen cada día menos certeza sobre la veracidad científica de lo que leen. Existen “incentivos perversos que llevan a los científicos a saltarse lo que haga falta para publicar cuanto antes, sin que les importe cometer actos inaceptables desde el punto de vista profesional” (7).

La revista británica *The Lancet* se considera una de las revistas de más alto impacto. En febrero de 2012 publicó información sobre las irregularidades que se cometieron durante la implementación del ensayo clínico *Clinical Otitis Media & Pneumonia Study* (COMPAS) de GlaxoSmithKline (GSK) en Argentina (8) que, como demostraremos, contiene información errónea. Es una noticia corta, pero dada la importancia del tema, el editor de *The Lancet* debería haber exigido las fuentes de la información que se presenta, y no debería haber publicado la información sin consultar con expertos. A continuación incluimos algunos fragmentos de la información publicada por *The Lancet* sobre el ensayo clínico COMPAS y los contrastamos con los datos que hemos encontrado sobre el mismo ensayo y que se pueden verificar en documentos de los juzgados argentinos y en notas de prensa.

GlaxoSmithKline recibió una multa de las cortes argentinas de US\$92.000,00 por irregularidades administrativas... (8) [traducción nuestra] (a)

1. GSK no recibió ninguna multa de las cortes argentinas. GSK recibió una multa administrativa de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), la agencia reguladora argentina, por serias violaciones regulatorias.

El 28 de diciembre de 2011, Marcelo Aguinsky, un juez en la provincia de Mendoza, consideró que GSK era culpable de irregularidades en la obtención del consentimiento informado [...] GSK está ahora [fecha de publicación del 11 de febrero de 2012] apelando la decisión. (8) [traducción nuestra] (b)

2. Marcelo Aguinsky no es juez en la provincia de Mendoza sino en el Juzgado Nacional en lo Penal Económico. Para aclarar la decisión sobre la apelación léase la información que se presenta en el punto 7. Como se explica más adelante (punto 4), además de las violaciones relacionadas con el consentimiento informado los tribunales mencionan otras muchas violaciones serias.

En una declaración GSK dijo: “GSK implementa los ensayos clínicos de acuerdo a los estándares más altos, cualquiera que sea el lugar en el que se ejecuten”. (8) [traducción nuestra] (c)

3. No se ve la necesidad de reproducir esta declaración en una revista científica porque GSK no podía decir otra cosa sin incurrir en autoincriminación durante juicios penales. Pero además esta afirmación contradice la admisión que la misma GSK hizo sobre las irregularidades ocurridas durante la ejecución del COMPAS, como puede verse en el punto 4.

Los problemas en el ensayo de GSK se conocieron en 2007 cuando la pediatra Ana Marchese informó a FeSProSa (Federación Sindical de Profesionales de la Salud) sobre posibles irregularidades, después de hablar con las familias que participaban en el ensayo. FeSProSa investigó las acusaciones y presentó un informe a ANMAT, en diciembre de 2007, indicando problemas relacionados con el consentimiento informado. GSK declaró que fue la compañía la que había detectado irregularidades a través de su propia supervisión y las reportó directamente a ANMAT. (8) [traducción nuestra] (d)

4. Natalia Fuertes, autora de la información difundida por *The Lancet*, solamente menciona que hubo irregularidades relacionadas con la obtención del consentimiento informado, ignorando información publicada en los fallos de los juzgados (9,10), en la prensa, y declaraciones de la Federación Sindical

de Profesionales de la Salud (FeSProSa) (11,12). El Poder Judicial de la Nación (9) en el apartado 3 –incisos a, d, e– y en los apartados 27, 29, 31, 32 y 33 afirma la violación de los criterios de inclusión/exclusión exigidos por el protocolo del ensayo, la doble vulnerabilidad de los participantes y violaciones de otras buenas prácticas clínicas, llegando a afirmar que “los recurrentes subestiman al Tribunal”. Por lo tanto, Fuertes podría haberse preguntado cómo, dada la gravedad de las violaciones, GSK no paralizó inmediatamente el ensayo al detectarlas durante su supervisión. Además, GSK sabía, porque el problema era conocido en Argentina, que desde 2005 la municipalidad de Córdoba había prohibido al investigador principal realizar ensayos clínicos en dicha municipalidad por violaciones éticas durante la implementación de ensayos (13).

Roberto Lede, director de Planificación y Relaciones Institucionales dice que “la intervención de ANMAT fue muy oportuna. El reclutamiento se paró en la forma en que se estaba llevando a cabo y se reanudó con un control intensivo. Hay que notar que las irregularidades solo afectaron a un 1% de los sujetos”. (8) [traducción nuestra] (e)

5. La persona que ocupaba el cargo de interventor de ANMAT en 2008 nos confirmó que Roberto Lede no ocupaba ese cargo cuando los hechos ocurrieron. Citar una declaración en la que se afirma que las irregularidades solo afectaron a un 1% es ingenuo y es restar importancia a las violaciones cometidas por GSK. Para saber cuántos sujetos se habían visto afectados tendría que haberse investigado una muestra aleatoria y representativa de todos los pacientes reclutados (13.981 en total).

COMPAS terminó exitosamente en 2008 con solo un 18% de sujetos menos que los propuestos originalmente y ANMAT aprobó Synflorix. (8) [traducción nuestra] (f)

6. Una vez más la autora resta importancia a las consecuencias del comportamiento de GSK, en este caso respecto del cambio que se produce en el protocolo al reducir el número de sujetos. Sin analizar el impacto que el cambio pudiera tener en el análisis estadístico, afirma que el ensayo terminó exitosamente con una reducción de “solo” el 18% de los sujetos. A continuación, Fuertes asevera que ANMAT aprobó Synflorix, dando a entender que hubo una relación entre el “éxito del ensayo” y la aprobación de la vacuna en Argentina. Nada más ajeno a la realidad. En la Unión Europea, Synflorix fue aprobada en marzo de 2009 (14) y en julio de ese mismo año en Argentina, pero no porque el COMPAS terminara exitosamente sino porque ANMAT puede aprobar cualquier medicamento o vacuna que haya sido aprobada en un país de alta vigilancia sanitaria. En 2012, GSK afirmó que la empresa “ahora está enfocando sus esfuerzos en entregar los resultados del estudio que evalúa la eficacia de la vacuna Synflorix en la prevención de enfermedades neumocócicas en niños...” (15), es decir Synflorix no pudo ser aprobada por el éxito del COMPAS en Argentina puesto que, en abril de 2012, GSK no había terminado de evaluar los datos.

Mientras GSK está apelando la multa en Mendoza, en Santiago del Estero, su apelación a la Corte Suprema fue exitosa. En San Juan, las cortes locales todavía no han decidido. (8) [traducción nuestra] (g)

7. Estas afirmaciones son completamente erróneas. La historia de los enfrentamientos jurídicos de GSK es la siguiente:
 - a. ANMAT presentó tres sumarios administrativos (uno por cada provincia) secuencialmente, el primero en Santiago del Estero, seguido del de Mendoza y el tercero en San Juan. Como resultado se impone una multa a GSK por violaciones a las regulaciones durante la implementación del COMPAS (ANMAT también impuso multas administrativas a dos investigadores del COMPAS).
 - b. GSK apela la sanción impuesta por el primer sumario administrativo de ANMAT (Santiago del Estero) ante el Poder Judicial de la Nación (Juzgado Nacional en lo Penal Económico), y hace lo mismo a

medida que va conociendo los sumarios administrativos en las otras dos provincias. La primera apelación de GSK (Santiago del Estero) fue rechazada el 8 de abril de 2010 por el Poder Judicial de la Nación y más adelante fueron rechazadas las apelaciones de Mendoza y San Juan, es decir que en las tres provincias se confirmó la validez de las sanciones administrativas impuestas por ANMAT.

- c. Al conocer GSK el rechazo de su apelación por el Poder Judicial de la Nación en referencia al caso de Santiago del Estero recurre a la Corte Suprema, la cual desestima la apelación el 5 de julio de 2011.
- d. Sin embargo, GSK en una declaración a la prensa el 4 de enero de 2012 (16) luego de conocer el 28 de diciembre de 2011 la decisión en contra suya del Poder Judicial de la Nación en el caso de Mendoza, afirma que volverá a apelar a la Corte Suprema, una declaración que solo se puede considerar como una provocación al sistema judicial de Argentina para encubrir sus desatinos. Unos meses después GSK cambia de opinión y decide que no apelará (15).

Después de que se descubrieran las irregularidades del COMPAS, el gobierno decidió crear el Registro Nacional de Ensayos. (8) [traducción nuestra] (h)

- 8. No se puede afirmar que la Resolución 102/2009 del Ministerio de Salud de la Nación (17) por la cual se crea el Registro de Ensayos Clínicos en Seres Humanos fuera una respuesta a las irregularidades del COMPAS. En enero de 2007, el Ministerio de Salud a través de la Resolución 35/2007 (18) encomendó a la Comisión de Investigaciones Clínicas Aplicadas en Seres Humanos la creación de un Registro Nacional de Investigaciones Clínicas cuyo proyecto fue entonces elaborado (17). El registro fue una respuesta a la Plataforma de Registros Internacionales de Ensayos Clínicos (ICTRP) que como indica la Resolución 102/2009 se gestó con el aval de la Asamblea Mundial de la Salud, y fue reemplazado en 2011 por el Registro Nacional de Investigaciones en Salud a través de la Resolución 1480/2011 (19).

La información divulgada por *The Lancet* contiene una serie de errores y desinformaciones que favorecen a GSK. No es lo que se espera de una revista científica de alto impacto. Como mínimo, el editor debiera haber exigido que los datos presentados estuvieran sustentados en fuentes. No se puede justificar que alguien escriba sobre la historia del COMPAS en Argentina sin haber hecho una lectura cuidadosa de los fallos judiciales y sin explicar el entorno político y económico en el que se ejecutan los ensayos en ese país. Los lectores que no conocen los hechos obtienen un conocimiento sesgado de lo sucedido, incluso pueden llegar a pensar que el COMPAS tuvo un impacto positivo al precipitar cambios regulatorios y ser responsable de la creación de un registro de ensayos clínicos.

En Argentina es legal pagar a los médicos una cantidad de dinero por cada paciente que reclutan para participar en un ensayo clínico. Sin embargo, hay que cuestionar si es ético que el médico los reclute entre sus pacientes de los servicios públicos, que en su gran mayoría son pobres o indigentes. En el caso del COMPAS se pagó US\$350 por cada uno de los 13.981 niños reclutados, o sea que GSK pagó casi cinco millones. Con estos atractivos económicos, es bastante obvia la posibilidad de que los conflictos de interés interfieran en el reclutamiento, en la aplicación de los criterios de inclusión y exclusión, y en aceptar sin discusión las demandas de los patrocinadores. La información publicada sobre el COMPAS por periodistas investigadores –y Argentina se caracteriza por tenerlos muy buenos– también cuestiona la calidad física de las instalaciones, la preparación del personal y la falta de inspecciones. Nada de eso se menciona en la nota publicada por *The Lancet*.

No es la primera vez que detectamos sesgos en las publicaciones de *The Lancet*. Llama la atención que el 28 de octubre de 2006 se publicaran seis artículos sobre el plan piloto de la reforma de salud de México y más recientemente (16 de agosto de 2012) un artículo de 22 páginas sobre la reforma. El caso es llamativo porque los artículos están escritos por los que participaron en el diseño de la reforma y en su implementación, y todos son estrechos colaboradores de un ministro específico de salud. Es conocido que al menos en una ocasión *The Lancet* censuró información crítica de esa misma reforma al no responder dos cartas enviadas por la Dra. Asa Cristina Laurell, ampliamente conocida por su prestigio profesional

en América Latina, en las que como Secretaria de Salud del Distrito Federal identificaba imprecisiones/ errores en la serie de artículos sobre México que *The Lancet* había publicado en el 2006. Todo esto sucedía precisamente cuando el ministro estaba en la lista corta de candidatos a la dirección de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y por tanto necesitaba demostrar el éxito de sus políticas. Las críticas de la Dra. Laurell fueron publicadas posteriormente en otra revista (20). En otra ocasión los editores asociados de *The Lancet* rechazaron, sobre la base de comentarios de revisores externos, un artículo sobre México. Los revisores recibieron una comunicación oficial de *The Lancet* indicando que de acuerdo a sus evaluaciones el artículo había sido rechazado. Los revisores se quedaron sorprendidos cuando vieron que el artículo fue posteriormente publicado sin que los editores de *The Lancet* les hubieran dado ninguna explicación. El ministro de salud figuraba entre los autores del artículo, al que se le habían incorporado algunos de los comentarios de los revisores sin que se hiciera ninguna mención al respecto.

Todo lo discutido nos hace pensar que *The Lancet* contribuye a incrementar las dudas sobre el valor científico de lo que divulgan las revistas médicas de alto impacto; o que quizá, de seguir en este camino, va a dejar de ser una de esas revistas.

NOTAS FINALES

a. "After GlaxoSmithKline (GSK) was fined US\$92 000 by Argentinian courts for administrative irregularities in a vaccine trial." (8)

b. "On Dec 28, 2011, Marcelo Aginsky, a judge in the province of Mendoza, found GSK guilty of irregularities in obtaining informed consent in a trial [...] GSK is currently appealing the decision." (8)

c. "GSK conducts clinical trials to the same high standards, irrespective of where in the world they are run", the company said in a statement." (8)

d. "Problems in the GSK trial first came to light in 2007, when pediatrician Ana Marchese reported possible irregularities to FeSProSa (Syndicate Federation of Argentinian Health Professionals) after speaking to the trial participants' families. FeSProSa investigated the accusations and filed a report to the National Administration of Drugs, Food and Medical Technology (ANMAT) in December, 2007, declaring problems surrounding

informed consent. GSK stated that it was the company that had identified the irregularities through self-monitoring and reported them straight to ANMAT." (8)

e. "Roberto Lede, director of Planning and Institutional Relationships of ANMAT, states that 'the intervention of the ANMAT was very opportune. The recruitment was stopped in the way it was being carried out and resumed with intensive control. It should be noted that the irregularities only affected less than 1% of the subjects.'" (8)

f. "COMPAS ended successfully in 2008, with only 18% fewer subjects than originally intended, and Synflorix was approved by ANMAT." (8)

g. "While GSK are appealing the fine in Mendoza, in Santiago del Estero, their appeal to the Supreme Court was successful. In San Juan, the local courts have yet to rule." (8)

h. "After the irregularities in the COMPAS trial were disclosed, the government decided to create a National Register of Trials." (8)

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Casadevall A, Fang FC. Reforming Science: Methodological and Cultural Reforms. *Infection and Immunity* [Internet] 2012 [citado 7 mar 2013];80(3):891-896. Disponible en: <http://iaia.asm.org/content/80/3/891.full>.

2. Department of Health and Human Services. Office of Inspector General: Semiannual Report to

Congress, April 1- September 30, 2010 [Internet]. Washington DC: OIG; 2010 [citado 8 mar 2013]. Disponible en: https://oig.hhs.gov/publications/sar/2010/fall2010_semiannual.pdf.

3. Cañas M, Ugalde A, Orchuela J, Homedes N. Las secuelas del rofecoxib. *Boletín Fármacos* [Internet] 2005 [citado 7 mar 2013];8(2):58-70. Disponible en: <http://www.saludyfarmacos.org/wp-content/files/apr05.pdf>.

4. Steen RG. Retractions in the scientific literature: is the incidence of research fraud increasing? *Journal of Medical Ethics*. 2011;37(4):249-253.
5. Rosenberg M. Big Pharma's ghostwriters: Why are these fraudulent papers unretracted? *Counterpunch* [Internet]. 2012 [citado 7 mar 2013]. Disponible en: <http://www.counterpunch.org/2012/04/27/why-are-these-fraudulent-papers-unretracted>.
6. Rosenberg M. Los escritores fantasmas de las farmacéuticas innovadoras transnacionales: ¿Por qué no se han retirado los artículos fraudulentos que escribieron? *Boletín Fármacos* [Internet]. 2012 [citado 7 mar 2013]. Disponible en: <http://www.saludyfarmacos.org/boletin-farmacos/boletines/feb2013>.
7. Simmer C. A sharp rise in retractions prompts calls for reform. *The New York Times* [Internet]. 16 abr 2012 [citado 7 mar 2013]. Disponible en: http://www.nytimes.com/2012/04/17/science/rise-in-scientific-journal-retractions-prompts-calls-for-reform.html?_r=2&pagewanted=all&.
8. Fuertes N. GSK malpractice case raises questions about trial standards. *The Lancet* [Internet]. 2012 [citado 7 mar 2013];379(9815):508. Disponible en: [http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(12\)60217-7/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(12)60217-7/fulltext).
9. Poder Judicial de la Nación, Juzgado Nacional en lo Penal Económico No 4, Secretaría No 7. Causa 13.617/2010: ANMAT c/ GlaxoSmithKline Argentina S.A. y Otros S/INF Ley 16.463. [firmada por el juez Alejandro J. Catania]. Buenos Aires; 8 abr 2010.
10. Poder Judicial de la Nación, Juzgado Nacional en lo Penal Económico No 2 Secretaría No 4. Causa 925/2011: GlaxoSmithKline Argentina S.A. – Abate Héctor – Tregnaghi Miguel S/Infracción Ley 16.463. Buenos Aires: 28 dic 2011.
11. Calvo P. Santiago: cuestionan la captación de niños para ensayos de vacuna. *Clarín* [Internet]. 23 dic 2007 [citado 7 mar 2013]. Disponible en: <http://edant.clarin.com/suplementos/zona/2007/12/23/z-04015.htm>.
12. Seeger M. La muerte de 14 bebés desata una polémica sobre ensayos de una vacuna. *El Litoral* [Internet] 13 ago 2008 [citado 7 mar 2013]. Disponible en: http://www.ellitoral.com/index.php/id_um/32857.
13. Municipalidad de Córdoba, Dirección de Sumarios e Investigaciones Administrativas. Expediente 942.681/03. Informe No 03/05 [Internet]. 23 ago 2005 [citado 7 mar 2013]. Disponible en: http://www.cordoba.gov.ar/cordobaciudad/principal2/default.asp?ir=42_4.
14. GlaxoSmithKline. Synflorix™, GlaxoSmithKline's pneumococcal vaccine, receives European authorization [Internet]. 31 mar 2009 [citado 7 mar 2013]. Disponible en: <http://www.gsk.com/media/press-releases/2009/synflorix-glaxosmithklines-pneumococcal-vaccine-receives-european-authorisation.html>.
15. La Voz. Glaxo pagará multa por realizar pruebas médicas irregulares. *La Voz* [Internet] 14 abr 2012 [citado 6 mar 2013]. Disponible en: <http://www.lavoz.com.ar/print.php?site=lavoz&nid=567901>.
16. Magnani R. El laboratorio apelará ante la Corte. *Página12* [Internet]. 4 ene 2012 [citado 10 mar 2013]. Disponible en: <http://www.pagina12.com.ar/diario/sociedad/3-184730-2012-01-04.html>.
17. Ministerio de Salud. Resolución 102/2009: Créase el Registro de Ensayos Clínicos en Seres Humanos [Internet]. 2 feb 2009 [citado 7 mar 2013]. Disponible en: <http://test.e-legis-ar.msal.gov.ar/leisref/public/showAct.php?id=12916&word=registro%20de%20ensayos%20cl%C3%ADnicos>.
18. Ministerio de Salud, Secretaría de Políticas, Regulación y Relaciones Sanitarias. Resolución 35/2007: Creación de la Comisión de Investigaciones Clínicas Aplicadas en Seres Humanos [Internet] 16 ene 2007 [citado 7 mar 2013]. Disponible en: <http://test.e-legis-ar.msal.gov.ar/leisref/public/showAct.php?id=7087&word=registro%20de%20ensayos%20cl%C3%ADnicos>.
19. Ministerio de Salud. Resolución 1480/2011: Guía para Investigaciones con Seres Humanos, Deroga las resoluciones 1490/07 y 102/09 [Internet] 13 sep 2011 [citado 7 mar 2013]. Disponible en: <http://test.e-legis-ar.msal.gov.ar/leisref/public/showAct.php?id=18264&word=registro%20de%20ensayos%20cl%C3%ADnicos>.
20. Laurell AC. Health system reform in Mexico: a critical review. *International Journal of Health Services* [Internet] 2007 [citado 8 mar 2013];37(3):515–535. Disponible en: http://www.salud.gob.mx/unidades/pediatrica/refo_mex.pdf.

FORMA DE CITAR

Ugalde A, Homedes N. La contribución de las revistas clínicas de alto impacto a la ciencia: El caso de *The Lancet*. *Salud Colectiva*. 2013;9(1):5-10.