



La promoción del raloxifeno

Informes y reportajes sobre el ensayo STAR

Traducido del artículo en inglés
por Jane Sprague Zones

En diciembre del 2005, Eli Lilly, fabricante del raloxifeno (Evista), se declaró culpable de la promoción ilegal de este medicamento como un método de prevención del cáncer del seno. En 1997 la Administración de Fármacos y Alimentos (FDA) de EE.UU. aprobó el raloxifeno para la prevención de la osteoporosis (huesos frágiles). Dos estudios sobre el raloxifeno y la osteoporosis realizados en los años 1990 encontraron menos casos de cáncer del seno entre las mujeres que tomaron el medicamento en comparación con los grupos de control (que no lo tomaron). Desilusionados con las bajas ventas de raloxifeno para la osteoporosis, los representantes de Lilly animaron a los médicos a recetarlos a sus pacientes sanas para “evitar” el cáncer del seno.

Los médicos pueden recetar medicamentos para “usos fuera de etiqueta” (usos no aprobados por la FDA), pero es ilegal que las compañías farmacéuticas promuevan los usos fuera de etiqueta. AstraZeneca, fabricante del tamoxifeno (Nolvadex), el único medicamento oficialmente aprobado (en 1998) para reducir la incidencia del cáncer del seno en mujeres de alto riesgo, criticó la publicidad de Lilly y presentó una demanda en su contra en 1999. Lilly está pagando \$36 millones en multas como parte de la resolución del caso con el gobierno.

La disputa entre Lilly y AstraZeneca ocurrió alrededor del mismo tiempo en que un ensayo comparativo (el estudio del tamoxifeno y del raloxifeno, o STAR por sus siglas en inglés) se lanzó en mayo de 1999. El ensayo STAR comparó el uso por cinco años de tamoxifeno con el uso por cinco años de raloxifeno en la reducción de casos (incidencia) de cáncer del seno en mujeres sanas con alto riesgo de desarrollarlo. Ahora el grupo de investigadores a cargo del ensayo STAR, ha publicado los resultados antes de tiempo en la revista *Journal of the American Medical Association (JAMA)*.

Publicado en Internet el 5 de junio, el anuncio oficial de los resultados siguió a otro realizado el 17 de abril por el Instituto Nacional de Cáncer (NCI). La declaración del NCI adornó los resultados del ensayo STAR para resaltar el raloxifeno. El NCI reportó que ambos medicamentos tenían una eficacia similar para reducir el cáncer del seno en mujeres de alto riesgo, pero enfatizó que el raloxifeno tenía menos efectos secundarios. Las diferencias entre el tamoxifeno y el raloxifeno se exageraron y se expresaron en términos de riesgo relativo. Esto llevó a muchos reportajes en los medios que anunciaban el nuevo reemplazo “inocuo” del tamoxifeno.

Existe una gran diferencia entre el riesgo relativo y el riesgo absoluto. Imagine un estudio con 200 participantes, 100 de los cuales comen ciruelas pasas y otros 100 que no. Una persona del grupo que come ciruelas pasas

desarrolla cáncer (el 1%), y en cambio 4 del grupo que no come ciruelas pasas desarrollan cáncer (el 4%). Aunque la reducción del riesgo absoluto debido al consumo de ciruelas pasas sería del 3% (es decir, el 4% menos el 1%), la reducción del riesgo relativo debido al consumo de ciruelas pasas es del 75% (3 dividido por 4). Ninguno de los grupos tiene alto riesgo de cáncer, pero el riesgo relativo crea la impresión de que el consumo de ciruelas pasas reducirá el riesgo considerablemente. En realidad no es así. Este ejemplo es imaginario, pero demuestra cómo las estadísticas se pueden manipular para pintar otro cuadro muy diferente.

El año pasado el director del NIH, Elias Zerhouni, convocó una reunión de expertos en el diseño de investigaciones con el fin de fijar normas para los ensayos clínicos. El congreso produjo un borrador de nueve recomendaciones. Lo siguiente es una evaluación del cumplimiento del ensayo STAR con algunas de estas normas.

RECOMENDACIÓN #1 DEL NIH: En lo posible, estar consciente de la parcialidad y de los aspectos confusos, y eliminarlos.

La parcialidad (el favoritismo) puede darse en un estudio cuando un punto de vista, o un aporte financiero, impide que los científicos sean imparciales (neutrales, ni a favor ni en contra) con respecto a los resultados del estudio. En un ensayo clínico, esto puede llevar a una conclusión incorrecta. Por esta razón, es importante saber quién financia el estudio. El NCI colaboró con Lilly para patrocinar el ensayo STAR. Lilly donó \$30 millones de dólares que se usaron para reclutar participantes. Además, Lilly y AstraZeneca proveyeron los medicamentos para el estudio. El aporte del NCI fue de \$88 millones. Cinco de los 21 autores del artículo publicado en *JAMA*, incluyendo tres de los primeros cuatro, revelaron vínculos financieros con Lilly o con AstraZeneca. La inversión de la compañía farmacéutica en el ensayo creó un enorme potencial de parcialidad.

La decisión de no tener un grupo de control (un grupo que no recibe el



EL ENSAYO STAR HA
PUESTO UN MAL EJEMPLO
PARA FUTUROS ENSAYOS
DE PREVENCIÓN.

La promoción del raloxifeno...

de la página 1

tratamiento) fue fuertemente criticada al principio del ensayo. Sin grupo de control es imposible saber si los tratamientos en cuestión son realmente mejores que no recibir tratamiento alguno. Steve Cummings, un profesor de epidemiología en la Universidad de California en San Francisco (UCSF) que estudia la osteoporosis, dijo que sin ningún grupo de placebo sería imposible entender los efectos secundarios de los dos medicamentos. Un estudio realizado por Cummings generó el interés en el raloxifeno como una posible manera de reducir el riesgo del cáncer del seno. BCA criticó la falta de grupo de control en el ensayo STAR por crear la impresión de que el tamoxifeno ya había sido comprobado como un remedio beneficioso para mujeres sanas. BCA ha criticado desde hace mucho tiempo el tratamiento del riesgo como si fuera una enfermedad. El uso de pastillas para reducir el riesgo de cáncer del seno en mujeres sanas podría causar otras enfermedades en lugar de “prevenir” ésta.

RECOMENDACIÓN #2 DEL NIH: Establecer medidas formales para identificar prioridades para la realización de ensayos clínicos grandes.

El ímpetu para realizar el ensayo STAR provino de Lilly, que podría beneficiarse si demostrara la supuesta superioridad del raloxifeno, generando así ventas de una pastilla de “prevención” del cáncer del seno. Parece que un ensayo de este tamaño, duración y costo genera más beneficios para la compañía farmacéutica que para las mujeres sanas; muchas ya habían rechazado el tamoxifeno debido a los efectos secundarios mayores.

Este ensayo comparó dos medicamentos de la misma categoría. Ambos son moduladores selectivos de receptores de estrógeno (SERM), “estrógenos de diseño” que actúan como el estrógeno en ciertas partes del cuerpo pero que tienen efectos opuestos en otras partes del cuerpo. Ha habido estudios del tamoxifeno desde hace 30 años en mujeres con cáncer del seno, y en mujeres sanas en los años 1990. Aun así, quedan dudas importantes sobre el tamoxifeno. El ensayo sobre la prevención del cáncer del seno BCPT estudió el tamoxifeno y fue suspendido antes de tiempo. Muchas participantes del grupo de control empezaron a tomar tamoxifeno. Un seguimiento de la mayoría de ellas demuestra el beneficio continuado del tamoxifeno después de dejar de tomarlo, pero falta un grupo de placebo con el cual hacer una comparación. Aún no sabemos si el tamoxifeno salva vidas, si reduce el riesgo del cáncer del seno, si aplaza el desarrollo de la enfermedad o si los efectos secundarios dañinos siguen ocurriendo con el paso del tiempo. Ya que el ensayo STAR se basa en los resultados del BCPT, es poco probable que se obtengan resultados significativos del STAR.

RECOMENDACIÓN #3 DEL NIH: Emplear el meta análisis y la revisión sistemática para mejorar las maneras de evaluar las evidencias, pero tener cuidado con posibles parcialidades sistemáticas.

El meta análisis es el proceso de combinar los resultados de muchos estudios anteriores en lugar de examinar sólo uno o dos, con el fin de encontrar mejores evidencias de que la investigación realmente esté saliendo adelante, y de afirmar que los resultados sean semejantes y repetibles. Se habían realizado muchos estudios sobre el raloxifeno, pero éstos no investigaron su uso contra el cáncer del seno, sino contra la osteoporosis. Lilly patrocinó un ensayo clínico sobre los resultados diversos del uso de raloxifeno (MORE) el cual reportó en 1999 una reducción del 76% en la incidencia del cáncer del seno. Sin embargo, el estudio no fue

diseñado como un estudio de “prevención” del cáncer del seno, y por lo tanto las participantes no fueron asignadas aleatoriamente (al azar) a grupos de tratamiento según su riesgo de cáncer del seno, por lo cual podría darse parcialidad (favoritismo) en los resultados. Por ejemplo, si el grupo que resultó tener menos casos de cáncer del seno tuviera más mujeres con poco riesgo de desarrollarlo, los resultados podrían deberse a este riesgo menor y no al tratamiento que ellas recibieron.

RECOMENDACIÓN #4 DEL NIH: Darle igual peso a la seguridad como a la eficacia en los ensayos clínicos.

En los ensayos clínicos, la seguridad se refiere a si un tratamiento causa daño o tiene efectos secundarios. La eficacia se refiere a la capacidad del tratamiento para producir el efecto beneficioso que se busca. Originalmente, el ensayo STAR se diseñó para darle seguimiento durante 5 años a 22,000 mujeres posmenopáusicas con alto riesgo de cáncer del seno, pero fue difícil reclutar a participantes. El ensayo fue cerrado en noviembre del 2004 y el seguimiento de algunas mujeres no alcanzó los 5 años, por lo cual no queda claro cuál es la seguridad del medicamento a largo plazo. El ensayo terminó antes de tiempo con 2,000 participantes menos de lo planeado y con un tratamiento en general de 3 años en lugar de los 5 años previstos. Se le dio mucho más peso a la eficacia que a la seguridad, en contra de la recomendación del NIH. Los informes y reportajes publicados sobre los resultados en cuanto a la seguridad eran engañosos.

RECOMENDACIÓN #5 DEL NIH: Validar los biomarcadores y los criterios indirectos de valoración antes de crear normas de salud pública basadas en ellos.

Un biomarcador es una sustancia en el cuerpo que se puede medir y utilizar para examinar el avance de una enfermedad. Un criterio indirecto (sustituto) de valoración en un ensayo clínico es un suceso o resultado que se puede medir objetivamente y puede corresponderse o no con algún desenlace positivo como la supervivencia. Por ejemplo, puede ser un medicamento reduzca el tamaño de un tumor, pero esto no necesariamente llevará a una vida más larga o más saludable para el paciente. Antes de emplear algún criterio indirecto de valoración, debe demostrarse que éste corresponde a algún criterio o resultado valioso para los pacientes.

El resultado más valioso para las mujeres sanas es la supervivencia. Sabemos por los ensayos anteriores sobre el tamoxifeno que el beneficio del tamoxifeno de reducir el número de muertes se aminoró por sus efectos secundarios mayores como el cáncer uterino, el derrame cerebral, los coágulos de sangre, los calores (sofocones) y las cataratas.

Se hizo una revisión de ensayos controlados aleatorizados suspendidos antes de tiempo debido a sus aparentes beneficios. Se hizo una revisión de ensayos que se suspendieron antes de tiempo debido a sus aparentes beneficios. Muchas veces estos ensayos acortados reciben mucha atención y afectan la manera cómo el tratamiento se hace en la clínica. Los revisores encontraron que muchas veces estos ensayos no revelan el motivo de la suspensión y que reportan grandes efectos de tratamiento que podrían ser cuestionables. La revisión sugirió que los resultados de tales ensayos deben tomarse con sospecha. El criterio de valoración principal del ensayo STAR (reducción del riesgo del cáncer del seno) sobrepasó todos otros criterios, los cuales medían los efectos secundarios dañinos. Al quitarle importancia a los riesgos de seguridad a favor de la obtención de beneficios y al evitar el criterio de la supervivencia general, el ensayo STAR ha puesto un mal ejemplo para futuros ensayos de prevención.

segue en la página 4

En las noticias

Los “grandes avances” en la investigación del cáncer del seno

por Brenda Salgado

El cáncer del seno es un asunto muy de moda en las noticias. Parece que siempre hay algún “gran avance” que promete mejorar el tratamiento o hasta llegar a curar el cáncer. La realidad es que el cáncer es un gran negocio, y que para mantener un flujo constante de dinero los investigadores y las compañías farmacéuticas necesitan demostrar algún logro. Al tiempo que los centros de investigación compiten por financiamiento futuro y los ejecutivos industriales buscan aumentar el precio de sus acciones, estamos viendo cada vez más reportajes prematuros de éxito. Las siguientes son preguntas que recomendamos hacerse al leer todo reportaje sobre algún estudio nuevo relacionado con el cáncer del seno:

¿De qué tamaño era el estudio?

Si muchas personas participan en el estudio, esto ayuda a que los resultados no se deban simplemente al azar o a otros aspectos impredecibles. No existe ninguna norma sobre el tamaño mínimo de los estudios, ya que esto depende del asunto que se estudie. Pero por lo general, es mejor tener un mayor número de participantes para que el estudio sea representativo de la población y sea “estadísticamente significativo”.

¿Cuánto duró el estudio?

El seguimiento a largo plazo es un aspecto importante que debería incluirse en los estudios sobre el cáncer del seno, pero muchas veces ese no es el caso. El estudio debe durar lo suficiente como para poder observar el resultado que se estudie. Por ejemplo, un estudio sobre el uso de la radioterapia para evitar las recurrencias del cáncer del seno podría durar tan sólo año y medio de seguimiento, a pesar de que el tiempo medio de recurrencia del cáncer es de 2 a 4 años después del tratamiento. El cáncer del seno puede regresar años después del diagnóstico inicial, por lo cual es necesario que los estudios sean de larga duración si pretenden producir resultados significantes.

¿Quién financió el estudio? ¿Tienen los financiadores del estudio algún interés propio en los resultados finales?

Es más probable que una compañía farmacéutica promueva en los noticieros un medicamento nuevo suyo aunque se haya demostrado que

el remedio tiene pocos beneficios en comparación con los tratamientos actuales.

¿Cómo se diseñó el estudio?

Los estudios se pueden llevar a cabo de varias maneras y el diseño del estudio afecta las respuestas que se obtengan. La “norma de oro” para la investigación médica es un ensayo prospectivo, aleatorizado, doble ciego, controlado por placebo y con un muchos participantes.

- ⊗ **Ensayo prospectivo:** Un estudio que “mira hacia adelante”. Los participantes son seleccionados y reciben un seguimiento en el futuro, a diferencia de un estudio retrospectivo, en el cual se les pide informar sobre su pasado. En los estudios retrospectivos los participantes pueden tener problemas para recordar la información correcta o para ser francos sobre su conducta en el pasado.
- ⊗ **Ensayo aleatorizado:** Un estudio en el cual los participantes son asignados aleatoriamente (al azar, como echar una moneda) a recibir tratamientos diferentes.
- ⊗ **Doble ciego:** Un estudio en el cual ni el investigador ni los participantes saben qué tratamiento recibe el paciente. Si lo supiera el investigador o el paciente, podrían tener ciertas expectativas sobre los resultados, lo cual podría influir en cómo se reporten los resultados.
- ⊗ **Controlado por placebo:** Un estudio en el cual un grupo de participantes recibe el tratamiento y otro grupo recibe un placebo (una sustancia inactiva de apariencia similar al tratamiento). Este tipo de estudio demuestra si el tratamiento estudiado es más eficaz que no recibir tratamiento alguno. En algunos casos, un paciente que toma el placebo puede mejorar sólo por creer que recibió algún tratamiento que le iba a ayudar.

¿Se trata el estudio del “riesgo relativo” o de números reales de pacientes?

Es importante ver el número de pacientes estudiados y no solamente el riesgo relativo que se reporta. Como lo explicamos en el artículo sobre el ensayo STAR, las estadísticas pueden usarse para hacer que la diferencia parezca mayor de la que en realidad es. Es importante pedir las cifras reales

segue en la página 4

Saber es Poder

Este es el boletín de BCA en español. Nuestro boletín en inglés es una publicación líder en EE.UU. que presenta el punto de vista de mujeres con cáncer del seno a las personas que toman decisiones sobre cómo estudiarlo y tratarlo. Es importante apoyar e informar de la misma manera a las mujeres latinas con cáncer del seno, a sus familiares y a otras personas que las apoyan.

Muchas veces las mujeres con cáncer del seno que hablan español no reciben toda la información que necesitan para tomar decisiones fundamentales sobre su tratamiento. Queremos darles los datos más recientes en su idioma para que ellas puedan sentirse bien informadas y seguras de sus decisiones. Presentaremos informes sobre la prevención, la detección y el tratamiento del cáncer del seno; materiales informativos; reuniones y actividades; recursos comunitarios; leyes y política; así como testimonios personales de mujeres con cáncer del seno.

Brenda Salgado, *Coordinación*
Rocky Schnaath, *Traducción al español*
Y.Day Designs, *Diseño gráfico*
Jairo Güiza, *Colaboración y revisión*

BCA
55 New Montgomery St., Suite #323
San Francisco, CA 94105
415/243-9301 • Fax: 415/243-3996
Gratis: 877/2-STOP-BC
info@bcaction.org • www.bcaction.org/espanol

La promoción del raloxifeno...

de la página 2

RECOMENDACIÓN #7 DEL NIH: Comunicar exacta y oportunamente los resultados de los ensayos clínicos.

Es normal anunciar los resultados de un estudio simultáneamente con su publicación en alguna revista profesional revisada por otros científicos. En contraste, el NIH anunció los resultados de este estudio anteriormente en una conferencia de prensa y también publicó tempranamente el artículo oficial siete semanas más tarde en Internet.

Los datos presentados en el anuncio del NCI describen un riesgo relativo de “alrededor del 50%” para ambos grupos de tratamiento. Para el número de casos en cuestión, sin embargo, el riesgo absoluto de cáncer invasivo del seno era del 1.7% en ambos grupos (17 de cada 1,000 mujeres).

El comunicado de prensa reportó sobre las tasas de carcinoma lobular in situ (LCIS en inglés) y de carcinoma ductal in situ (DCIS) con números de personas en lugar del riesgo relativo. El riesgo relativo sería el porcentaje de mujeres que toman el tamoxifeno y el raloxifeno que desarrollan el LCIS o el DCIS. Como mencionamos anteriormente, el riesgo relativo a veces puede hacer que las diferencias parezcan ser mayores de lo que realmente son. En este caso, este es el único resultado que indica el efecto superior del tamoxifeno. El tamoxifeno reduce la incidencia de LCIS y DCIS, pero el raloxifeno no tiene ningún efecto. De todas maneras, las diferencias no son importantes debido a las bajas incidencias de LCIS y DCIS en la población general y en el estudio.

Uno de los principales efectos secundarios del tamoxifeno es un mayor riesgo de cáncer uterino. Muchas participantes del ensayo STAR habían sido operadas para quitarse el útero, pero entre aquellas que aún lo conservaban y que tomaron raloxifeno se reportó “un 36% menos cáncer uterino” durante el ensayo (23 en comparación con 36 del grupo que tomó tamoxifeno). Sin embargo, el riesgo absoluto de desarrollar cáncer uterino entre las mujeres que tomaron raloxifeno era del .0048 (casi 5 de cada 1,000), en comparación con el .0076 del grupo que tomó tamoxifeno (alrededor de 7.5 de cada 1,000), una cifra mucho menos impresionante.

El comunicado de prensa no mencionó que las comparaciones de efectos secundarios graves (coágulos de sangre, derrame cerebral, ataque cardíaco y cáncer uterino) entre los dos medicamentos no eran estadísticamente significativas y que podrían haberse dado por casualidad. No hubo mayor diferencia entre los dos medicamentos, ni con respecto al beneficio contra el cáncer del seno, ni con respecto al riesgo de efectos secundarios (excepto por el mayor número de cataratas en las usuarias del tamoxifeno), pero el comunicado da la impresión de que las diferencias favorecían el raloxifeno. En el artículo de la *JAMA*, se reportó un resultado significativo: Hubo

menos coágulos de venas profundas (100) entre las usuarias de raloxifeno en comparación con las que tomaron tamoxifeno (141 casos). El anuncio del NCI demostró menos coágulos de venas profundas, pero para la fecha de publicación el número de casos ya había aumentado.

El comunicado de prensa tuvo un gran impacto en los medios, que proclamaron “un avance mayor en el cáncer del seno” en titulares en todo el país. El mensaje que repitieron era que “se demostró que el raloxifeno prevenía el cáncer del seno en mujeres posmenopáusicas de alto riesgo con igual eficacia que el tamoxifeno, pero con menos efectos secundarios graves”. Cuando la revista *JAMA* se publicó en junio, el informe recibió mucha menos atención en la prensa. Sin embargo, la *Associated Press* señaló que los resultados publicados en la *JAMA* “desafían la declaración del gobierno de que el raloxifeno es mejor que el tratamiento habitual, el tamoxifeno.”

RECOMENDACIÓN #8 DEL NIH: Durante el desarrollo, la implementación y la publicación de los resultados de los ensayos clínicos, establecer una comunicación de doble sentido con comunidades, consumidores y grupos que protegen los derechos de los pacientes.

Aunque algunos grupos defensores de las personas con cáncer del seno recibieron una encuesta sobre el estudio, BCA, la *National Women's Health Network* y otras organizaciones que critican las investigaciones sobre la salud femenina no la recibieron. Únicamente los grupos de cáncer del seno con los cuales el NCI tiene una relación de colaboración recibieron la encuesta.

RECOMENDACIÓN #9 DEL NIH: Establecer criterios para informar normas y decisiones de política pública.

Esta recomendación anima a la organización patrocinadora a tomar responsabilidad de la publicación oportuna de los resultados y de la comunicación con el público y con los profesionales de salud. Ya que los resultados se anunciaron antes de que fueran publicados, la declaración del NCI favoreció al fabricante de raloxifeno (Lilly), lo cual tuvo consecuencias engañosas.

Conclusión

Es obvio que el ensayo STAR no cumple con las normas recomendadas en principio por el NIH para la realización de los ensayos clínicos. Un análisis hecho por la *National Women's Health Network* determinó que sólo 30 de cada 10,000 mujeres se beneficiarían al tomar el raloxifeno durante 5 años, y aconsejó a las mujeres que no lo tomaran hasta que la FDA termine de analizar los resultados del ensayo STAR. En BCA animamos a las mujeres a evaluar cuidadosamente no solamente su riesgo personal de desarrollar el cáncer del seno, sino también los efectos secundarios de estos medicamentos. ☹

En las noticias...

de la página 3

para conocer el cuadro real.

¿Quién se beneficia del estudio, y qué significa para las mujeres que tienen o corren el riesgo de tener cáncer del seno?

Muchas veces faltan años para que un tratamiento nuevo reportado en las noticias sea aprobado para ser recetado al paciente. Por un lado, es alentador saber que se están logrando avances. Por otro, es decepcionante

para aquellas mujeres que se desesperan por recibir algún tratamiento nuevo que sale en las noticias, pues no lo pueden tomar porque todavía no está disponible al público y de hecho apenas lo empiezan a estudiar en animales.

La próxima vez que usted lea algún artículo que diga que la cura del cáncer está a la vuelta de la esquina, o que algo que usted hace aumenta el riesgo relativo de llegar a tener el cáncer del seno, es importante leerlo cuidadosamente. Los avances científicos muchas veces se reportan con el fin de vender más medicamento o de obtener financiamiento para más estudios. Al leer el artículo, repase estas preguntas para ayudarle a distinguir entre la realidad y la exageración. ☹