

ARTÍCULO

Bioética: una disciplina necesaria en la formación científica

ÁNGELA LAVILLA CAÑEDO*

Sumario

Índice

Introducción

Objetivos

Material y método

Temas de análisis

A. Disease Mongering

B. Deshaciendo mitos de la Industria Farmacéutica (IF)

C. Ensayos Clínicos de medicamentos de uso humano

Conclusiones

Referencias bibliográficas

* Licenciada en Bioquímica por la Universidad de Oviedo.

Resumen

La necesidad de incorporar la reflexión bioética en los estudios universitarios relacionados con la investigación biomédica es una cuestión que no ha sido suficientemente tratada. El presente artículo pretende identificar situaciones reales de las compañías farmacéuticas para las que el futuro investigador ha de ser preparado durante su periodo de formación. Las situaciones analizadas están íntimamente relacionadas con el componente comercial de los fármacos, y se han clasificado en base a tres aspectos: la ampliación de los límites de enfermedad, la asignación de recursos para el desarrollo de nuevos fármacos y las tendencias en cuanto a líneas de investigación, y las cuestiones éticas implicadas en la realización de ensayos clínicos de medicamentos en humanos. La necesidad de una formación en bioética en el periodo de formación universitario, que incluya este tratamiento holístico en cuanto a la investigación biomédica, debería promoverse con el fin de trabajar por el cumplimiento y respeto de los Derechos Humanos.

Palabras clave: bioética; compañías farmacéuticas; formación universitaria; ciencias Biomédicas.

Abstract

The need to include reflection on bioethical matters within university studies related to biomedical research is an issue which has not been properly discussed. This article attempts to identify real situations involving pharmaceutical companies which the future researcher has to be prepared for during their period of training and education. The examples analysed in this article are closely linked to the commercial aspect of the pharmaceutical products and have been classified in three ways: the broadening of the definition of illnesses, the assignment of resources for the development of new medicines and current research trends, and the ethical questions which are implied in clinical trials performed on humans. Bioethical issues should be taught with a global and integrative approach within university courses in order to encourage respect for human rights.

Keywords: bioethics; pharmaceutical companies; university education; biomedical sciences.

Introducción

El desarrollo de la práctica investigadora junto con los avances biotecnológicos están aportando indudablemente beneficios a la salud de los seres humanos, gracias a la mejora de los diagnósticos, pronósticos y tratamientos eficaces. Aunque resulta importante resaltar cómo el campo farmacológico, además de con la ciencia, se relaciona con el mercado. Por ello, hay que tener presente el componente comercial que conllevan los medicamentos que, de alguna manera, puede llegar a vulnerar los Derechos Humanos y los principios bioéticos básicos que deben regular la investigación en seres humanos establecidos en el Informe Belmont (1978): el respeto, la beneficencia y la justicia.

En el modelo actual de práctica médica el paciente asume la responsabilidad en la toma de decisiones, y esto implica el derecho a acceder a una información independiente en relación con los fármacos existentes, con los conflictos de intereses, con la presión que ejerce la Industria Farmacéutica (IF), sus estrategias y relaciones con los gobiernos, asociaciones de pacientes y otras entidades.

El cumplimiento de las obligaciones jurídicas y los deberes éticos de los profesionales dedicados a la IF contribuirán a lograr que la información sea transparente, algo crucial para desechar medicamentos inseguros y no caer en un círculo de intereses ocultos capaces de modificar nuestra propia percepción del concepto de salud.

Objetivos

Los objetivos contemplados pueden dividirse en dos partes. En primer lugar, investigar la situación actual en la que se encuentra la IF en tres puntos fundamentales: la ampliación de los límites de la enfermedad, la distribución de recursos y tendencias en el desarrollo de nuevos fármacos y, las cuestiones éticas involucradas en la realización de ensayos clínicos de medicamentos en humanos. En segundo lugar, mostrar la necesidad de aportar a los estudiantes de Ciencias Biomédicas conocimientos básicos de bioética para fomentar la capacidad de análisis y como herramienta para saber abordar los conflictos éticos que en el futuro se les puedan plantear.

Material y método

La metodología llevada a cabo se basa en la revisión bibliográfica de artículos publicados en revistas científicas, nacionales e internacionales, y bases de datos de bibliografía médica, bioética y legislación. Gracias a estos materiales ha sido posible llevar a cabo una reflexión bioética ante lo planteado en la literatura especializada relacionada con el tema de estudio y ha permitido la detección de nuevos problemas y temas controvertidos de actualidad dignos de estudio y debate.

Temas de análisis

A. Disease mongering

Disease Mongering es un término acuñado en 1992 por Lynn Payer. Fue descrito en su obra como la ampliación de los límites de la enfermedad y se visualiza bajo la forma de “tratar de convencer a gente sana de que está enferma, y a gente levemente enferma, de que está muy enferma” [1].

Especialistas como Ray Moynihan y David Henry se refieren a él como la venta de trastornos que amplifican los límites de enfermedad y expanden los mercados de aquellos que venden y proporcionan tratamientos [2]. Supone exacerbar la dimensión de lo cotidiano, expandiendo y alterando la percepción y el concepto de enfermedad, para introducir un tratamiento (preferiblemente de por vida).

En los países desarrollados se está consiguiendo que la población se considere cada vez más enferma, aumentando la proporción de pacientes, es decir, todo aquel que toma medicinas [3], y propagando una epidemia silenciosa de efectos adversos, que en países como EE.UU. están considerados entre la cuarta o sexta causa de muerte [4].

Se pueden distinguir 14 tácticas de promoción de *Disease Mongering*:

A.I. Dar a entender que una función normal no es correcta y debe tratarse.

La calvicie es un proceso inevitable que se ha llevado al campo de la medicina. Merck dio a conocer este “problema” a través de una campaña publicitaria encubierta, en la que se advertía de la posibilidad de sufrir pánico y otras dificultades emocionales, así como mermar el bienestar mental de los hombres al perder pelo [5]. La propia compañía había financiado el estudio y contratado a un experto para difundirlo y promocionar su fármaco, no libre de efectos adversos, Propecia® [5].

A.II. Considerar características de la personalidad como enfermedad.

La timidez, en términos médicos, ha pasado a llamarse fobia social (FS) y como tal, tiene tratamientos. Aurorix® (moclobemida) de Roche, fue promocionado mediante una campaña que enfatizaba la infravaloración por parte del gobierno, del número de diagnósticos, consiguiendo catalogar la FS dentro de los desórdenes psiquiátricos [5].

A.III. Fomentar el miedo en personas sanas acerca de una futura enfermedad.

Es una estrategia de toma de conciencia acerca de posibles enfermedades. Puede llevarse a cabo por los departamentos de marketing de las compañías [2] y puede ir respaldada por agresivos anuncios publicitarios, como en el caso de Lipitor® (atorvastatina) de Pfizer, protagonista de una campaña de prevención cardiovascular en gente sana [6] cuyo resultado fue ser considerado el fármaco más vendido en el mundo [7], a pesar de la existencia de estudios que indican que las estatinas no proporcionan un beneficio neto para la salud, en su aplicación como prevención [8].

A.IV. Introducir nuevos diagnósticos difíciles de distinguir de la vida normal.

El llamado Síndrome Disfórico Premenstrual puede considerarse “patología” tratable, a pesar de no existir un consenso sobre su definición. Ciertos profesionales lo consideran una enfermedad psiquiátrica, otros manifiestan que no existe, y no aparece contemplado como enfermedad en la Clasificación Internacional de la OMS. La FDA (Food and Drug Administration) se apoya en los síntomas descritos por el centro nacional “Women’s Health” para permitir su diagnóstico [9], aunque es resaltable que la valoración de sus manifestaciones no es sencilla, facilitando la sobrevaloración y medicación innecesaria, con riesgo de sufrir efectos adversos.

A.V. Aumentar los rangos de prevalencia de las enfermedades.

La disfunción eréctil (DE) pasó de ser tratada como efecto colateral a un problema médico, físico e identificable, a ser tratada incluso de manera subjetiva e innecesaria, para enaltecer y potenciar la erección, principalmente por presiones sociales.

Pfizer, productor de Viagra® (citrato de sildenafil) apostó por eliminar las restricciones y ofrecer su uso a un amplio espectro, por medio de una campaña mediática apoyada por los medios y personalidades famosas, basada en redefinir DE y asignarle una cifra de prevalencia elevadísima dentro de la población, normalizando el término, y haciendo accesible su uso [10]. Hay investigaciones que demuestran que en el estudio sobre la prevalencia en EE.UU., uno de los dos grupos de muestra había sido seleccionado en una clínica universitaria de urología [10].

A.VI. Atribuir un padecimiento o síntoma leve a una enfermedad grave.

La aparición de los inhibidores de recaptación de la serotonina permitió etiquetar problemas de ánimo menor como depresión o ansiedad generalizada, provocando un aumento de su prescripción en detrimento de otros fármacos eficaces con mayor restricción prescriptiva [11]. Su popularización y demanda vinieron facilitadas por una supuesta inocuidad, ya desmentida.

A.VII. Promocionar fármacos (preventivamente) para situaciones que antes no eran consideradas problemas médicos.

La Academia Americana de Pediatría (AAP) apuesta por reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular introduciendo estatinas desde los 8 años como tratamiento de hipercolesterolemia (tanto de origen hereditario como por estilo de vida) [12]. La AAP posee soporte financiero de compañías como AstraZeneca, Abbott, Johnson o Merck, siendo esta última una de las compañías que produce dos de las estatinas aprobadas por la FDA para uso en niños: Zocor® (simvastatina) y Mevacor® (lovastatina).

A.VIII. Exagerar beneficios de tratamientos usando estadísticas maquilladas

La FDA amonesta a compañías que usan malas representaciones para sobreestimar la efectividad. Un ejemplo es la crítica realizada a Merck por haber difundido en su publicidad datos magnificados sobre la eficacia de Propecia®, éstos eran inconsistentes con la etiqueta aprobada [13].

A.IX. Definir una condición de salud como “enfermedad por deficiencia” / “desbalance hormonal”.

La menopausia es otro caso de *Disease Mongering*, en el que se pretende asociar un cambio fisiológico con un aumento de riesgo en la salud o una enfermedad, llevando a pensar en la necesidad de un tratamiento farmacológico de prevención, como la Terapia Hormonal Sustitutiva. Este tratamiento se recetaba ampliamente y se creía eficaz, pero a partir de 2002, estudios como el Women's Health Initiative [14], advertían graves riesgos que en la mayoría de los casos superaban los beneficios, con contadas excepciones.

A.X. Redefinir enfermedades en base a factores de riesgo o resultados intermedios.

Esto ocurre al considerar la osteoporosis una enfermedad, tanto en base a la osteopenia (resultado intermedio) como a un supuesto riesgo de fractura. Osteopenia no es sinónimo de enfermedad ya que no toda persona con baja densidad ósea va a desarrollar osteoporosis. El tratamiento farmacológico preventivo (a largo plazo) sólo ofrece una pequeña disminución del riesgo de fractura, a cambio de incluir potenciales riesgos y gastos elevados, especialmente en mujeres sanas [5].

Asociaciones de pacientes como la Asociación Española contra la Osteoporosis obtiene financiación y patrocinio de la IF, resultando ser una forma muy efectiva y barata de publicitar sus tratamientos.

A.XI. Definir “salud” a conveniencia.

La Constitución de la OMS define salud como “estado de completo bienestar, físico, mental y social, y no solamente la ausencia de afecciones o enfermedades”, pero este estado de plenitud se dilata y se contrae según el criterio que se utilice.

La IF contribuye a potenciar la obsesión insana por la salud y las ansias de la población por permanecer joven y sana, por medio de los denominados “fármacos para los estilos de vida”, que se presentan como meros artículos de consumo, facilitando su expansión y aceptación. Se muestran como soluciones eficaces para cualquier persona y prácticamente aparecen como libres de riesgos. En muchos casos faltan estudios que avalen su eficacia y además, no se advierte sobre la posibilidad de sentirse frustrado o peor que antes de iniciar un tratamiento.

A.XII. Promocionar drogas agresivas para síntomas y enfermedades leves.

El Síndrome de Intestino Irritable es un desorden común que pasó a convertirse en todo un problema gracias a la estrategia de marketing de GSK para comercializar Lotronex® (alosetron) [5]. Su “programa de educación médica” tenía como objetivo crear una nueva percepción del síndrome, moldeándolo de tal forma que pareciese una enfermedad creíble, común y concreta [5]. Una vez aprobado, fue retirado voluntariamente del mercado, por sus graves efectos adversos.

A.XIII. Promoción de tecnologías aparentemente sin riesgos y mágicas.

La IF anuncia con gran entusiasmo el tratamiento personalizado que supone la farmacogenómica. Un análisis amplio, en el contexto de su aplicación en la sociedad, permite detectar los inconvenientes que pueden surgir. Éstos se centran en el ámbito ético, social y económico. Los problemas éticos están relacionados con los bancos de DNA, el consentimiento informado, la privacidad y confidencialidad de los datos, y la posible discriminación y desigualdades

que puedan surgir en torno a personas con determinados perfiles genotípicos [15]. Por otra parte, es muy importante tener en cuenta los conflictos que pueden llegar a surgir entre industria, gobiernos, profesionales médicos y pacientes, así como los costes que supone su introducción.

A.XIV. Ampliación de patentes mediante el uso del mismo principio activo y diferente uso.

La forma de ampliar en el tiempo la exclusividad de la finasterida (comercializada desde 1992 como Proscar® por Merck) para la hiperplasia prostática benigna, fue dándole un nuevo nombre y uso: Propecia®, para la pérdida de pelo. Actualmente se estudia su posible aplicación preventiva contra el cáncer de próstata [16].

B. Deshaciendo mitos de la industria farmacéutica

La IF es una de las industrias económicamente más rentables que existe. En 2009, "Fortune 500" la situó en el puesto número 3 dentro de las categorías de industrias más rentables y mejores inversiones [17]. Las empresas que controlan el mercado no son muy numerosas, y actualmente se tiende a las fusiones millonarias. Esta pauta, común a la dinámica empresarial actual, disminuye la competencia, facilitando los oligopolios.

B.I. ¿Cuánto cuesta desarrollar un nuevo fármaco?

La estimación del coste de desarrollo de cada nuevo fármaco desempeña un papel muy importante en la toma de decisiones acerca de precios, políticas de regulación o introducción de genéricos. Se ha convertido en un instrumento que permite tanto justificar las decisiones de las multinacionales, como obtener altísimos beneficios para compensar los supuestos gastos y el riesgo que les supone la investigación y desarrollo (I+D).

Existen numerosos estudios y revisiones acerca del precio de cada nueva entidad molecular. La cifra más mencionada en la bibliografía es la obtenida en el Tufts Center for the Study of Drug Development y se corresponde con 802 millones de dólares [18], cifra que apoya PhRMA, representante de las compañías del sector farmacéutico. Este centro está financiado por compañías farmacéuticas, biotecnológicas y compañías relacionadas con la investigación de la IF [20]. Existen autores que proponen intervalos de costes (500 millones - 2000 millones) en función del tipo de terapia o compañía [19], algunos economistas optan por cifras que alcanzan los 1700 millones de dólares [20] y por contrario, las corrientes críticas cifran los costes en 266 millones de dólares [21]. Diferentes especialistas argumentan que los estudios que indican costes desmesurados están financiados por la IF para obtener resultados favorables [20].

B.II. ¿Cuánto conocimiento aporta la IF?

Las intensas campañas de marketing de la IF, su presencia en los medios de comunicación, actos y congresos científicos dan la impresión de ser las responsables del descubrimiento de las bases de las enfermedades, llevándose todo el mérito.

Arnold S. Relman y Marcia Angell en 2002 desmintieron este mito desvelando la importancia del papel de la investigación subvencionada por fondos públicos a la hora de desarrollar nuevos

fármacos [21]. Llegaron a la conclusión de que sólo el 15 % de artículos científicos citados en patentes con aplicaciones para nuevos fármacos y aplicaciones e innovaciones médicas provenían de la IF, en contraposición con un 54 % proveniente de centros académicos, un 13 % del gobierno y un resto correspondiente a otras instituciones públicas sin ánimo de lucro [21].

B.III. Innovación de la IF

Un medicamento innovador debería ser aquel que, aparte de ser una NME, ofreciese un avance significativo en comparación con otros fármacos del mercado. La IF redefine el término, aplicándolo sólo a nuevas entidades moleculares [22]. Entre 1998 y 2002, de los 415 nuevos medicamentos aprobados por la FDA, en términos anuales medios, solamente el 14 % eran fármacos innovadores [22]. En contraposición, se produce el aumento de los denominados *me-too* (*yo-también*), que se caracterizan por ser compuestos estructuralmente muy similares a otro ya conocido, sin que exista diferencia farmacológica importante, y sin que se sepa si es más o menos eficaz, por su comparación con un placebo para su aprobación [23]. Los *me-too* suponen grandes desembolsos en promoción y marketing, permiten disminuir riesgos y gastos en I+D, y agilizan el desarrollo de nuevos medicamentos similares a los fármacos conocidos altamente rentables. Algunos *me-too* sirven para extender derechos en el monopolio de un viejo *blockbuster* [23], es decir, todo medicamento que logra beneficios anuales a nivel global superiores a los 1000 millones de dólares.

B.IV. Distribución de recursos de la IF

Según la Comisión Europea, la IF destinó entre 2000 y 2007 un 17 % de su facturación en I+D, del cual el 1.5 % había estado destinado a la investigación de base, y un 23 % en marketing y actividades de promoción [24]. El gasto en promoción es más elevado en EE.UU. [25] ya que se publicitan fármacos que requieren prescripción médica.

B.V. Tendencias en las líneas de investigación

Las familias de medicamentos más vendidas en 2008 se corresponden con los problemas que se tratan principalmente en el mundo desarrollado, en orden decreciente de ventas: tratamientos oncológicos, reguladores de lípidos, agentes respiratorios, antidiabéticos, inhibidores de la bomba de protones, antagonistas de la angiotensina II, antipsicóticos, antidepresivos etc. [26]. Entre 1975 y 1997, menos de un 1 % de 1223 nuevos medicamentos que salieron al mercado internacional estaban destinados específicamente a enfermedades contagiosas tropicales [27].

C. Ensayos clínicos de medicamentos para uso humano

La definición de ensayo clínico (EC) de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) y de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) es “*toda investigación efectuada en seres humanos dirigida a determinar o verificar los efectos clínicos, farmacológicos y/o demás efectos farmacodinámicos, y/o identificar cualquier reacción adversa, y/o estudiar la absorción, distribución, metabolismo y excreción de uno o varios medicamentos en investigación con el propósito de determinar su seguridad y/o eficacia*” [28].

C.I. Regulación de la investigación clínica en Europa y España

En la Unión Europea existe una extensa legislación sobre investigación clínica que se recoge en los volúmenes 1 y 10 de "The rules governing medicinal products in the European Union". Existen 5 directivas clave en la UE: **95/46/CE**, **2001/20/CE**, **2003/94/CE**, **2004/23/CE** y **2005/28/CE** que han sido incorporadas a la legislación española a través del Real Decreto 223/2004 y la Ley 29/2006. En cualquiera de los casos, la base subyacente recae en los postulados éticos existentes: Informe Belmont, Declaración de Helsinki, Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos y Convenio de Oviedo sobre Derechos Humanos y Biomedicina.

C.II. Perfil actual de los EC

Los EC constituyen un importante mercado que se ve igualmente afectado por la globalización económica actual. Este hecho está favoreciendo su deslocalización (principalmente en fases III y IV) a países de rentas medias y bajas. Entre 2004 y 2007 el número de centros donde se realizaron EC aumentó con máximos en países de Europa Central/Este, América Latina y Asia, con tasas de crecimiento respectivas del 15.9 %, 12.1 % y 10.2 % [29]. Los motivos son, por una parte, los ahorros económicos, ya que se disminuyen costes y tiempo, y por otra, la facilidad en los trámites, exigencias medioambientales, sanitarias y éticas, así como la falta de transparencia en las investigaciones, por la ausencia de guías de buenas prácticas en investigación [30]. Además, los objetivos están orientados a padecimientos tratados en los países ricos, en lugar de problemas relevantes en esos países [31], proporcionando beneficios puramente individuales y económicos y no mejoras para los países que han aportado voluntarios.

C.III. Conflictos éticos en el desarrollo de los ensayos clínicos

En las fases I, II y III las cuestiones éticas están relacionados con el uso de placebo, la participación voluntaria y el consentimiento informado escrito, la privacidad, confidencialidad y protección de la seguridad de las personas involucradas en los estudios, la posibilidad de abandono por cualquiera de las partes, así como con el fraude (alteraciones de historias clínicas, ocultación de datos, cambio de registros, ocultación de errores, alteración de visitas para cumplir con plazos, forzando la admisión de sujetos [32]). Mientras que en la fase IV priman los conflictos de interés, es decir, el conjunto de condiciones en las cuales un juicio profesional sobre un interés primario (bienestar del paciente o validez de una investigación) tiende a estar excesivamente influenciado por otro secundario (ganancia económica) [33].

La fase IV de los EC subvencionados por la IF puede llevarse a cabo por subdepartamentos de marketing, por ello, los resultados pueden poseer un sesgo que favorezca los resultados que persiguen [34]. Algunas de las estrategias existentes incluyen modificaciones en el medicamento de comparación, alteración de las dosis reales [34], establecimiento del punto final del estudio *a posteriori*, no publicación de efectos secundarios, resaltamiento de hallazgos favorables [35], manipulación estadística, modificación de los tamaños de las muestras [36] y la presunción de independencia enmascarando la autoría científica o contratando a compañías de comunicación y educación médica (MECC) [35].

Conclusiones

La Bioética surge en la sociedad actual como una necesidad. Sus objetivos de descubrir, analizar y orientar la toma de decisiones en situaciones en las que los avances biotecnológicos, las desigualdades y los intereses económicos puedan estar sobrepasando los límites aceptables por la ética, la hacen imprescindible a la hora de programar la búsqueda de nuevos medicamentos.

La IF en su afán (legítimo) por lucrarse, ha olvidado su responsabilidad social en materia de salud. Han conseguido cambiar la definición de salud, de manera que la lucha contra las enfermedades no es lo único, sino que ahora parece necesario tener que actuar sobre procesos y etapas fisiológicas de la vida, para poder controlar y modificar nuestra naturaleza. Todo ello con el amparo de los gobiernos, los medios de comunicación, los profesionales de la salud y el beneplácito de los ciudadanos.

Nos hacen ser dependientes de tratamientos que venden como innovadores, eficaces y seguros, que están destinados tanto a mitigar síntomas como a prevenirlos. No les conviene que las personas busquen causas a sus problemas (que pueden no ser puramente fisiológicos) o que incidan en prácticas preventivas en forma de hábitos saludables, sino que les interesa sacar continuamente productos al mercado, modificarlos y buscarles nuevos usos para ampliar patentes. Para ello, por una parte, se apropian del conocimiento producido por grupos de carácter público o por estudios de fármacos ya aprobados, y por otra, son capaces de manipular los ensayos clínicos y aprovecharse de las poblaciones más vulnerables, para favorecer la salida al mercado de nuevos tratamientos o promocionar fármacos inseguros e ineficaces.

Ante esta perspectiva, considero fundamental y necesario que, en la Universidad pública se impartan conocimientos de Bioética dentro del currículum académico de los estudiantes de Ciencias Biomédicas. Es necesario que en ella se pongan sobre la mesa los temas tratados y se faciliten conocimientos en bioética que permitan, por una parte, reconocer y analizar decisiones y acciones con un componente de tipo ético, como son los conflictos de intereses que subyacen en los procesos que conducen al desarrollo y promoción de nuevos fármacos, y por otra, debatir sobre los nuevos problemas que el desarrollo actual de la ciencia y la tecnología puedan plantear. De igual modo, es conveniente que la Universidad pública ponga a disposición del alumnado las iniciativas existentes por parte de movimientos profesionales, estudiantiles y ciudadanos, que luchan por la transparencia de las relaciones de la IF. De esta manera, podrán llevar a cabo el compromiso que se requiere para situar al medicamento dentro de su misión como beneficio social y fuera del alcance de la pura mercantilización.

Referencias bibliográficas

- ◆ Payer, L. *Disease Mongers: How doctors, drug companies, and insurers are making you feel sick*, New York: Wiley and Sons, New York, 1992.
- ◆ Moynihan, R.; Henry, D. (2006) *The Fight against disease mongering: Generating knowledge for action*. PLoS Med 3(4):425-428.

- ◆ Rose, G. (1985) *Sick individuals and sick populations*. International Journal of Epidemiology, 14(1):32-38
- ◆ Lazarou, J.; Pomeranz, BH.; Corey, PN. (1998) *Incidence of Adverse Drug Reactions in Hospitalized Patients*. The Journal of the American Medical Association, 279(15):1200-1205.
- ◆ Moynihan, R.; Heath, I.; Henry, D. (2002) *Selling Sickness: the pharmaceutical industry and disease mongering*. British Medical Journal, 324:886-891
- ◆ Mintzes, B. (2006) *Disease mongering in drug promotion: Do governments have a regulatory role?*. PLoS Med 3(4):461-465
- ◆ *Leading Products by Global Pharmaceutical Sales, 2006*. IMS MIDAS®, MAT 2006
- ◆ Therapeutics Initiative (2003) *Do statins have a role in primary prevention?*. Therapeutics Initiative Letter (48)
- ◆ *Frequently Asked Questions of PMS and PMDD (2010)*, U.S. Department of Health and Human Services [información en Internet] Disponible en <http://www.womenshealth.gov/faq/premenstrual-syndrome.pdf>
- ◆ Lexchin, J. (2006) *Bigger and Better: How Pfizer redefined erectile dysfunction*. PLoS. Med 3(4):429-432
- ◆ Gervás, J. (2006) *Moderación en la actividad médica preventiva y curativa. Cuatro ejemplos de necesidad de prevención cuaternaria en España*. Gaceta Sanitaria, 20(1):127-34.
- ◆ De Ferranti, S.; Ludwig, DS. (2008) *Storm over Statins – The controversy surrounding pharmacologic treatment of children*. The New England Journal of Medicine, 359(13):1309-1312.
- ◆ FDA. Warning letter to Merck & Co. Re: NDA 20-788 (MACMIS ID # 6807) Propecia. 2001. Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/EnforcementActivitiesbyFDA/WarningLettersandNoticeofViolationLetterstoPharmaceuticalCompanies/UCM168159.pdf>
- ◆ *Facts about Postmenopausal Hormone Therapy*. NIH Publication No. 05-5200, 2005.
- ◆ Williams-Jones, B.; Corrigan, OP. (2003) *Rhetoric and Hype: Where's the 'Ethics' in Pharmacogenomics?*. American Journal of Pharmacogenomics, 3(6):375-383
- ◆ Moore, J. (2008) *New Data Show Benefit of Finasteride in Preventing Prostate Cancer*. American Association for Cancer Research, Press Releases: May 18, 2008.
- ◆ *The Fortune 500*, Fortune Magazine, 159(9).
- ◆ DiMasi, JA; Hansen, RW.; Grabowski, HG. (2003) *The Price of Innovation: New Estimates of Drug Development Costs*. Journal of Health Economics 22(2):151-185.
- ◆ Adams, CP; Brantner, VV. (2006) *Estimating the Cost of New Drug Development: Is it really \$802 Million?*. Health Affairs, 25(2):420-428.

- ◆ Colier, R. (2009) *Drug development cost estimates hard to swallow*. Canadian Medical Association Journal, 180(3):279-280.
- ◆ Relman, AS.; Angell, M. (2002) *America's Other Drug Problem*, The New Republic
- ◆ Angell, M. *La Verdad acerca de la IF*, Grupo Editorial Norma, 2006.
- ◆ Angell, M. (2004) *Excess in the pharmaceutical industry*. Canadian Medical Association Journal, 171(12):1451-3.
- ◆ Pharmaceutical Sector Inquiry, Executive Summary (2008) European Commission. Disponible en: http://ec.europa.eu/competition/sectors/pharmaceuticals/inquiry/exec_summary_en.pdf
- ◆ Gagnon, MA.; Lexchin, J. (2008) *The cost of pushing pills: A new estimate of pharmaceutical promotion expenditures in the United States*. PLoS Med 5(1):29-33
- ◆ *Global Top 15 Therapy Classes, 2008*. IMS Health.
- ◆ Trouiller, P.; Torreele, E.; Olliaro, P. et al. (2001) *Drugs for neglected diseases: a failure of the market and a public health failure?* Tropical Medicine and International Health 6(11):945-951.
- ◆ *Normas de Buena Práctica Clínica (CPMP/ICH/135/95)*. AEMPS
- ◆ Hurley, D.; Lipezker, M.; Melgar, H. et al. (2009) *Latin American Clinical Trial Authorizations*, Focus indd, 609:38-42.
- ◆ Angell, M. (1997) *The Ethics of Clinical Research in the Third World*, The New England Journal of Medicine, 337(12):847-849.
- ◆ Glickman, SW.; McHutchinson, JG.; Peterson, ED. et al. (2009) *Ethical and Scientific Implications of the Globalization of Clinical Research*, The New England Journal of Medicine, 360(8):816-823.
- ◆ Wuilbert, RP. (2000) *El fraude en los ensayos clínicos humanos*, Revista Médica Herediana 11(4):144-153.
- ◆ Thomson, DF. (1993) *Understanding financial conflicts of interest*, New England Journal of Medicine, 329(8):573-6.
- ◆ Peralta, V. *Ensayos Clínicos, industria farmacéutica y práctica clínica*, Anales del Sistema de Navarra 28(1).
- ◆ Spielmans, GI.; Parry, PI. (2010) *From Evidence-based Medicine to Marketing-based Medicine: Evidence from Internal Industry Documents*, Bioethical Inquiry 7(1):13-29.
- ◆ Garattini, S.; Benatar, SR. *Estándares Éticos y científicos en la investigación Nº 2*, Fundació Víctor Griffols i Lucas, Barcelona, 2000.