

La cara oculta del estudio 329 y la manipulación de la evidencia científica

Study's 329 hiddens face and scientific evidence manipulation

Agustín Ciapponi

Resumen

El emblemático ensayo clínico 329, financiado por Smith Kline Beecham (actualmente GlaxoSmith-Kline) y publicado en 2001, permitió posicionar a la paroxetina como un tratamiento efectivo y seguro para la depresión mayor en adolescentes. En la presente editorial el autor describe los sucesos ocurridos luego de su publicación, partiendo de los cuestionamientos iniciales respecto de su eficacia, hasta llegar a los resultados de su reciente reanálisis (llevando adelante por la iniciativa internacional RIAT), el cual concluyo que dicho fármaco no solo no provee un beneficio adicional al placebo para la condición y población utilizada, sino que además se asocia a efectos adversos sustanciales que no habían sido reportados en el informe original. Se exploran además las repercusiones de este suceso en la comunidad científica y se hace un señalamiento de la necesidad de permitir el acceso a las bases de datos originales que sustentan los resultados y conclusiones de las investigaciones publicadas, como mecanismo de transparencia superador a la revisión por pares.

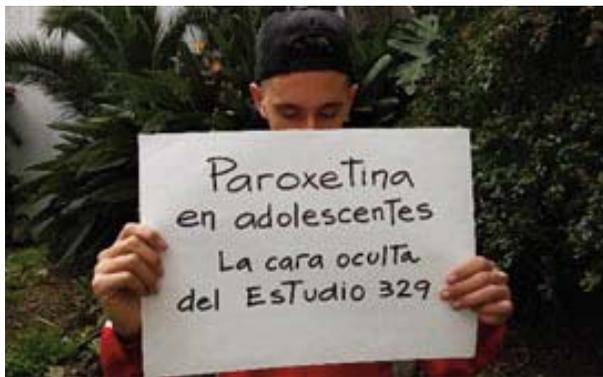
Abstract

The emblematic 329 study, funded by Smith Kline Beecham (now GlaxoSmith-Kline) and published in 2001, allowed to position paroxetine as an effective and safe treatment for major depression in adolescents. In this editorial, the author describes the events after its publication, from the initial concerns about its effectiveness, to the results of its recent reanalysis (accounted by the international RIAT initiative), which concluded that the drug not only does not provide an additional benefit than placebo, but is also associated with significant adverse effects that were not reported in the original report. It also explores the repercussions generated in the scientific community by this event, pointing out the need to allow access to original databases that support the findings and conclusions of published research, as an overcoming mechanism for transparency to the traditional peer review.

Ciapponi A. La cara oculta del estudio 329 y la manipulación de la evidencia científica. Evid Act Pract Ambul. 2016;19(3):71-75.

Hace dos años presenté en una editorial, en esta misma revista, la descripción minuciosa del escándalo del Tamiflu como un ejemplo icónico de manipulación de la evidencia científica¹. Hoy, lamentablemente, discuto otro caso² cuyo resumen y comentario es publicado en este mismo número³. Sus conclusiones afectaron, en lo particular, a la población de adolescentes con depresión, pero en lo general, confirman la vulnerabilidad del ecosistema de evidencia vigente y la urgente necesidad de medidas correctoras.

El caso tuvo un enorme impacto en los medios académicos y también de prensa internacionales como por ejemplo Wall Street Journal, The Times, Newsweek, Washington Post, Cosmopolitan, Reuters, New York Times, The Guardian, CBC News, Time, The Washington Post, The Independent, entre otros⁴.



El caso del estudio 329

En el año 2001, se publicó el influyente estudio 329 (el más citado en depresión infantil), financiado por Smith Kline Beecham (SKB), hoy GlaxoSmith-Kline (GSK), en la revista de la Academia Americana de Psiquiatría Infantil y Adolescencia (en inglés JAACAP), el cual concluía que "la paroxetina es generalmente bien tolerada y eficaz para el tratamiento de la depresión severa en adolescentes"⁵.

Esta conclusión no era consistente con una declaración de

1998 de la Administración de Drogas y Alimentos (FDA) de EE.UU., acerca de la insuficiente evidencia sobre su eficacia y seguridad, incluyendo una posible asociación con tendencias suicidas, que dos años más tarde incluyó una advertencia estableciendo que la paroxetina no estaba autorizada para el uso pediátrico⁶. En 2002, la FDA analizó específicamente el estudio 329, concluyendo "en resumen, este estudio debe considerarse como un ensayo negativo, en el que el grupo de tratamiento activo no mostró superioridad estadísticamente significativa frente al placebo"⁷.

A principios de 2004, la FDA avanzó a la más fuerte de las advertencias en el etiquetado (black-box warning) sobre un posible aumento del riesgo de ideación o comportamiento suicida de la paroxetina y de otros antidepresivos, extendiendo la advertencia hasta los 24 años, en mayo de 2007, en base al análisis de 295 ensayos y 77.000 pacientes^{8,9}.

A pesar de las advertencias, GSK continuó comercializando la paroxetina, amparado en los resultados positivos del citado estudio 329 de Keller y col.⁵ sosteniendo que el mismo "refleja con precisión los honestos puntos de vista de los investigadores clínicos [...] no estamos de acuerdo con que el artículo sea falso, fraudulento o engañoso".

En el año 2008 Jureidini y col. publicaron un reanálisis que rebatió lo reportado en el estudio original: fue negativo para eficacia en los ocho resultados pre-especificados y positivo para daño¹⁰.

La empresa continuó con una extensa promoción "off-label" (no aprobado para un uso específico) resaltando "notable eficacia y seguridad", por lo que recibió en el año 2012 una abultada multa en EE.UU. de 3.000 millones de dólares (aunque varias veces menor a los beneficios netos de la empresa en ese mismo año)¹¹.

El 14 de Junio de 2013 el grupo RIAT (que promueve el reanálisis independiente de la evidencia)¹¹ solicitó el acceso a los reportes de ensayo clínico (sigla en inglés CSR). Estos extensos documentos que reportan todo lo ocurrido en un ensayo, eran necesarios para reanalizar los ensayos clínicos que había patrocinado la empresa, incluido el estudio 329. Dado que GSK

[†] Servicio de Medicina Familiar y Comunitaria del Hospital Italiano de Buenos Aires. Centro Cochrane Argentino del Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria agustin.ciapponi@hospitalitaliano.org.ar

había manifestado no querer publicar una eventual versión corregida de ninguno de sus estudios, RIAT tomó la iniciativa de reanalizar el estudio Keller y col.⁵ de manera independiente.

El BMJ publicó en 2015 los datos reales del tristemente famoso estudio 329², cuyo texto científico, escrito por una autora fantasma y firmado por 22 insignes psiquiatras norteamericanos, estaba tan plagado de manipulaciones estadísticas y desviaciones del protocolo, que me motivó para realizar un análisis pormenorizado del mismo y de sus implicancias.

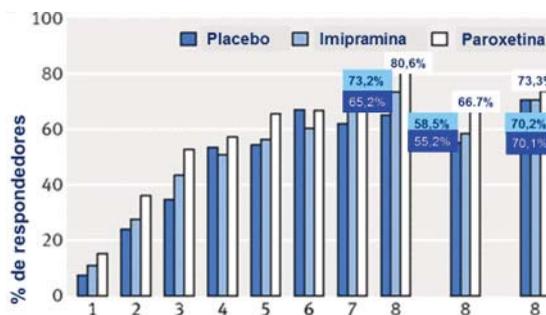
¿Eficacia?

En el reanálisis no se hallaron diferencias ni estadística ni clínicamente significativas en la proporción de respondedores ($p=0,27$), ni en el puntaje de depresión HAM-D que sólo mejoró 1,6 puntos más que el placebo ($p=0,20$), muy por debajo de los 4 puntos considerados clínicamente relevantes³. La diferencia más marcada entre la publicación original y el reanálisis, es que el último siguió cuidadosamente los métodos publicados en el protocolo, reportándose sólo las variables de resultados primarios y secundarios pre-especificadas. El protocolo estipulaba que si no se hallaban diferencias (mediante ANOVA) entre las tres ramas, no se analizarían comparaciones entre sólo dos intervenciones. Sin embargo, este plan de análisis no sólo no se respetó, sino que además se reportaron cuatro resultados secundarios (todos positivos) por fuera del protocolo.

El reanálisis, incluyendo una revisión del 34% de los formularios de reportes de casos (FRC: la unidad más elemental de reporte), tampoco mostró diferencias significativas en los datos de eficacia primaria (el descomunal volumen de información impidió reanalizar el 100%).

Aun cuando no se hallaron diferencias de eficacia entre las tres ramas, las diferencias en la proporción de respondedores, eran sensibles al método de imputación utilizado. El estudio original reportó tendenciosamente los casos observados y una diferencia de 15,4% en la proporción de respondedores (paroxetina 80,6% vs placebo 65,2%). Sin embargo, utilizando la última observación realizada, tal como se establecía en el protocolo, la diferencia se reducía a 11,2% y de haberse utilizado el mejor abordaje actual (imputaciones múltiples) hubiera sido de sólo 3,2% (ver figura 1).

Figura 1. Diferencias de respondedores a las ocho semanas según método de imputación



UOR = última observación realizada (según protocolo); IM= imputación múltiple.

Para poner estos hallazgos en el contexto de la mejor evidencia disponible, basta mencionar los resultados de una revisión Cochrane que muestra que los antidepresivos de nueva generación en niños y adolescentes reducen 3,51 puntos (IC95% 2,47 a 4,55) más que el placebo, lo cual es un efecto pequeño y de significado clínico dudoso, considerando que la escala va de 17 a 113¹².

¿Seguridad?

En un estudio diseñado para avanzar en el tratamiento de la depresión en adolescentes, parece extraño, en primer lugar, que se haya elegido una dosis tan alta de imipramina como comparador activo de la paroxetina. Los pacientes debían llegar a 300 mg/día, que es casi el doble de la dosis utilizada por GSK en ensayos de adultos o en la práctica clínica habitual.

El re-análisis encontró mayor cantidad de efectos adversos totales, serios y psiquiátricos, incluyendo ideación y comportamiento suicida que los reportados originalmente por Keller y col¹, independientemente del método de análisis. En el caso de la paroxetina, los eventos suicidas ocurrieron entre 5 a 11 veces más que con placebo, (ver tabla 1). Tras evaluar los FRC de la tercera parte de los pacientes (n=93), se detectó una subestimación de eventos adversos del 7 al 14%, incluso con respecto a los CSR

Tabla 1. Número de efectos adversos para paroxetina e imipramina en relación al placebo.

Efectos Adversos (EA)	Paroxetina	Imipramina	Placebo	Razón EA droga / placebo	
				Paroxetina	Imipramina
Totales	481	552	330	1,4	1,7
Serios	70	50	26	2,6	1,9
Psiquiátricos	103	63	24	4,0	2,6
Eventos suicidas	ADECS	11	3	11	3
	CSR	7	3	7	3
	Keller	5	363	1*	5

*Casos definitivos (1 caso probable más por rama). CSR: reporte de ensayo clínico. ADECS: sistema de codificación de EA.

Una revisión Cochrane publicada en 2012 evaluó el riesgo de suicidio asociado al uso de nuevos antidepresivos (paroxetina, fluoxetina, sertralina, citalopram, escitalopram, venlafaxina, mirtazapina) comparados contra placebo en niños y adolescentes (de 6 a 18 años) con depresión (17 ensayos; N = 3.229) y determinó un RR de 1,58 (IC95% 1,02 a 2,45) pasando de un riesgo basal medio de 26 a 40 en 1.000 adolescentes con depresión (bajo nivel de evidencia)¹². Esto es equivalente a un número necesario a tratar (NNT) de 50 o dicho de otro modo,

que por cada 50 pacientes tratados con un antidepresivo de nueva generación, en lugar de placebo, uno experimentará resultados relacionados con el suicidio (ideación, intentos o suicidio). La estimación central fue casi idéntica para la paroxetina, RR 1,57 (IC95% 0,46 a 5,31), y con la misma dirección para otros antidepresivos de nueva generación, con excepción del escitalopran y la mirtazapina. Estos hallazgos son consistentes con una revisión de revisiones sobre riesgo de suicidio con estos antidepresivos¹³





Nunca es fácil la verdad

El grupo de Restauración de Ensayos Clínicos Invisibles y Abandonados (en inglés: Restoring Invisible and Abandoned Trials - RIAT) representa una iniciativa para recuperar, restaurar y reanalizar datos primarios de ensayos clínicos no publicados o con resultados o conclusiones engañosas, ajustándose estrictamente a los protocolos originales.

Los autores de este ejercicio de recuperación de la verdad no contaron con la colaboración plena de GSK que, si bien ha adherido a la iniciativa "AllTrials" de compartir los datos de los estudios primarios, tampoco los facilitó, lo cual resultó en un trabajo extremadamente laborioso:

"...Este ejercicio de RIAT ha probado ser muy demandante en recursos. Hemos escrito cerca de 250.000 palabras de correspondencia electrónica entre los integrantes del grupo durante dos años. La interfaz de escritorio remoto de pantalla única (que llamábamos el "periscopio") resultó ser un reto gigantesco. El análisis eficaz requería la apertura simultánea de múltiples tablas de hojas de cálculo, mucha actividad dedicada a copiar y pegar, y comprobaciones de referencias cruzadas, en un espacio enormemente restrictivo. Obtener acceso a los formularios de reportes de casos requirió una extensa correspondencia con GSK. Aunque al final nos los facilitaron, eran muy difíciles de gestionar, dado que sólo podíamos ver una página a la vez. Requirió cerca de miles de horas examinar sólo un tercio de esos formularios. La imposibilidad de imprimirlos fue una desventaja considerable".

Manual de malas prácticas en investigación

Martin Keller intenta excusarse en que siguió las mejores prácticas de investigación al momento de la investigación, sin embargo, el estudio presentaba desviaciones inaceptables tanto para los estándares 2001, como para cualquier época. Destacaré las tres más importantes:

1. Uso de escritores fantasma

El texto científico del estudio 329 no fue escrito por sus autores como hubiera correspondido, sino por una autora fantasma⁵ pagada por la empresa, la Dra. Sally Laden, pero por supuesto este método, en este caso descubierto, dista mucho de ser excepcional. Numerosos estudios han evaluado y cuestionado esta práctica¹⁴, pero es inquietante cómo, en uno de ellos, se refleja la complicidad o al menos la pasividad académica. Si bien cada vez hay mayor conciencia del peligro que plantea la escritura fantasma, son pocos los centros médicos que la prohíben, y muchas de las políticas vigentes son ambiguas o están mal definidas. Una investigación mostró que de 50 centros médicos académicos de EE.UU, sólo 10 (20%) prohibían explícitamente la escritura fantasma y sólo 7 (14%) incluían alguna definición en su política¹⁵.

Una política que defina la participación en la elaboración de artículos fantasmas como mala conducta académica, similar al plagio o a la falsificación de datos probablemente reduciría en parte la influencia clandestina de la industria sobre la literatura científica revisada por pares.

2. Desviaciones del protocolo

El estricto apego al protocolo de investigación, idealmente publicado o al menos su versión resumida en los registros de ensayos clínicos, es el punto de partida contra múltiples sesgos en investigación. En este caso siendo negativo para eficacia en los ocho resultados pre-especificados y positivo para daño,

cuesta pensar cómo lograron concluir lo contrario.

En este caso, reportaron análisis cabeza a cabeza y resultados secundarios por fuera del protocolo que favorecían las ramas activas, incurriéndose en el conocido "sesgo de reporte selectivo"¹⁶.

El estudio original reportó tendenciosamente los casos observados y una diferencia 15,4%. Sin embargo, utilizando la última observación realizada, tal como se establecía en el protocolo, la diferencia hubiera sido menor.

3. Sub-reportar daños

Aquí, la multiplicidad de métodos utilizados, supera lo imaginable, incluyendo:

- No transcripción de todos los efectos adversos (EA) de la historia clínica
- Sistema de codificación propio ("labilidad emocional" en lugar de intento de suicidio!)
- No reporte EA con $p \geq 0,05$ respecto al placebo
- Restricción del reporte por debajo del 5% de ocurrencia
- Codificación de EA bajo diferentes encabezados (dilución)
- Agrupación de EA
- Insuficiente consideración de la gravedad
- Insuficiente información sobre la relación con la medicación del estudio
- Ocultamiento del efecto de fármacos concomitantes
- Ignorancia de los efectos de la abstinencia de drogas

Se comprende entonces las reglas de oro del grupo RIAT de ajustarse obsesivamente al protocolo y de permitir que investigadores independientes, con libre acceso a los datos, puedan validarlo.

Repercusiones

Marty Keller y col. enviaron una carta a los medios, a Retraction Watch y a organizaciones profesionales en Septiembre de 2015 que termina concluyendo "...En resumen, tildar a nuestro estudio de "mal reportado" es peyorativo y erróneo, considerando las mejores prácticas de investigación de entonces"^{7,17}.

Andres Martin, editor en jefe de la revista JAACAP que publicó el primer reporte del estudio 329, afirmó "he revisado minuciosamente las alegaciones contra el estudio 329 varias veces, y no encontré base para una acción editorial con respecto al artículo de 2001".

Harlan Krumholz, cardiólogo y profesor de la Universidad de Yale, que no participó en ninguno de los estudios 329, dijo "La discrepancia entre los hallazgos del estudio original y el reanálisis llama suficientemente la atención como para justificar una investigación más".

Ken Schellhase, profesor y director asociado del Centro de Comunidades Saludables e Investigación en el Departamento de Medicina Familiar y Comunitaria del Colegio Médico de Wisconsin, dijo, en reportaje a la Academia Americana de Médicos de Familia, que "este reanálisis demuestra que los médicos de familia deben abordar la investigación financiada por la industria con gran precaución".

Brian Nosek, Profesor de Psicología en la Universidad de Virginia, que tampoco participó en ninguno de los estudios, expresó al respecto que "Lo que se ha descubierto es alarmante, pero es bueno que se haya hecho algo así [...] Es una señal de que la comunidad científica se está despertando, comprobando su trabajo y haciendo lo que se supone que la ciencia debe hacer: autocorregirse".

⁵ En la literatura científica se conoce como autor fantasma a aquel que participa en el diseño y ejecución de una investigación pero que no figura en el listado de autores una vez concretada la publicación. Esto obedece a diversos intereses, entre ellos, otorgar o traspasar el crédito de la publicación a investigadores de mayor prestigio, y/o investigadores que no presenten conflictos de interés que puedan afectar la interpretación de los resultados.

BMJ publicó dos editoriales^{18,19} comentando con indignación esta situación y considero especialmente esclarecedoras las palabras de su editor adjunto Peter Doshi: “suele decirse que la ciencia se autocorriga. Pero para quienes han estado reclamando una retractación del estudio de Keller durante tantos años, el sistema ha fallado. Ninguno de los 22 autores del estudio, mayoritariamente universitarios académicos, ni los editores de la revista que publicó el estudio, ni las instituciones profesionales o académicas a las que pertenecen, han intervenido para que se corrigiera el documento. El estudio permanece publicado sin ni siquiera una fe de erratas, y ninguno de sus autores, la mayoría de los cuales son educadores y miembros prominentes de sus respectivas sociedades profesionales, han sido castigados. Esta situación impulsó al psiquiatra infantil de la Universidad de Adelaida, Australia, Jon Jureidini, a liderar el grupo del re-análisis: “La iniciativa RIAT”¹¹ nos ofreció la oportunidad de reportar nosotros mismos el estudio 329, corregir el documento y, quizás, avergonzar finalmente a los autores, a las instituciones y a la revista para que tomen las acciones, que tanto se resisten a hacer”.

Fiona Godlee, Editora Jefe del BMJ, también resalta “El nuevo análisis RIAT marca un nuevo capítulo en la historia del estudio 329, que muestra el notable poder de los datos abiertos. Pero también muestra cómo nuestros sistemas actuales están fallando a los pacientes y al público. No debería haber tenido que pasar 14 años para llegar a este punto. Esto demuestra que necesitamos una regulación, y tal vez legislación, para asegurar que los resultados de todos los ensayos clínicos estén disponibles públicamente, al igual que los datos de cada paciente, para un legítimo escrutinio independiente terceros. Asimismo, Roy Poses, presidente de la Fundación para la integridad y responsabilidad en Medicina manifestó al respecto “La gran noticia es que no hubo noticia. Tampoco investigación, audiencia, ni foro en las facultades, ninguna discusión pública real”.

Ivan Oransky, cofundador del conocido blog Retraction Watch enunció “No me sorprende el silencio de la Universidad de Brown. Las universidades han pasado a ser más corporativas que algunas corporaciones”

Quizás el más contundente haya sido Peter Gøtzsche, quien explica con claridad en su libro “Deadly Psychiatry and Organised Denial” cómo Martin Keller, el primer autor, ha continuado una exitosa carrera como académico e investigador y su departamento de la Universidad de Brown, ha recibido más de 50 millones de dólares de la industria desde entonces.

David Healy, uno de los autores del reanálisis, reproduce en su libro “Pharmageddon” el mail que escribía James McCafferty el 19 de julio de 1999, un empleado de SKB (GSK), tras conocer los datos del estudio 329: “Parece incongruente que digamos que la paroxetina es segura tras la cantidad de efectos secundario serios que hemos encontrado. Los investigadores no han planteado ninguna cuestión, pero seguramente los editores lo harán. Revisaré nuevamente todos los efectos secundarios serios que hemos encontrado para que pueda sentirme más cómodo con los datos que finalmente publiquemos”. Asimismo, Healy reflexiona “Un muy alto índice de niños van a convertirse en suicidas. No se necesita extraordinaria experiencia para encontrar esto, pero se necesita extraordinaria experiencia para evitar encontrarlo [...] Indudablemente todo el mundo está sesgado. La idea no es tener que confiar en mí, por el contrario, los datos deben estar disponibles para que las personas puedan juzgar por sí mismos si creen que los resultados son válidos o no”.

por pares jamás son posteriormente revisados. Un debate en crecimiento en el mundo de la investigación plantea el valor de insumir tiempo y dinero en la replicación de estos estudios terminados largo tiempo atrás. Este nuevo abordaje de investigación requirió, en el caso del estudio 329 y también en el del Tamiflu1, el desarrollo de métodos que podrían adaptarse para futuros reanálisis, pero que en cualquier caso implican un esfuerzo ciclópeo. No sorprende entonces que la revisión de Ebrahim y col. sólo haya identificado 37 reanálisis publicados de ensayos clínicos y solamente cinco realizados por investigadores no asociados con el reporte original. Además de lo infrecuente del reanálisis independiente, lo preocupante es que un tercio de los reanálisis condujo a interpretaciones diferentes de las de los artículos originales²⁰.

Un artículo publicado en la prestigiosa revista Science, intentó replicar los resultados de 100 estudios de psicología clásica, pero sólo pudo hacerlo en aproximadamente el 40% de los casos, cuestionando seriamente la confiabilidad de los estudios en psicología²¹.

El reanálisis del estudio 329 refuerza aún más esta realidad y muestra que el fraude científico puede mantenerse por años, probablemente de manera indefinida, de no mediar fuertes acciones en contrario. Está claro que no es posible confiar ciegamente en las publicaciones revisadas por pares y la salida más acertada a este problema podría resumirse en una palabra: “transparencia”. Los científicos, tradicionalmente, han manejado como privados los datos de las investigaciones, pero cada vez más investigadores y organizaciones están pidiendo que los datos sean compartidos más fácilmente. Por ejemplo, una revista líder de psicología, Psychological Science, puso en práctica la iniciativa de destacar en sus publicaciones cuando los autores de un artículo acuerdan compartir sus datos.

Especialmente merece destacarse la campaña AllTrials²², plenamente alineada al grupo RIAT. Su bandera: “Todos los ensayos registrados, Todos los resultados reportados”, cuenta con el apoyo de muchísimos organismos profesionales médicos y académicos en todo el mundo, así como más de 100 grupos de pacientes, e incluso de la compañía farmacéutica GSK.



Si bien la transparencia de los ensayos está finalmente en la gran agenda, es necesario que breguemos por cambios regulatorios y legislativos, además de apoyar los cambios culturales necesarios.

El estudio 329 demostró que se habían llegado a conclusiones premeditadamente falaces mediante el ocultamiento deliberado de datos y de la modificación a conveniencia de la forma de medir y analizar las variables de estudio. Las multas, parecieran no ser suficientemente disuasorias, por sí solas, como para impedir esta práctica. Por sus serias implicancias éticas, legales, médico-asistenciales, en la investigación, en la regulación de los ensayos clínicos y en la aprobación de medicamentos, es necesario reforzar la idea de la enorme utilidad que representa el libre acceso a los datos primarios y la investigación secundaria independiente para reconocer y enmendar los fraudes que eventualmente pudieran ocurrir en la investigación primaria.

Recibido el 15/08/2016 y aceptado el 25/08/2016.

Todo lo que necesitas es transparencia

La inmensa mayoría de los ensayos que superan la revisión



Referencias

1. Ciapponi A. Del escándalo del Tamiflu a una revolución de la evidencia científica en salud. *Evid Act Práct Ambul.* 2014;17(2):42-45.
2. Le Noury J, y col. Restoring Study 329: efficacy and harms of paroxetine and imipramine in treatment of major depression in adolescence. *BMJ.* 2015;351:h4320.
3. Fraguas L. Reanálisis del estudio 329: ni eficacia y ni seguridad de la paroxetina e imipramina para la depresión mayor en adolescentes. *Evid Act Práct Ambul.* 2016;19(3).
4. Restoring Study 329. In the News (Sitio web). Disponible en URL: <http://study329.org/in-the-news/>. (último acceso 12/8/2016).
5. Keller MB, y col. Efficacy of paroxetine in the treatment of adolescent major depression: a randomized, controlled trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2001;40(7):762-772.
6. Dubitsky G. Food and Drug Administration review and evaluation of paroxetine controlled released tablets. 1998. Disponible en URL: www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/99/20-936_Paxil_medr_P1.pdf. (último acceso 09/07/2016).
7. Re-analysis of controversial Paxil study shows drug "ineffective and unsafe" for teens. 2015. Disponible en URL: <http://retractionwatch.com/2015/09/16/re-analysis-of-controversial-paxil-study-shows-drug-ineffective-and-unsafe-for-teens/>. (último acceso 8/8/2016).
8. FDA. Public Health Advisory. Suicidality in children and adolescents being treated with antidepressant medications. 2004. Disponible en URL: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm161679.htm>. (último acceso 10/07/2016).
9. FDA. FDA Proposes New Warnings About Suicidal Thinking, Behavior in Young Adults Who Take Antidepressant Medications. 2007. Disponible en URL: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2007/ucm108905.htm>. (último acceso 10/07/2016).
10. Jureidini J, y col. Clinical trials and drug promotion: Selective reporting of study 329. *The International Journal of Risk and Safety in Medicine.* 2008;20(1-2):73-81.
11. Doshi P, y col. Restoring invisible and abandoned trials: a call for people to publish the findings. *BMJ.* 2013;346:f2865.
12. Hetrick SE, y col. Newer generation antidepressants for depressive disorders in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;11:CD004851.
13. Li W, y col. Appraisal of the methodological quality and summary of the findings of systematic reviews on the relationship between SSRIs and suicidality. *Shanghai Arch Psychiatry.* 2014;26(5):248-258.
14. McHenry LB, Jureidini JN. Industry-sponsored ghostwriting in clinical trial reporting: a case study. *Account Res.* 2008;15(3):152-167.
15. Lacasse JR, Leo J. Ghostwriting at elite academic medical centers in the United States. *PLoS Med.* 2010;7(2):e1000230.
16. Page MJ, y col. Bias due to selective inclusion and reporting of outcomes and analyses in systematic reviews of randomised trials of healthcare interventions. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014(10):MR000035.
17. Keller MB. Study 329: Letter from Martin Keller & colleagues. 2015. Disponible en: <http://davidhealy.org/study-329-mk-hk-sk-and-gsk/>. (último acceso 8/8/2016).
18. Doshi P. No correction, no retraction, no apology, no comment: paroxetine trial reanalysis raises questions about institutional responsibility. *BMJ.* 2015;351:h4629.
19. Henry D, Fitzpatrick T. Liberating the data from clinical trials. *BMJ.* 2015;351:h4601.
20. Ebrahim S, y col. Reanalyses of randomized clinical trial data. *JAMA.* 2014;312(10):1024-1032.
21. Estimating the reproducibility of psychological science. *Science.* 2015;349(6251).
22. All Trials Registered (sitio web). Londres, Reino Unido. Disponible en URL: <http://www.alltrials.net> (último acceso 12/8/2016).

Pertenecer significa dar relevancia a nuestro trabajo cotidiano, reunirnos con colegas para compartir nuestras ideas, investigar y difundir nuestros conocimientos con otros profesionales. Así como asesorar al gobierno y a otras instituciones privadas en la confección de guías que implican cambios en las políticas de Salud Pública, como queda demostrado con la participación de miembros de nuestra asociación en la confección de la Guía Nacional para la EPOC y la revisión del certificado de aptitud física.

Además significa integrarnos como médicos de familia a otras asociaciones de Medicina Familiar a nivel nacional, y compartir nuestro saber a nivel internacional, difundiendo nuestra práctica en Congresos dentro y fuera del país.

¡Vos también podés formar parte de esta transformación!



Asociación Metropolitana de Medicina Familiar.

Si quieres asociarte o que te brindemos mayor información: secretaria.ammf@gmail.com
Seguinos en Facebook: www.facebook.com/AsociacionMetropolitanadeMedicinaFamiliar