

ANÁLISIS

LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA Y SU INFLUENCIA EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

(Rev GPU 2011; 7; 1: 92-102)

Pablo Santa Cruz

El presente artículo se ocupa de los aspectos más problemáticos de la relación entre las compañías farmacéuticas y el gremio médico, de sus efectos sobre la práctica clínica y de las cuestiones éticas implicadas. Se constata asimismo una creciente conciencia colectiva respecto de la necesidad de un cambio en la situación descrita.

El derecho de buscar la verdad implica también un deber:
No ocultar ni una parte de lo que se ha reconocido como verdad

Albert Einstein

INTRODUCCIÓN

Durante los últimos años se ha intensificado la controversia en torno a las formas y canales de influencia de la industria farmacéutica en la práctica clínica, y a las cuestiones relativas a su legitimidad y conveniencia. Editoriales y artículos en *The Journal of the American Medical Association (JAMA)* (1, 2), *The New England Journal of Medicine (NEJM)* (3, 4), *The British Medical Journal (BMJ)* (5, 6) y *PLoS Medicine* (7) entre otros, se han hecho parte del debate, al igual que organismos no gubernamentales –como *Transparencia Internacional* (8), *Consumers International* (9), y *Public Citizen* (10)–, comisiones parlamentarias en Inglaterra (11) y Estados Unidos (12), tribunales en diversos países y numerosos medios de prensa.

El objetivo del presente artículo es contextualizar el problema en el marco histórico particular de la in-

dustria farmacéutica de investigación, y revisar de un modo general algunos de los aspectos más controvertidos de su funcionamiento, con especial referencia a su relación con la práctica clínica y con las fuentes que la rigen; todo ello con el ánimo de aportar a una visión informada del problema.

MARCO HISTÓRICO

Entre comienzos de la década de 1930 y mediados de la de 1970 los laboratorios de investigación (dentro y fuera de la industria farmacéutica) trajeron al mundo de las terapias farmacológicas los avances de más alto impacto de los últimos 150 años. La penicilina y los antibióticos, la cortisona, la clorpromazina y los antipsicóticos de primera generación, las sales de litio, la levodopa, la carbamazepina, las benzodiazepinas, las tiazidas, el propranolol, la heparina, los primeros antineoplásicos,

la vacuna antipolio y otras, la azatioprina y los primeros inmunosupresores, los antiulcerosos antihistaminérgicos, los anticonceptivos orales y un largo etcétera, introdujeron cambios dramáticos y definitivos en la prevención y el tratamiento de numerosas enfermedades y problemas de salud, y en la expectativa y la calidad de vida de millones de personas. Esta verdadera Revolución Terapéutica, sin embargo, avanzó hacia un inexorable agotamiento, y dio paso a una progresiva sequía productiva: la así llamada Era de los Rendimientos Decrecientes (13) (cuyo único hijo verdaderamente revolucionario sea tal vez el tratamiento antirretroviral para la infección por VIH).

Los factores que contribuyeron a dicho declive son numerosos y complejos. Por un lado, los requerimientos de estándares éticos cada vez más exigentes para la investigación con seres humanos y de parámetros técnicos y estadísticos cada vez más sólidos y confiables para el establecimiento de la eficacia y la seguridad de los nuevos medicamentos –requerimientos que hoy, a más de cincuenta años de la talidomida, han llegado a parecernos obvios–, trajeron como efecto colateral una significativa desaceleración de la innovación farmacéutica. A ello se suma, por otro lado, la creciente complejidad de la investigación en diversas áreas de la medicina moderna, tanto en ciencias básicas como en terapéutica. (El prematuro optimismo despertado por la medicina genómica, por su parte, ha venido a ser temperado por reiterados llamados al realismo y la paciencia (14)).

Otros posibles factores implicados, sin embargo, parecen estar vinculados a políticas de la propia industria. Pues si bien ésta ha hecho algunos esfuerzos por superar la actual crisis de innovación, lo cierto es que ellos se han centrado fundamentalmente en el aumento sostenido de la inversión en Investigación y Desarrollo (I+D), sin atender a la urgente tarea de orientar la investigación en el sentido de las verdaderas necesidades sanitarias de la población (15, 16).

En la práctica, las responsabilidades de las compañías farmacéuticas respecto de sus socios accionistas y el control creciente que sus cargos gerenciales han asumido sobre las líneas de I+D (13), han dado lugar a una reorientación de las mismas hacia mercados más seguros, amplios y lucrativos, por ejemplo, con la producción de un nuevo antihistamínico o un nuevo antihipertensivo, cuyo diseño y desarrollo siga el sendero trazado por los ya existentes, en perjuicio de otras posibles líneas de investigación que pudieran resultar más innovadoras y desafiantes pero comercialmente más riesgosas o menos rentables, como la búsqueda de nuevos tratamientos para enfermedades del tercer mundo, de nuevos antibióticos para infecciones por

gérmenes multirresistentes, o de nuevos senderos farmacodinámicos en la fisiopatología de enfermedades menos prevalentes. En ocasiones, líneas investigativas potencialmente productivas han sido de hecho abandonadas, luego de un pronóstico de rentabilidad desfavorable (17).

Del panorama descrito resulta una doble paradoja. La primera es que a pesar de invertir cada vez más en I+D, en términos de verdadera innovación la industria farmacéutica rinde cada vez menos. De hecho, la proporción de los nuevos medicamentos que es posible considerar como genuinas innovaciones ha mostrado una caída sostenida desde mediados de la década de 1980 (17). Por ejemplo, de los 667 medicamentos aprobados por la *Food and Drug Administration* (FDA) de Estados Unidos durante el periodo 2000-2007, sólo 75 (el 11%) fueron catalogados en su proceso de evaluación como “nuevas entidades moleculares (NEM) que parecen constituir un avance respecto de fármacos previamente disponibles”. El 89% restante correspondió a nuevas formulaciones o combinaciones de drogas previamente disponibles (75%) y a NEM “con cualidades terapéuticas similares a las de una o más drogas disponibles en el mercado” (14%) (18). Diversos análisis han coincidido en este balance (19, 20), cuya tendencia hasta la fecha no ha mostrado signos de variación (21).

La segunda paradoja –acaso más sorprendente– es que a pesar de invertir cada vez más en I+D, y de rendir cada vez menos en innovaciones relevantes, la industria farmacéutica sigue recaudando cada vez más utilidades, manteniéndose invariablemente entre las industrias más rentables del mundo (22).

MEDICAMENTOS “ME-TOO”

La mayor parte de la producción de la industria farmacéutica está constituida actualmente por los así llamados medicamentos “me-too”, es decir, por alternativas o variaciones más o menos triviales de fármacos previamente disponibles, cuyo mercado está en general bien establecido, es expansible y resulta por tanto lo suficientemente atractivo para las grandes compañías como para decidirse a competir por un porcentaje. Así es como al captopril y al enalapril les siguieron más de doce inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), a la fluoxetina se han sumado al menos cinco inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS), la lovastatina fue sucedida por otras siete estatinas, el omeprazol por otros cuatro inhibidores de la bomba de protones, al sumatriptán se sumaron siete triptanes más, etcétera.

Sin embargo, son escasos los estudios bien diseñados que comparen drogas de un mismo grupo en dosis equivalentes, de modo que rara vez es posible tener claridad respecto de cuál constituye realmente un avance respecto de las anteriores. Y si bien la diversidad de perfiles farmacocinéticos permite ajustar el uso de diferentes fármacos de una misma familia a distintos casos particulares, o recurrir a una segunda opción cuando se ha presentado un problema con la primera, este razonamiento parece insuficiente para justificar la cantidad de alternativas disponibles. Resulta digno de notar, por otro lado, que típicamente se trata aquí de medicamentos utilizados en el tratamiento de condiciones más o menos crónicas y de alta prevalencia, lo cual los convierte desde la partida en candidatos a *blockbusters* (designación que reciben los medicamentos que generan más de mil millones de dólares en ventas al año).

En algunos casos, el nuevo medicamento ni siquiera es una auténtica alternativa a otro ya existente, sino simplemente el isómero activo de una mezcla racémica previamente disponible, o el metabolito activo responsable (parcial o totalmente) de la acción de un fármaco más antiguo (23). Con cierta frecuencia, la entrada al mercado de esta aparente novedad coincide con el vencimiento de la patente del fármaco precursor y se acompaña de una agresiva campaña de *marketing* que busca en parte inducir el cambio de tratamiento en los usuarios habituales de la droga original (24). Nuevamente, por regla general no existe evidencia convincente que realmente demuestre que el nuevo producto es más efectivo, más seguro o mejor tolerado que el antiguo (v. gr. esomeprazol vs. omeprazol, levocetirizina vs. cetirizina vs. hidroxizina, desloratadina vs. loratadina, escitalopram (25) vs. citalopram, dexametilfenidato vs. metilfenidato, eszopiclona vs. zopiclona, desvenlafaxina (26) vs. venlafaxina, etc.).

Los índices de prosperidad de la industria farmacéutica, sin embargo, indican que ésta ha logrado generar tasas de prescripción notablemente altas para sus nuevos productos, *aun cuando* se trate habitualmente de medicamentos cuyas supuestas ventajas sobre alternativas más antiguas (no protegidas por patente, y cuyos efectos a largo plazo están más claramente establecidos) resultan cuando menos cuestionables, desde el punto de vista tanto de la Medicina Basada en Evidencia como del análisis de costo-efectividad.

Para comprender este singular estado de cosas, conviene por un lado tener en cuenta que el principal requisito exigido por la FDA para la aprobación de un nuevo fármaco en un determinado uso, es la demostración en dos estudios de fase 3 de que dicho fármaco,

además de ser suficientemente seguro, supera en eficacia a un placebo. Esto significa que el proceso de evaluación no contempla la comparación de la nueva droga con otras ya existentes (como tampoco considera la cantidad de estudios que tuvieron que ser completados para llegar a la cuota de dos estudios positivos). En la práctica, esto permite la eventualidad de que “el último” antiinflamatorio o “el último” antidepresivo, por ejemplo, sean de hecho peores (i.e. menos efectivos y/o menos seguros) que otros ya “pasados de moda”, disponibles en versión genérica bioequivalente a una fracción del costo.

Por otro lado, cabe preguntarse ¿cómo es que la industria farmacéutica ha logrado convencer a los médicos para que prescriban generalizadamente estos dudosos avances, e infundir en ellos la creencia de que presentan amplias ventajas sobre sus predecesores?

MARKETING

Un dato relevante y en sí mismo elocuente es que todas las grandes compañías farmacéuticas gastan anualmente en *Marketing* y Administración (M+A) alrededor del 30% de sus ingresos, lo cual corresponde a más del doble de lo que invierten en I+D (13). Tamaño esfuerzo económico tiene sentido en todo caso, pues mientras menos evidentes sean las ventajas de un medicamento, mayor empeño se requerirá para causar una fuerte impresión positiva respecto del mismo y aumentar su prescripción.

Las prácticas de *marketing* (manifiesto o encubierto) son posibles de observar en todos los ámbitos donde la industria necesita generar y mantener una imagen favorable de sus productos y su quehacer, con el fin último de incrementar las ventas. Esto incluye un agresivo trabajo de *lobby* a nivel de los poderes legislativo y ejecutivo en países clave desde el punto de vista comercial y de regulación (incluidos aportes económicos a campañas electorales de lado y lado) (27), un manejo preciso y cuidadoso de la producción y presentación de la investigación científica, una activa y permanente injerencia en los canales de educación médica y puesta al día (congresos, etc.), generosos patrocinios a sociedades profesionales y a agrupaciones de pacientes, y una incansable campaña de persuasión personalizada mediante la visita sistemática a los médicos por parte de representantes de ventas, principalmente. La mayor parte del gasto en *marketing* está enfocada a los médicos; la parte restante apunta entre otros a la población general, en la forma de campañas de divulgación acerca de enfermedades y tratamientos a través de diversos medios (internet, TV, etc.)

El hecho de que tanto el gasto en *marketing* como las utilidades superen ampliamente la inversión en I+D parece refutar el argumento oficialmente esgrimido para justificar los altos precios de los medicamentos. Pero lo realmente preocupante a ojos de muchos observadores es el efecto que tienen las costosas estrategias de promoción sobre la independencia y confiabilidad de la profesión médica (punto sobre el que volvemos más abajo).

LA INVESTIGACIÓN Y SUS INTERESES

Las compañías farmacéuticas han recurrido tradicionalmente a los investigadores académicos para la conducción de sus estudios en centros clínicos universitarios. Los términos y condiciones de este convenio, sin embargo, han sufrido cambios sustantivos a lo largo de las últimas décadas (28).

Hasta mediados de la década de 1980 las compañías se limitaban a otorgar el financiamiento necesario para la investigación, encomendando a los académicos la tarea de diseñar e implementar los ensayos a su arbitrio. Ambas partes colaboraban entonces a una distancia prudente. Con el tiempo, la creciente dependencia económica de los centros académicos respecto de la industria (29) parece haber contribuido a un progresivo aumento de la injerencia de esta última en el proceso de investigación. Hoy en día, las compañías frecuentemente deciden el diseño de la investigación, asumen la propiedad de los datos, los analizan con sus propios estadísticos, encargan la redacción de los artículos a agencias de “escritores médicos”, revisan y editan los borradores, y deciden si deben o no ser enviados para publicarse y adónde (30). En los ensayos multicéntricos, los investigadores pueden incluso no tener acceso a la totalidad de los datos.

Además, aparte del financiamiento para el estudio, los académicos que lo conducen pueden tener toda clase de vínculos financieros con las compañías patrocinadoras (31, 32). Pueden servir como consultores o conferencistas a las mismas compañías cuyos productos evalúan, formar parte de sus comités asesores, llegar a arreglos sobre patentes y regalías, aceptar aparecer como autores de artículos en cuya preparación han tenido escasa o nula participación (33-35), promover medicamentos en simposios auspiciados por la respectiva compañía, y permitirse aceptar toda clase de obsequios, viajes e invitaciones. Algunos incluso tienen acciones de las compañías patrocinadoras (28).

Por otro lado, paralela a la investigación académica y respondiendo a la necesidad de una investigación más rápida y eficiente, opera un importante rubro de

empresas privadas que se dedican a gestionar ensayos clínicos para las compañías (llamadas “organizaciones de investigación por contrato”).

Para los críticos, tanto el control de la industria sobre los estudios clínicos como los conflictos de interés en quienes los conducen resultan preocupantes, al igual que la idiosincrásica creencia en boga de que la sola revelación es medida suficiente para neutralizar el efecto de dichos conflictos de interés (36). (Por otro lado, consta que la exigencia de revelación es recurrentemente incumplida (37)).

Es un hecho demostrado que la investigación financiada por la industria farmacéutica tiende *sistemáticamente* a arribar a conclusiones favorables a la compañía patrocinadora (38-40). Esto es relevante, ya que la mayor parte de los ensayos clínicos publicados en revistas médicas son financiados por la industria (41), y la mayoría de los meta-análisis disponibles han sido elaborados sobre la base de material publicado. Diversos analistas han llamado la atención sobre el efecto de distorsión que esto tiene sobre el cuerpo de conocimiento que rige y orienta actualmente la práctica clínica.

A este respecto, al menos tres formas de sesgo han sido ampliamente reconocidas: i) *publicación selectiva* (42), pues los estudios positivos tienen una probabilidad significativamente mayor de ser publicados –incluso en forma redundante– que los negativos; ii) *reporte selectivo* (42), donde se escogen los resultados más favorables del estudio a publicar para ser incluidos en el artículo correspondiente, omitiendo o “maquillando” aquellos que resultan menos convenientes; y iii) *sesgos en el diseño de la investigación*, que incluyen los diversos métodos usados para obtener en los estudios los resultados deseados.

SESGOS DE DISEÑO

Si bien se ha demostrado que las compañías farmacéuticas tienden a obtener los resultados que desean, parece suficientemente claro que no lo hacen a través de la falsificación de datos ni de fraudes metodológicos (la metodología de sus ensayos ha mostrado ser de calidad semejante –o incluso superior– a la de la gran mayoría de los estudios independientes (39)). Más bien, el modo más simple –si bien no el único– como pueden inclinar la balanza a su favor es planteando como punto de partida para sus ensayos clínicos las preguntas “correctas” (41).

Ejemplos relativamente típicos son la comparación del fármaco a evaluar con un tratamiento demostradamente inferior, con un fármaco competidor en dosis

insuficiente o administrado en forma inadecuada (de modo que resulte menos eficaz), o con un fármaco competidor en dosis demasiado altas (de modo que resulte menos seguro o peor tolerado). También es común la comparación con un medicamento de eficacia probada en estudios demasiado pequeños como para encontrar diferencias (y que carecen de validez por no incluir control con placebo, necesario para demostrar la sensibilidad del ensayo).

Incluso los estudios que comparan con placebo un medicamento con efectos adversos ostensibles tienden muchas veces a realzar la eficacia del mismo, gracias a la ruptura del ciego que permiten los efectos molestos tanto a pacientes como a evaluadores (43). Esto es especialmente relevante en cuadros con alta respuesta a placebo, como la depresión mayor. En diversos estudios, la imipramina –por ejemplo– mostró escasa o nula ventaja sobre el placebo cuando en lugar de una píldora inerte se usó como comparador un comprimido de atropina –o “placebo activo”–, que emula parte de los efectos adversos anticolinérgicos del antidepresivo (44). (Dejamos sin tocar aquí el problema nosológico que plantea el constructo “depresión mayor” (45, 46)).

Por otro lado, en las patologías cuyos síntomas y severidad se intenta objetivar a través de escalas, se prefieren aquellas en las que el fármaco muestra un mayor rendimiento. En ocasiones, cuando la diferencia de magnitud del efecto entre fármaco y comparador (v.gr. placebo) es pequeña, la determinación de un punto de corte arbitrario para definir “respuesta a tratamiento” permite establecer diferencias considerables –aunque engañosas– entre el porcentaje de “respondedores” al fármaco y el porcentaje de “respondedores” al comparador (47).

Sackett y Oxman (48), a cuyo artículo remitimos al lector interesado, han resumido ingeniosamente una gran variedad de tácticas utilizadas para obtener resultados favorables en la investigación clínica (y para “evitar que la verdad interfiera con las ventas”).

PUBLICACIÓN Y REPORTE SELECTIVOS

Si bien en muchos países los productores de medicamentos están obligados a enviar todos los ensayos clínicos realizados a la respectiva agencia reguladora, lo cierto es que no tienen ninguna obligación de publicarlos. De hecho, cuando se trata de resultados desfavorables, la evidencia indica que rara vez lo hacen. Reseñamos a continuación algunos ejemplos de interés para el psiquiatra. Turner *et al* (49) encontraron que de acuerdo con la literatura disponible, el 94% de los ensayos realizados con doce antidepresivos en el

tratamiento de la depresión mayor entre 1987 y 2004 resultó positivo; pero cuando en el análisis se incluyeron los estudios no publicados (requeridos a la FDA mediante la Ley de Libertad de Información americana), la cifra descendió a un 51%. De los ensayos que la FDA catalogó como negativos o cuestionables (casi la mitad del total), un 61% no fue publicado y un 31% fue publicado en artículos que de hecho comunican un resultado positivo. Melander *et al.* (50) llegaron a resultados semejantes, aplicando una metodología análoga a los ensayos de cinco ISRS en depresión mayor enviados a la agencia reguladora sueca, y llamaron la atención sobre el fenómeno de publicación múltiple de los estudios positivos.

El meta-análisis de Kirsch *et al.* (51) examinó la totalidad de los estudios (publicados y no publicados) enviados a la FDA para la aprobación de los seis antidepresivos más usados entonces para el tratamiento de la depresión mayor (fluoxetina, paroxetina, sertralina, citalopram, venlafaxina y nefazodona), y encontró que la diferencia de efecto entre antidepresivo y placebo era en promedio inferior a 2 puntos en la escala de Hamilton (de 51 puntos), sin diferencias significativas entre las drogas evaluadas ni entre las dosis utilizadas. La publicación selectiva de los estudios más favorables y la promoción asociada habían contribuido a generar una impresión muy distinta acerca de su efectividad.

Ghaemi *et al.* (52), por su parte, revisaron los estudios (publicados y no publicados) que GlaxoSmithKline realizó con lamotrigina en trastornos del ánimo, cuyos datos resumidos se encuentran disponibles en el sitio web de la compañía por un arreglo judicial del año 2004 (53) relacionado con el llamado Estudio 329 (ver más abajo). De los 9 estudios revisados, los 2 que resultaron positivos en el retraso de nuevos episodios en trastorno bipolar (TB), y que sustentan su indicación como profiláctico de fase, habían sido publicados. Dos estudios negativos, uno en TB de ciclos rápidos y el otro en depresión bipolar, también habían sido publicados, pero en ambos casos enfatizando los *outcomes* secundarios positivos en lugar de los *outcomes* primarios negativos. Un estudio negativo en TB de ciclos rápidos no fue publicado, como tampoco otros dos ensayos negativos en depresión bipolar ni otros dos también negativos en manía aguda. Según el autor (54), la no publicación de estos estudios contribuyó a fomentar la equivocada creencia de que la lamotrigina tiene efecto antidepresivo.

La información obtenida por vía judicial en diversos casos sugiere que las compañías farmacéuticas no solamente seleccionan los estudios y resultados más favorables para la elaboración y publicación de

sus artículos, sino que en determinados casos definen activamente qué ensayos y qué resultados deben ser suprimidos para no poner en riesgo la imagen de una determinada marca.

Documentos internos obtenidos mediante litigio mostraron que AstraZeneca, por ejemplo, ocultó estudios clínicos con pacientes esquizofrénicos en los que la quetiapina resultó ser menos eficaz que el haloperidol en diversos parámetros, incluyendo productividad psicótica (55). Un correo de un gerente de la compañía señalaba en relación con estos resultados: “Los datos no se ven nada bien. De hecho, no veo cómo podemos sacar un artículo de esto”. En el caso del Estudio 15, efectuado con pacientes en remisión, el haloperidol mostró superioridad tanto en la prevención de nuevos episodios psicóticos como en los puntajes de síntomas. En el artículo publicado, sin embargo, sólo se incluyeron los resultados que mostraron ventajas de la quetiapina en el funcionamiento cognitivo (56). El resumen del artículo afirma que el tratamiento con quetiapina comparado con haloperidol tendría un impacto positivo en áreas del rendimiento cognitivo que se relacionan con el desempeño en la comunidad, sin mencionar el mayor riesgo de recaídas y los peores puntajes en la medición de síntomas.

De modo semejante, la afirmación de que la quetiapina no producía aumento de peso fue ampliamente difundida (57), aun cuando la compañía fabricante ya contaba con los datos que mostraban lo contrario (55, 58).

El mencionado Estudio 329 de SmithKline Beecham (59, 60), uno de tres ensayos clínicos que evaluaron la eficacia y seguridad de la paroxetina en adolescentes con depresión mayor, resultó negativo tanto en los dos *outcomes* primarios como en los seis *outcomes* secundarios del protocolo original. Se incluyeron 19 *outcomes* adicionales, y sólo 4 resultaron positivos. La incidencia de ideación y conducta suicida en el grupo que recibió la droga, por otro lado, superó significativamente a la del grupo control. Es decir, el ensayo resultó negativo para eficacia y positivo para daño. Memos internos de la compañía obtenidos judicialmente señalaban como “comercialmente inaceptable” (53) la admisión de estos resultados, y sugerían “gestionar eficazmente la difusión de estos datos con el fin de minimizar cualquier potencial impacto negativo desde el punto de vista comercial” (61). El estudio finalmente fue publicado (62), pero en el artículo los autores concluyen que la paroxetina “es en general bien tolerada y efectiva para la depresión mayor en adolescentes”. La ideación y conducta suicida, por su parte, fueron consignadas como eventos de “labilidad emocional”. Más tarde, la publicación fue

citada como ensayo positivo en diversos artículos, e incluso considerada en una reciente revisión (63). Por su parte, los Estudios 377 (negativo) y 701 (donde el placebo de hecho superó a la droga) se mantuvieron sin publicar (64).

La búsqueda sistemática de *outcomes* que cumplan con las expectativas de eficacia de los investigadores (o del patrocinador) una vez que los *outcomes* del protocolo original han resultado negativos –como en el caso del Estudio 329–, el planteamiento de nuevas y sucesivas hipótesis una vez obtenidos los resultados de un estudio (análisis *post-hoc*) (65), y la conducción de múltiples análisis de subgrupos en busca del más favorable (41), son todas prácticas que permiten forzar los resultados en el sentido que se desea (sesgo confirmatorio). Mills (66) las llama “tortura de datos” (“torture sus datos por el tiempo suficiente, y acabarán diciéndole todo lo que quiere escuchar”), y subraya que en las publicaciones resultantes pueden resultar imperceptibles.

A partir de 2005 el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas exige a los investigadores registrar sus estudios antes de la inscripción de los participantes como condición para la publicación de los resultados de los mismos en las revistas afiliadas. Esta normativa, sin embargo, no ha logrado solucionar el problema, según lo demuestran las altas tasas de discrepancia entre los *outcomes* primarios de los ensayos clínicos registrados y su subsecuente publicación (67).

La no publicación y minimización de los resultados negativos y la publicación múltiple y exageración de los resultados positivos, generan una distorsión en la imagen de la relación riesgo/beneficio de un medicamento, y contribuyen de tal modo a la sobreprescripción de tratamientos menos efectivos y más riesgosos de lo que los clínicos suponen.

AMPLIACIÓN DE MERCADOS

La promoción agresiva y pertinaz del uso de un determinado fármaco para una determinada patología –donde ha probado ser más eficaz que un placebo en dos de una cantidad indeterminada de ensayos– constituye sólo una de las estrategias de la industria para incrementar sus ventas. A ella se suman otras que buscan ampliar sus mercados; por ejemplo, la promoción de usos en los que la eficacia y la seguridad del medicamento no están demostradas, o usos *off-label* (no nos referimos aquí a indicaciones con una racionalidad y efectividad evidentes, como el uso de un medicamento con efecto sedante en casos de insomnio).

Si bien los médicos pueden usar fármacos en indicaciones para las cuales no están aprobados (decisión cuyos riesgos y responsabilidad legal asumen individualmente), muchos países prohíben a las compañías farmacéuticas la promoción de dichos usos, buscando evitar el efecto engañoso de recomendaciones no respaldadas por evidencia y prevenir la sobreprescripción y la elevación de los costos de los tratamientos. Pese a esto, la promoción de usos *off-label* es práctica universal.

El caso de la gabapentina es ilustrativo, y está bien documentado (68). Una efectiva campaña de *marketing* e incentivos permitió a Parke-Davis convertir este modesto antiepiléptico coadyuvante (en su momento, única indicación aprobada) en un *blockbuster* multiuso, indicado masivamente y en altas dosis a pacientes con migraña, dolor crónico, neuropatía diabética, fibromialgia, esclerosis lateral amiotrófica, trastorno bipolar, esquizofrenia, ansiedad, déficit atencional, problemas conductuales, síndrome de piernas inquietas y otros. Hoy, tanto la patente como la moda de la gabapentina son parte del pasado (al igual que la millonaria multa pagada por la compañía por promoción ilegal y fraudulenta (69)), pero se tiene la impresión de que no han faltado relevos.

La principal táctica de promoción de usos no aprobados –más rápida, económica y manejable que los engorrosos estudios de fase 4, necesarios para solicitar nuevas aprobaciones– es la publicación de estudios “preliminares” con resultados “prometedores”, realizados habitualmente con un número pequeño de pacientes y sin grupo control. Éstos son divulgados en la forma de reimpressiones a repartir y en conferencias de “líderes de opinión” (70), quienes frecuentemente recomendarán usar la droga en dosis más altas que las habituales y que las probadas en ensayos controlados. (El arte de separar el mensaje del emisor interesado para ponerlo en boca de un tercero aparentemente desinteresado es una práctica de relaciones públicas conocida como “*third party technique*” (71)).

Si bien la historia muestra casos de importantes y efectivos tratamientos que fueron inicialmente *off-label* (como el tratamiento antibiótico de la úlcera péptica), las tasas de prescripción sugieren que en este punto, y especialmente cuando se trata de novedades, el entusiasmo de los clínicos excede en mucho su cautela. Casos como el de la gabapentina y otros obligan a plantear la pregunta acerca de qué es lo que está en juego cuando se incita a los médicos a “hacerse su propia experiencia”, y qué lugar ocupa una recomendación de este tipo en los tiempos de la Medicina Basada en Evidencia.

Una segunda estrategia de la industria farmacéutica para ensanchar sus mercados, según se ha observado (72, 73), es el intento de ampliar las definiciones operacionales de las patologías conocidas, y de introducir nuevos síndromes en el repertorio diagnóstico de los clínicos. Para tal efecto, el rol de los expertos parece central. De hecho, una proporción significativa de los miembros de paneles redactores de guías clínicas tiene algún tipo de interés financiero en los tratamientos que evalúa (28) y, por lo tanto, en la definición de las patologías respectivas. Por ejemplo, en el panel de expertos del *National Institute of Health* americano que recomendó en 2004 disminuir los niveles aceptables de colesterol LDL, ocho de sus nueve miembros tenían vínculos financieros con compañías productoras de estatinas (74). Igualmente, la mayoría de los expertos que participaron en la elaboración del *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* en su cuarta edición (DSM-IV) tenía tratos financieros con la industria (28).

La psiquiatría es terreno especialmente propicio para las ampliaciones e innovaciones diagnósticas, por regir en ella una suerte de “nosología de los acuerdos” y por ofrecer un espacio virtualmente ilimitado para nuevos trastornos. En la práctica, que el “trastorno de ansiedad generalizada”, la “fobia social” (75) o el “trastorno disfórico premenstrual”, por ejemplo, sean considerados entidades nosológicas propiamente dichas no deja de suscitar controversia (76, 77), al igual que las concepciones en boga acerca de la enfermedad depresiva (verdadera pandemia (78)) y el espectro bipolar (79, 80) (incluido el TB infantil (81)).

VISITAS Y OBSEQUIOS

La así llamada “visita médica” es una de las prácticas de promoción más extendidas en el mundo, y la gran mayoría de los médicos se habitúa a ella muy temprano en su carrera. Junto con escuchar las recomendaciones de los visitantes, los médicos reciben muestras de medicamentos, folletos que ilustran en forma atractiva (y selectiva (82)) las supuestas bondades de los mismos, artículos de escritorio y otros obsequios en general de escaso valor. Ocasionalmente, pueden recibir también ejemplares de revistas, libros de texto, literatura a pedido, invitaciones a conferencias con cena incluida o a congresos en ciudades turísticas dentro o fuera del país (con inscripción, pasajes y/o estadía pagados, según el caso), medicamentos para uso personal o familiar, refrigerios y más.

Tradicionalmente, los visitantes han sido vistos por los médicos como la principal y primera fuente

de información acerca de los nuevos medicamentos. Ello a pesar de que su trabajo no es proveer a los médicos de información fidedigna e imparcial –como la que requieren–, sino aumentar las ventas de sus productos. De hecho, tanto su efectividad para alterar los hábitos de prescripción (83) como la inexactitud de parte importante de sus afirmaciones (84) han sido demostradas.

Pese al propósito y efecto evidentemente persuasivos de la visita médica –como los de toda propaganda–, la mayoría de los clínicos muestra ante ella una actitud básicamente permisiva. Ésta parece estar ligada a una aparente “ilusión de invulnerabilidad” (85) personal frente a sus efectos. Diversas encuestas (86-88) muestran que la mayor parte de los médicos cree que los beneficios y obsequios de la industria farmacéutica influyen sobre las prescripciones de la generalidad de sus colegas, pero no sobre las propias.

Sin embargo, es un hecho probado que los seres humanos (incluidos los médicos) poseemos una natural inclinación a corresponder y retribuir a quienes tienen con nosotros gestos de generosidad, por pequeños que éstos sean (89) (tan pequeños como un lápiz, un tazón o una palabra de halago). La *reciprocidad* es una tendencia instintiva de nuestra especie (90), y opera eficazmente aun en forma inconsciente, al margen de la razón y a pesar de la más honesta intención de neutralidad. Cuando un médico recibe un obsequio de un visitador, se activa un sentimiento de deuda (consciente o inconsciente) en su relación con él, instalándose *ipso facto* un conflicto de interés cuyo efecto más probable es la distorsión del juicio clínico en favor del visitador y sus marcas (91). Ese es justamente el propósito del obsequio. (Incluso, la sola asistencia a un evento auspiciado por una compañía tiene un impacto perdurable sobre las conductas de prescripción (92)).

Entre los médicos, el contacto frecuente con visitadores se asocia en forma probada y significativa (93) a: i) una mayor disposición a recetar nuevos medicamentos; ii) una mayor disposición a prescribir un fármaco que no está clínicamente indicado cuando un paciente lo solicita; iii) una mayor insatisfacción en consultas en las que se proporciona sólo consejo (y no recetas); iv) una mayor receptividad frente a la publicidad y la literatura promocional de las compañías farmacéuticas; v) una tendencia a indicar tratamientos más caros, aun cuando ofrezcan mínimas o nulas ventajas sobre otros más económicos (94); y vi) una mayor disposición a solicitar que se incorporen al formulario de un hospital medicamentos de las compañías con cuyos visitadores se tiene contacto (95).

En un estudio ya clásico (96), el 62% de los médicos señaló que los artículos científicos eran “muy importantes” en la formación de sus opiniones y criterios de prescripción, en tanto que sólo un 20% mencionó a los visitadores como “muy importantes”. Sin embargo, la mayoría entregó opiniones que eran favorables a las compañías farmacéuticas y carecían de apoyo en la literatura científica.

En una muestra de psiquiatras (97), se encontró que el contacto semanal con visitadores estaba fuertemente asociado a un mayor optimismo respecto de la efectividad de los antipsicóticos atípicos (excluida la clozapina) en el tratamiento de síntomas positivos que no han respondido a haloperidol en dosis óptimas. Esto, a pesar de que no existe evidencia clara que justifique dicha expectativa. Notablemente, sólo el 22% de los consultados nombraron a los visitadores médicos como una fuente influyente de información.

Según se ha hecho notar (98), los médicos que dejan de recibir visitadores y asumen la responsabilidad personal de mantenerse informados a través de canales apropiados, no sólo mejoran la calidad de sus prescripciones sino que además tienden a aligerar su carga de trabajo y a mejorar su puntualidad, todo ello en beneficio de sus pacientes. Por lo demás, conviene recordar que son estos últimos quienes asumen finalmente los costos del *marketing* farmacéutico, incluidas las visitas, los obsequios y los auspicios con que las compañías se ganan las preferencias y la buena voluntad de los médicos.

NECESIDAD DE UN CAMBIO

A lo largo de las últimas décadas, diversos autores han llamado la atención sobre el modo cómo el mundo médico parece haberse habituado a la idea de que las fuentes y canales de información que requiere para mantenerse al día (investigación clínica, instituciones académicas, revistas médicas, sociedades profesionales, congresos, cursos de posgrado, reuniones clínicas, simposios, servicios de búsqueda bibliográfica, etc.) deben –y pueden legítimamente– tener el patrocinio de la industria farmacéutica (5), desestimando la evidente deformación del conocimiento adquirido y el probado efecto que los conflictos de interés emanados tienen sobre las conductas de prescripción y sobre la confiabilidad de la profesión médica a ojos de los pacientes y de la comunidad (99).

Las relaciones de la industria con las entidades que la regulan y con la investigación que evalúa sus productos, plantean la necesidad de medidas de alto nivel (legislativas y otras) para resolver sus inconveniencias.

En el caso de las relaciones con los médicos y con las instituciones académicas, en cambio, las decisiones individuales e institucionales pueden resultar especialmente efectivas.

Angell (20), entre otros, es partidaria de una completa depuración de las fuentes de enseñanza médica y defiende la implementación de vigorosas políticas de restricción al *marketing* farmacéutico en los centros clínicos de formación. Al respecto, enfatiza que los médicos que se dejan “educar” por la industria no sólo aprenden a ejercer una medicina excesivamente orientada hacia la medicación, sino que además se convencen –sin evidencia suficiente– de que los nuevos fármacos son mejores que los antiguos, y de que pueden usarse en una cantidad de indicaciones en las cuales no han demostrado realmente su eficacia.

En la misma línea, múltiples agrupaciones e iniciativas abogan actualmente por un distanciamiento radical y definitivo entre los clínicos y la promoción farmacéutica, y ofrecen fuentes de información independiente a los médicos interesados: *The Medical Letter* (100), *The Prescription Project* (101), *No Free Lunch* (102, 103), *No Gracias* (104), *Healthy Skepticism* (105), *The American Medical Student Association (AMSA)* (106) y *Worst Pills Best Pills* (10) son algunas de ellas.

Los resultados de un estudio reciente (107) sugieren que son cada vez más los clínicos que optan por no mantener relación alguna con las compañías farmacéuticas. Esto podría estar dando cuenta de un lento pero decidido tránsito hacia un nuevo estado de cosas, impulsado por quienes consideran que las soluciones intermedias (como la determinación de qué tipo de regalos son aceptables o de qué monto, o la proposición de códigos de ética moderados y no vinculantes) son necesariamente insuficientes en un problema de esta gravedad. Desde esta óptica, cuando se trata de la independencia e imparcialidad del juicio clínico, los médicos debiesen regirse por principios análogos a los que rigen universalmente la preparación y protección del campo quirúrgico. La noción de asepsia remite a protocolos y medidas estrictas, claramente establecidas e independientes del criterio personal del cirujano de turno. También la receta médica (capaz de curar y de dañar, como un bisturí) debiese estar –de manera disciplinada, segura y confiable– tan libre de contaminación como sea posible.

Agradecimientos: Agradezco las observaciones del Dr. Andrés de la Cerda sobre los sucesivos borradores de este artículo.

REFERENCIAS

1. DeAngelis CD, Fontanarosa PB. Impugning the integrity of medical science: the adverse effects of industry influence. *JAMA*. 2008 Apr 16; 299(15): 1833-5
2. DeAngelis CD. The influence of money on medical science. *JAMA*. 2006 Aug 23; 296(8): 996-8
3. Campbell E. Doctors and drug companies – Scrutinizing influential relationships. *N Engl J Med*. 2007; 357: 1796-1797
4. Steinbrook R. Physician-industry relations – Will fewer gifts make a difference? *N Engl J Med*. 2009; 360: 557-559
5. Abbasi K, Smith R. No more free lunches. *BMJ*. 2003 May 31; 326(7400): 1155-6
6. Ferner RE. The influence of big pharma. *BMJ*. 2005 Apr 16; 330(7496): 855-6
7. Henry D. Doctors and drug companies: still cozy after all these years. *PLoS Med*. 2010 Nov 2; 7(11): e1000359
8. Corruption in the pharmaceutical sector. En: *Global Corruption Report 2006*
9. Consumers International. *Drugs, Doctors and Dinners: How Drug Companies Influence Health in the Developing World*, London, 2007
10. <http://www.worstpills.org>
11. House of Commons Health Committee. *The Influence of the Pharmaceutical Industry*, London, 2005
12. United States Senate Committee on Finance, Sen. Charles E. Grassley. *Ghostwriting in Medical Literature*, Washington DC, 2010
13. Pignarre P. *El Gran Secreto de la Industria Farmacéutica*, Gedisa Editorial, Barcelona, 2005
14. Hall WD, Mathews R, Morley KI. Being more realistic about the public health impact of genomic medicine. *PLoS Med*. 2010 Oct 12; 7(10). pii: e1000347
15. Rovira J. Innovación y acceso a los medicamentos: contradicciones y propuestas. *Revista Española de Economía de la Salud*, 2008; 6 (4)
16. Médecins Sans Frontières. *Putting Patients’ Needs First: New Directions in Medical Innovation*, Special Report, Geneva, 2008
17. Taylor D. Fewer new drugs from the pharmaceutical industry. *BMJ*. 2003 Feb 22; 326(7386): 408-9
18. Angell M. The truth about the drug companies, President’s Lecture Series at The University of Montana, 2009. Conferencia disponible en: http://wn.com/President’s_Lecture_Series_2009-10_Dr_Marcia_Angell
19. Gillies R, T’ Hoen E. Patients’ needs are what must drive drug research. *The Financial Times*, May 24, 2006
20. Angell M. *La verdad acerca de la industria farmacéutica*, Bogotá, Grupo Editorial Norma, 2006
21. The new drugs don’t work for big Pharma, report shows. *The Guardian*, June 28, 2010
22. <http://money.cnn.com/magazines/fortune/fortune500/2009/performers/industries/profits>
23. Smoke & mirror marketing (& other clever big pharma tricks). *Worst Pills Best Pills Newsletter*, May, 2010
24. Harris G. As a patent expires, drug firm lines up pricey alternative. *Wall Street Journal* 2002 Jun 6; Sect A: 1
25. Svensson S, Mansfield PR. Escitalopram: superior to citalopram or a chiral chimera? *Psychother Psychosom*. 2004 Jan-Feb; 73(1): 10-6
26. Desvenlafaxine for depression. *The Medical Letter on Drugs and Therapeutics*, May 19, 2008
27. Angell M. Excess in the pharmaceutical industry. *CMAJ*. 2004 Dec 7; 171(12): 1451-3

28. Angell M. Big pharma, bad medicine: How corporate dollars corrupt research and education. *Boston Review*, May/June 2010
29. Campbell EG, Weissman JS, Ehringhaus S, Rao SR, Moy B, Feibelmann S, Goold SD. Institutional academic industry relationships. *JAMA*. 2007 Oct 17; 298(15): 1779-86
30. Sismondo S. Ghost management: how much of the medical literature is shaped behind the scenes by the pharmaceutical industry? *PLoS Med*. 2007 Sep; 4(9): e286
31. Blumenthal D. Doctors and drug companies. *N Engl J Med*. 2004 Oct 28; 351(18): 1885-90
32. Henry D, Doran E, Kerridge I, Hill S, McNeill PM, Day R. Ties that bind: multiple relationships between clinical researchers and the pharmaceutical industry. *Arch Intern Med*. 2005 Nov 28; 165(21): 2493-6
33. Lacasse JR, Leo J. Ghostwriting at elite academic medical centers in the United States. *PLoS Med*. 2010 Feb 2; 7(2): e1000230
34. Götzsche PC, Hróbjartsson A, Johansen HK, Haahr MT, Altman DG, Chan AW. Ghost authorship in industry-initiated randomised trials. *PLoS Med*. 2007 Jan; 4(1): e19
35. PLoS Medicine Editors. Ghostwriting: the dirty little secret of medical publishing that just got bigger. *PLoS Med*. 2009 Sep; 6(9): e1000156
36. Bola JR. Integrity and bias in academic psychiatry. *Br J Psychiatry*. 2003 Nov; 183: 464
37. DeAngelis CD, Fontanarosa PB. Resolving unreported conflicts of interest. *JAMA*. 2009 Jul 8; 302(2): 198-9
38. Bekelman JE, Li Y, Gross CP. Scope and impact of financial conflicts of interest in biomedical research: a systematic review. *JAMA*. 2003 Jan 22-29; 289(4): 454-65
39. Lexchin J, Bero LA, Djulbergovic B, Clark O. Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: systematic review. *BMJ*. 2003; 326: 1167-1170
40. Perlis RH, Perlis CS, Wu Y, Hwang C, Joseph M, Nierenberg AA. Industry sponsorship and financial conflict of interest in the reporting of clinical trials in psychiatry. *Am J Psychiatry*. 2005 Oct; 162(10): 1957-60
41. Smith R. Medical journals are an extension of the marketing arm of pharmaceutical companies. *PLoS Med*. 2005 May; 2(5): e138
42. Rising K, Bacchetti P, Bero L. Reporting bias in drug trials submitted to the Food and Drug Administration: review of publication and presentation. *PLoS Med*. 2008 Nov 25; 5(11): e217
43. Rabkin JG, Markowitz JS, Stewart J, McGrath P, Harrison W, Quitkin FM, Klein DF. How blind is blind? Assessment of patient and doctor medication guesses in a placebo-controlled trial of imipramine and phenelzine. *Psychiatry Res*. 1986 Sep; 19(1): 75-86
44. Moncrieff J, Wessely S, Hardy R. Active placebos versus antidepressants for depression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004; (1): CD003012
45. Parker G. Classifying depression: should paradigms lost be regained? *Am J Psychiatry*. 2000 Aug; 157(8): 1195-203
46. Ghaemi SN. Why antidepressants are not antidepressants: STEP-BD, STAR*D, and the return of neurotic depression. *Bipolar Disord*. 2008 Dec; 10(8): 957-68
47. Kirsch I, Moncrieff J. Clinical trials and the response rate illusion. *Contemp Clin Trials*. 2007 Jul; 28(4): 348-51
48. Sackett DL, Oxman AD. HARLOT plc: An amalgamation of the world's two oldest professions. *BMJ*. 2003 Dec 20; 327(7429): 1442-5
49. Turner EH, Matthews AM, Linardatos E, et al. Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy. *N Engl J Med* 2008; 358: 252-60
50. Melander H, Ahlqvist-Rastad J, Meijer G, Beermann B. Evidence bi(i)ased medicine – Selective reporting from studies sponsored by pharmaceutical industry: review of studies in new drug applications. *BMJ*. 2003 May 31; 326(7400): 1171-3
51. Kirsch I, Moore TJ, Scoboria A, Nicholls SS. The emperor's new drugs: an analysis of antidepressant medication data submitted to the U.S. Food and Drug Administration. *Prev Treat* 2002; 5, article 23
52. Ghaemi SN, Shirzadi AA, Filkowski M. Publication bias and the pharmaceutical industry: the case of lamotrigine in bipolar disorder. *Medscape J Med*. 2008; 10(9): 211
53. Gibson L. GlaxoSmithKline to publish clinical trials after US lawsuit. *BMJ*. 2004 Jun 26; 328(7455): 1513
54. Ghaemi SN. The failure to know what isn't known: negative publication bias with lamotrigine and a glimpse inside peer review. *Evid Based Ment Health*. 2009 Aug; 12(3): 65-8
55. Spielmans G, Parry P. From evidence-based medicine to marketing-based medicine: Evidence from internal industry documents. *Bioethical Inquiry*. 2010; 7: 13-29
56. Velligan DI, Newcomer J, Pultz J, Csernansky J, Hoff AL, Mahurin R, et al. Does cognitive function improve with quetiapine in comparison to haloperidol? *Schizophrenia Research*. 2002; 53: 239-248
57. Brecher M, Rak IW, Melvin K, et al. The long-term effect of quetiapine (Seroquel™) monotherapy on weight in patients with schizophrenia. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2000; 4: 287-291
58. <http://www.bnet.com/blog/drug-business/e-mail-astrazeca-knew-in-1997-that-seroquel-caused-weight-gain/811>
59. Jureidini JN, McHenry LB, Mansfield PR. Clinical trials and drug promotion: Selective reporting of study 329. *Int J Risk Safety Med*. 2008; 20: 73-81
60. McGoey L, Jackson E. Seroxat and the suppression of clinical trial data: Regulatory failure and the uses of legal ambiguity. *J Med Ethics*. 2009 Feb; 35(2): 107-12
61. Kondro W, Sibbald B. Drug company experts advised staff to withhold data about SSRI use in children. *CMAJ*. 2004 Mar 2; 170(5): 783
62. Keller MB, Ryan ND, Strober M, Klein RG, Kutcher SP, Birmaher B, et al. Efficacy of paroxetine in the treatment of adolescent major depression: a randomized, controlled trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2001 Jul; 40(7): 762-72
63. Moreno C, Arango C, Parellada M, Shaffer D, Bird H. Antidepressants in child and adolescent depression: where are the bugs? *Acta Psychiatr Scand*. 2007; 115: 184-195
64. news.findlaw.com/cnn/docs/glaxo/nyagglaxo60204cmp.pdf
65. Kerr NL. HARKing: hypothesizing after the results are known. *Pers Soc Psychol Rev*. 1998; 2(3): 196-217
66. Mills JL. Data torturing. *N Engl J Med*. 1993 Oct 14; 329(16): 1196-9
67. Mathieu S, Boutron I, Moher D, Altman DG, Ravaut P. Comparison of registered and published primary outcomes in randomized controlled trials. *JAMA*. 2009 Sep 2; 302(9): 977-84
68. Petersen M. Our daily meds: How the pharmaceutical companies transformed themselves into slick marketing machines and hooked the nation on prescription drugs, New York, Sarah Crichton Books, 2008
69. http://www.justice.gov/opa/pr/2004/May/04_civ_322.htm
70. Moynihan R. Key opinion leaders: independent experts or drug representatives in disguise? *BMJ*. 2008 Jun 21; 336(7658): 1402-3
71. Burton B, Rowell A. Unhealthy spin. *BMJ*. 2003 May 31; 326(7400): 1205-7
72. Moynihan R, Doran E, Henry D. Disease mongering is now part of the global health debate. *PLoS Med*. 2008 May 27; 5(5): e106
73. Moynihan R, Heath I, Henry D. Selling sickness: the pharmaceutical industry and disease mongering. *BMJ*. 2002 Apr 13; 324(7342): 886-91

74. The National Institutes of Health: Public servant or private marketer? *Los Angeles Times*, December 22, 2004
75. Lane C. *Shyness: How normal behavior became a sickness*, New Haven, Yale University Press, 2007
76. Ghaemi SN. The power of words: the disorder of "disorder". *Psychology Today*, July 9, 2010
77. Ghaemi SN. Imagining a new DSM. *Psychology Today*, August 11, 2010
78. Pignarre P. *La depresión: Una epidemia de nuestro tiempo*, Debate, Barcelona, 2003
79. Paris J. The bipolar spectrum: a critical perspective. *Harv Rev Psychiatry*. 2009; 17(3): 206-13
80. Healy D. The latest mania: selling bipolar disorder. *PLoS Med*. 2006 Apr; 3(4): e185
81. Harris J. The increased diagnosis of "juvenile bipolar disorder": what are we treating? *Psychiatr Serv*. 2005 May; 56(5): 529-31
82. Lexchin J. What information do physicians receive from pharmaceutical representatives? *Can Fam Physician*. 1997 May; 43: 941-5
83. Wazana A. Physicians and the pharmaceutical industry: is a gift ever just a gift? *JAMA*. 2000 Jan 19; 283(3): 373-80
84. Ziegler MG, Lew P, Singer BC. The accuracy of drug information from pharmaceutical sales representatives. *JAMA*. 1995 Apr 26; 273(16): 1296-8
85. Sagarin BJ, Cialdini RB, Rice WE, Serna SB. Dispelling the illusion of invulnerability: the motivations and mechanisms of resistance to persuasion. *J Pers Soc Psychol*. 2002; 37: 217-9
86. Steinman MA, Shlipak MG, McPhee SJ. Of principles and pens: attitudes and practices of medicine housestaff toward pharmaceutical industry promotions. *Am J Med*. 2001 May; 110(7): 551-7
87. Brett A, Burr W, Moloo J. Are gifts from pharmaceutical companies ethically problematic? *Arch Int Med* 2003; 163: 2213
88. Castresana L, Mejía R, Aznar M. Actitud de los médicos frente a las prácticas de promoción de la industria farmacéutica. *Medicina (Buenos Aires)*. 2005; 65: 247-251
89. Katz D, Caplan AL, Merz JF. All gifts large and small: toward an understanding of the ethics of pharmaceutical industry gift-giving. *Am J Bioeth*. 2010 Oct; 10(10): 11-7
90. De Waal F. *El mono que llevamos dentro*, Tusquets, Barcelona, 2007
91. McFadden DW, Calvario E, Graves C. The devil is in the details: the pharmaceutical industry's use of gifts to physicians as marketing strategy. *J Surg Res*. 2007 Jun 1; 140(1): 1-5
92. Orłowski JP, Wateska L. The effects of pharmaceutical firm enticements on physician prescribing patterns. There's no such thing as a free lunch. *Chest*. 1992 Jul; 102(1): 270-3
93. Watkins C, Moore L, Harvey I, Carthy P, Robinson E, Brawn R. Characteristics of general practitioners who frequently see drug industry representatives: national cross sectional study. *BMJ*. 2003 May 31; 326(7400): 1178-9
94. Spurling GK, Mansfield PR, Montgomery BD, Lexchin J, Doust J, Othman N, Vitry AL. Information from pharmaceutical companies and the quality, quantity, and cost of physicians' prescribing: a systematic review. *PLoS Med*. 2010 Oct 19; 7(10): e1000352
95. Chren MM, Landefeld CS. Physicians' behavior and their interactions with drug companies. A controlled study of physicians who requested additions to a hospital drug formulary. *JAMA*. 1994 Mar 2; 271(9): 684-9
96. Avorn J, Chen M, Hartley R. Scientific versus commercial sources of influence on the prescribing behavior of physicians. *Am J Med*. 1982 Jul; 73(1): 4-8
97. Arbuckle MR, Gameroff MJ, Marcus SC, West JC, Wilk J, Olsson M. Psychiatric opinion and antipsychotic selection in the management of schizophrenia. *Psychiatr Serv*. 2008 May; 59(5): 561-5
98. Griffith D. Reasons for not seeing drug representatives. *BMJ*. 1999 Jul 10; 319(7202): 69-70
99. Caputo I. Probing Doctors' Ties to Industry. *The Washington Post*, August 18, 2009
100. <http://www.medicalletter.org>
101. <http://www.prescriptionproject.org>
102. <http://www.nofreelunch.org>
103. <http://www.nofreelunch-uk.org>
104. <http://www.nogracias.eu>
105. <http://www.healthskepticism.org>
106. <http://www.pharmfree.org>
107. Campbell EG, Rao SR, DesRoches CM, Iezzoni LI, Vogeli C, Bolcic-Jankovic D, Miralles PD. Physician professionalism and changes in physician-industry relationships from 2004 to 2009. *Arch Intern Med*. 2010 Nov 8; 170(20): 1820-6