

Redefiniendo la “E” de MBE

Tom Jefferson¹, Lars Jørgensen²

1. Centro de Medicina Basada en la Evidencia, Universidad de Oxford, Oxford, Gran Bretaña.
2. Centro Cochrane Nórdico, Kobenhavn, Dinamarca.

El filósofo de la ciencia Thomas Kuhn(1) probablemente nos hubiera invitado a confiar en el paradigma de la evidencia de los ensayos clínicos de las revistas biomédicas. Nos ha sido de gran utilidad y ha permitido establecer los fundamentos filosóficos(2) y prácticos(3) de la atención sanitaria basada en la evidencia. Sin embargo, como ocurre con todos los paradigmas tarde o temprano, ha empezado a cruji. Necesitamos redefinir o cambiar nuestros argumentos para confiar en los artículos de las revistas. En la última década(4) se ha ido teniendo cada vez más constancia(5), a través de un espectro de diferentes intervenciones,(6) de que no podemos confiar en las revistas médicas(7). Los artículos que describen ensayos clínicos sufren una grave enfermedad que es curable, pero se requiere una aproximación consensuada para prevenir la creciente amenaza del sesgo de publicación.(8) Cuando algunos de nosotros empezamos a dirigir la mirada a las fuentes alternativas de evidencia para nuestra revisión sobre los inhibidores de la neuroaminidasa(9) para el tratamiento de la gripe hace casi ya una década, descubrimos que, detrás de la publicación de cada ensayo de unas 10 páginas de extensión, existe una gran cantidad de información más profunda y compleja que requiere ser considerada. Esto es así cuando el ensayo se publica en primer lugar.

El problema inicial es puramente cuestión de volumen de información. Por cada página del artículo publicado en la revista, puede haber hasta 8000 páginas de datos de las agencias reguladoras sobre el mismo ensayo clínico.(10) Lo denominamos un “factor de compresión”.

El siguiente problema son los sesgos. Incluso el más fiel servidor de la evidencia científica no sería capaz de publicar un artículo de 10 páginas a partir de un informe de las agencias reguladoras sin realizar una selección radical de la información y los datos. No tenemos idea alguna sobre cuáles son los criterios para escoger qué se va a publicar y qué no, lo cuál constituye un sesgo insondable. A veces los sesgos son tan perjudiciales que tergiversan las publicaciones de los ensayos, pero además distorsionan los resultados de las revisiones sistemáticas, tal como muestra nuestra historia sobre los inhibidores de la neuraminidasa.(9)

La evidencia actual sobre la manipulación de los resultados de la investigación es sobrecogedora y se pone de manifiesto fundamentalmente cuando se comparan las publicaciones de los ensayos en revistas médicas con otras fuentes de información.(11)

Entre estas fuentes de información se incluyen el acceso a registros y diferentes datos regulatorios que hoy en día están disponibles, desde informes elaborados por los propios reguladores hasta el Informe del Estudio Clínico (*Clinical Study Report*), que es

el equivalente a la publicación en las revistas para las agencias reguladoras, o resúmenes del programa global de ensayos para el desarrollo del medicamento. Los Informes del Estudio Clínico eran secretos y confidenciales hasta hace unos años, pero ahora están aflorando desde las agencias reguladoras y algunas fuentes de la industria con una inercia aparentemente imparable. La poderosa FDA (*Food and Drug Administration*) se encuentra entre las últimas instituciones en facilitar los Informes de Estudios Clínicos.(12) El catalizador que propició este cambio fue el Centro Cochrane Nórdico con su insistente solicitud de acceder a la información y el apoyo del Defensor del Pueblo de la Unión Europea,(13) lo que en último término llevó a la Agencia Europea del Medicamento (EMA) a un cambio en sus políticas.(14,15)

El valor de los Informes del Ensayo Clínico no está solo en que facilitan la información ausente sobre detalles tan elementales como la composición del placebo y su apariencia externa.(9) También aportan datos suficientes para la realización de análisis estratificados y, a menudo, ofrecen resultados sobre variables relevantes para los pacientes, lo que deja en evidencia la forma tan impropia con la que actualmente abordamos y analizamos los daños.(6,16,17)

Entonces, ¿deberíamos ignorar la evidencia de los artículos de las revistas? Si no se dan pasos urgentes para abordar esta situación, nuestra respuesta sería que “probablemente”. Según la ley que dice “si metemos basura, obtenemos basura”, todo lo que producimos en nuestras revisiones será basura compilada y sintetizada, con un bonito logo de la Cochrane. Un problema fundamental es nuestro desconocimiento de la existencia de basura, ya que su invisibilidad hace que las distorsiones que produce nos parezcan creíbles y sean imposibles de detectar. Este es el motivo por el que algunos de nosotros publicamos una revisión Cochrane que mostraba unos resultados que habían sido completa e invisiblemente trastocados (18) por el sesgo de publicación.

Sin embargo, la basura es a menudo neutral, pero algunos artículos no lo son. Pueden convertirse cuidadosamente en herramientas de promoción (19) que forman parte de un rompecabezas global. Podemos imaginarnos cuál es su objetivo y sus verdaderos resultados. Necesitamos dejar de producir revisiones basadas en artículos (o, al menos, exclusivamente en artículos) y fijarnos en fuentes de datos que permitan obtener explicaciones y conclusiones alternativas, fundamentadas en el conjunto de datos (*data set*), que es detallado y casi completo.

¿Cómo podemos redefinir el paradigma de la “E”? Recientemente publicamos una relación de todos los estudios comparativos prospectivos sobre vacunas del papiloma humano que pudimos encontrar.(20) La lista incluye el identificador del estudio y, cuando es posible, una descripción del contenido. Como cabía esperar, sólo un 62% de los estudios finalizados habían sido publicados y no se disponía de documentación de ninguno de los estudios no financiados por la industria. Un 95% de los estudios estaban recogidos en registros de las agencias reguladoras, de la industria o en bases de datos de publicaciones de revistas médicas, pero solo un 48% de los estudios finalizados y registrados en la página “clinicaltrials.gov” habían publicado sus resultados. Nos llevó 3 meses completar la lista. Empezamos contactando con las

agencias reguladoras y añadimos estudios al identificarlos mediante el cruce de referencias de otras fuentes: industria, registros y otros documentos de las agencias reguladoras. No resultó tan directo y sencillo como las búsquedas en una base de datos de publicaciones electrónicas. Pero así es. Es más difícil y complejo porque te acercas más a lo que realmente ocurrió en los ensayos y al modo en que fueron desarrollados. La recompensa a este trabajo es la obtención de un resumen casi completo del desarrollo de una importante intervención, administrada con frecuencia a millones de personas sanas o a pacientes de todo el mundo. Los Informes de Estudios Clínicos todavía son documentos comerciales, pero están escritos para los más inteligentes y no pueden ni deben omitir nada (aunque pueden tener incoherencias internas). (21) Si hay tergiversaciones, deben ser aprobadas o pasadas por alto por los reguladores.

La realización de listados o índices consume más recursos que las búsquedas electrónicas en bases de datos, al menos de momento. Ambas opciones pueden usarse concomitantemente y quizás deberían combinarse. No obstante, la búsqueda de datos de las agencias reguladoras y la creación de un índice con todo ello nos da una idea muy buena de la información que nos estamos perdiendo y de los límites de nuestras revisiones.

Tanto Ética como Evidencia empiezan por “E”.

Declaración de intereses TJ recibió, junto a otros investigadores, una beca del Instituto Nacional Británico de Investigación Sanitaria (HTA – 10/80/01 Update and amalgamation of two Cochrane reviews: neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults and children; <https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/programmes/hta/108001#/>). TJ está en posesión de una beca del Cochrane Methods Innovations Fund para el desarrollo de una guía sobre el uso de datos de las agencias reguladoras en las revisiones Cochrane. TJ es entrevistado ocasionalmente por compañías de estudios de marketing en relación con productos farmacéuticos en fase I o II. Entre 2011-2014, TJ participó como experto en un proceso judicial en relación con el antiviral oseltamivir, en dos procesos judiciales relacionados con posibles daños relacionados con vacunas y en un juicio laboral sobre vacunas de la gripe para profesionales de la salud de Canadá. Ha realizado trabajos de consultoría para Roche (1997–1999), GSK (2001–2002), Sanofi-Synthelabo (2003) e IMS Health (2013). Entre 2014–2016 actuó como miembro de tres comités asesores para Boehringer Ingelheim. TJ participó como miembro de un comité independiente de monitorización de datos para un ensayo clínico de Sanofi Pasteur sobre una vacuna para la gripe. TJ tiene un potencial conflicto de interés con el fármaco oseltamivir. TF fue uno de los co-firmantes de una reclamación al Defensor del Pueblo de la Unión Europea sobre la mala gestión de la información en una investigación de la EMA sobre posibles daños de las vacunas para el virus del papiloma humano. LJ no tiene conflictos de interés que declarar.

Procedencia y revisión por pares. Bajo encargo. Revisado por pares internamente.

© Autor(es) del artículo o su(s) empleador(es) (a menos de que se diga lo contrario en el texto del artículo) 2018. Todos los derechos reservados. No se permite el uso comercial a menos de que se haya autorizado expresamente.

Bibliografía