

# Mitos, realidades y secuestro de la medicina basada en la evidencia

**John Jairo Zuleta Tobón**

Ginecólogo y obstetra, magíster en epidemiología

Docente del Departamento de Ginecología y Obstetricia, Universidad de Antioquia

## Evidencia es la verdad

Sin duda la traducción e interpretación de la palabra evidencia es el primer aspecto que se debe tener claro para empezar a entender la propuesta de la Medicina Basada en la Evidencia (MBE). Desde allí se genera el mito más grande para quienes no lo comprenden y, es a la vez, el origen de un número importante de las críticas que elaboran sus detractores.

En español, según la Real Academia de la Lengua, evidencia *es certeza clara y manifiesta de la que no se puede dudar o, en el contexto jurídico, es la prueba determinante en un proceso*. En inglés, que no cuenta con una real academia, los diccionarios señalan una connotación bien diferente a la palabra *evidence*: “lo que tiende a probar o refutar algo”, “indicación o señal”, “la evidencia es cualquier cosa que usted ve, experimenta, lee o se le dice que le hace creer que algo es verdad o que realmente ha sucedido”, “motivos de creencia o incredulidad”, “datos en los que basar la prueba o establecer la verdad o la falsedad”, “base para creer”, *ground for belief or disbelief*: “motivo de creencia o incredulidad”, “prueba” (una prueba cualquiera, no “La prueba”). Es bien diferente pensar en una Medicina Basada en la certeza clara y manifiesta de la que no se puede dudar a pensar en una Medicina Basada en pruebas o motivos de creencia (o incredulidad). Esta connotación se refleja en uno de los

principios de la MBE que afirma que *existe una jerarquía en la evidencia*. En este sentido, percibir un olor putrefacto al ingresar a una sala de hospitalización puede ser evidencia de que una persona tiene una infección por gérmenes anaerobios o que una mujer tiene un cáncer de cérvix invasor, auscultar una sibilancia puede serlo que una persona tenga una crisis asmática o una reacción alérgica grave, el resultado de un ensayo clínico controlado puede serlo de que un tratamiento es efectivo. Allí hay evidencia, no certeza, y es necesario valorar la calidad de ella para incrementar la certidumbre en la hipótesis que se haya planteado.

## MBE es simplemente un libro de cocina

La MBE es “el uso consciente, explícito y juicioso de las mejores evidencias actuales en la toma de decisiones acerca del cuidado de pacientes individuales”. Aún después de muchos años, muchos practicantes, pero ante todo casi todos los detractores, siguen utilizando esta definición.

En el artículo que mencionó por primera vez MBE en el año 1991 no aparece una definición formal de ella<sup>(1)</sup>. El artículo que hace una presentación formal de la propuesta en el año 1992 no aporta una definición, sin embargo, presenta bas-

tantes elementos que indican que contempla muchos más elementos que la simple toma de decisiones a partir de lo encontrado en la literatura.

La conceptualización de la MBE ha ido evolucionando en el tiempo. Quienes la propusieron no hicieron discusiones epistemológicas, simplemente propusieron una forma de tomar decisiones en la clínica, y le dieron un nombre que intentaba ser políticamente correcto, sin mucho análisis en él, pero sí en los pasos y requisitos para ejercerla. Para el año 1996, es claro que la propuesta distaba de ser simplemente la aplicación acrítica de una información a los pacientes, y se reafirmaron conceptos que estaban escritos desde el principio: “La práctica de la MBE significa integrar la experiencia clínica individual con la mejor evidencia clínica externa disponible a partir de la investigación sistemática [...]. El aumento de la experiencia se refleja de muchas maneras, pero especialmente en un diagnóstico más efectivo y eficiente y en la identificación más reflexiva y el uso compasivo de los dilemas, derechos y preferencias de los pacientes individuales al tomar decisiones clínicas sobre su atención [...]. Por mejor evidencia clínica externa disponible nos referimos a la investigación clínicamente relevante, a menudo de las ciencias básicas de la medicina, pero especialmente de la investigación clínica centrada en el paciente sobre la exactitud y la precisión de las pruebas diagnósticas (incluyendo el examen clínico), el poder de los marcadores de pronóstico, y la eficacia y la seguridad de los regímenes terapéuticos, rehabilitadores y preventivos” (2). Una definición más actualizada “Es la integración de las mejores evidencias de la investigación con la experiencia clínica y los valores del paciente” (3). El tercer principio de la MBE establece que “la evidencia es necesaria pero no es suficiente para la toma de decisiones”.

## MBE se limita a ensayos aleatorios y metaanálisis

Incluso algunos afirman que la MBE fue diseñada para evaluar la eficacia de los tratamientos estimando un promedio en los resultados de los ensayos clínicos. Desde sus inicios, los líderes de la MBE reconocieron que algunas preguntas sobre el tratamiento no requieren ensayos

aleatorios o no pueden esperar a que se realicen. Igualmente reconocen que, si no se ha llevado a cabo ningún ensayo aleatorio para el problema de un paciente, se debe seguir el rastro hasta la siguiente mejor evidencia externa y trabajar a partir de ahí. Esto implica buscar la respuesta en otros estudios diferentes a los ensayos clínicos o a los metaanálisis, independiente del nivel en la jerarquía que ocupe, pero siempre garantizando que esa sí sea la mejor. Es claro que no todas las preguntas son susceptibles de ser respondidas con ensayos clínicos, por lo tanto, desde los inicios existen guías para valorar el riesgo de sesgo y, con ello, definir la jerarquía de los estudios observacionales. La evolución más reciente al respecto, la metodología GRADE para la elaboración de las recomendaciones de las guías de práctica clínica permite subir la credibilidad de los estudios observacionales o degradar la de los ensayos clínicos.

## MBE es un nuevo paradigma

A pesar de que incluso los diseñadores de la propuesta se atrevieron a afirmar esto, es claro que no lo es. Hoy, ellos reconocen que simplemente es una estructura para la práctica clínica óptima. Los elementos incluidos en la propuesta hacen parte de cualquier modelo de ejercer la medicina: experiencia clínica para integrar las mejores evidencias con las circunstancias y el estado clínico, y con las preferencias y los valores de los pacientes para aportar una forma de proceder. El elemento diferenciador con los otros modelos simplemente es la fuente de información para esa toma de decisiones, porque según el primer principio de la MBE, “la toma de decisiones clínicas óptimas requiere conocimiento de la mejor evidencia disponible, idealmente proveniente de resúmenes sistemáticos de la evidencia”.

## MBE está al servicio de intereses particulares o está “secuestrada”

Más que un mito, es una realidad. *John P.A. Ioannidis*, uno de los líderes actuales de la MBE, afirma que ahora que los ensayos clínicos y los metaanálisis han ganado

# Ginecología, endocrinología y oncología

## Mitos, realidades y secuestro de la medicina basada en la evidencia

respeto, la MBE ha sido secuestrada. Afirma que la industria está produciendo la mayor parte y los más influyentes ensayos clínicos, patrocinando un número importante de metaanálisis e involucrándose en las guías de práctica clínica y, por lo tanto, la evidencia clínica se ha convertido en una de sus herramientas de publicidad. Aclara que esto no es exclusivo de los estudios de intervención, involucra también los estudios de pruebas diagnósticas y los factores de riesgo y pronóstico(4). Otros líderes del movimiento han hecho llamados en el mismo sentido(5,6).

La industria trata de asegurar que su investigación le genere resultados comercialmente favorables. Aunque en los aspectos metodológicos mayores de los ensayos clínicos (asignación al azar, ocultamiento de la secuencia de asignación al azar, enmascaramiento de las intervenciones, seguimiento) generalmente tienen mayor calidad que los estudios realizados por investigadores sin conflictos de interés económico, incluyen sesgos más sutiles, como responder a preguntas, utilizar desenlaces subrogados y de corto plazo o utilizar criterios de éxito equivocados, con análisis e inferencias equivocados. Acá la palabra equivocado es altamente subjetiva y depende del punto de vista que se mire: son equivocados desde la mirada del paciente, pero son altamente acertados para los intereses económicos de la industria. A continuación, se enumera y se presentan ejemplos ilustrativos de estas desviaciones, aclarando que existen bastantes más ejemplos de cada tópico(7-9).

## Desenlaces subrogados

Se esperaría que los estudios evaluaran los desenlaces que los pacientes perciban y valoren como importantes para su salud y su bienestar. Por el contrario, es cada vez más frecuente encontrar estudios que evalúan desenlaces subrogados, es decir, indicadores intermedios que pretenden reemplazar el verdadero desenlace clínico. Lo grave de este asunto es que no siempre existe una correlación perfecta entre el desenlace subrogado y el desenlace clínico que pretende reemplazar según los raciocinios fisiopatológicos, e incluso existen evidencias de medicamentos con excelente incremento de la densidad mineral

ósea que se asociaron a mayor frecuencia de fracturas en las mujeres posmenopáusicas, medicamentos con el mayor efecto en la disminución de las concentraciones de hemoglobina glicada, pero con incremento en enfermedad coronaria, o con un efecto espectacular en el aumento del colesterol HDL y disminución del LDL, pero con incremento en enfermedad coronaria. Un reciente estudio mostró que el 70% de los 297 ensayos clínicos en endocrinología publicados entre 2014 y 2016 en las principales revistas médicas, no evaluaron desenlaces clínicos relevantes para los pacientes y solo el 11,4% los evaluaron como resultados principales(10). En pediatría se encontró que el 37% de los estudios sometidos a la FDA para aprobación entre 2006 y 2016, utilizaban solo desenlaces subrogados, con áreas como oncología, endocrinología, hematología y errores del metabolismo en las cuales ninguno de los estudios evaluaba desenlaces clínicos(11). Los estudios deberían evaluar la prevención o la reducción de la mortalidad, la mejoría en la calidad de vida, el estado funcional, los síntomas o la salud general del paciente, pero desafortunadamente no se está haciendo y, en cambio, sí se está dando una falsa sensación de beneficio con los desenlaces equivocados. Otro tipo de desenlaces que ameritarían una profundización son los compuestos, unión de varios desenlaces en uno solo, de muy frecuente utilización en la actualidad, pero que en ocasiones los mayores efectos del tratamiento son explicados por los componentes menos importantes, lo que da lugar a impresiones engañosas sobre el impacto del tratamiento(12).

## Buscar diferencias estadísticamente significativas, pero a veces clínicamente inútiles

La falta de entendimiento de la significación estadística lleva a una manipulación fácil de los médicos. Con el fin de confirmar la hipótesis de que la terapia de reemplazo hormonal tenía efectos cardiovasculares benéficos en las mujeres si se iniciaba temprano en la menopausia y en edades menores, se realizó el estudio ELITE, en el que se evaluó el incremento en la tasa de progresión del espesor de las capas media e íntima de la arteria carótida como un

desenlace subrogado del desarrollo de la aterosclerosis, con la cual a su vez, pretenden recoger todo el espectro clínico de la enfermedad cardiovascular (es decir, un desenlace subrogado de otro subrogado). En el estudio pretendían detectar una diferencia en la tasa de progresión anual entre el estradiol y el placebo de 0,0144 mm/año en las mujeres más jóvenes y, obtuvieron una diferencia estadísticamente significativa de -0,0034 mm/año (IC 95%: -0,0062 a -0,0008)<sup>(13)</sup>. Aunque la diferencia es estadísticamente significativa, es claro que es bastante inferior a la que se había definido a priori como clínicamente significativa (se esperaba mínimo 14,4 micras y solo se detectaron 3,4) y adicionalmente, el intervalo de confianza obtenido (disminución compatible con 0,8 a 6,2 micras), no contiene el valor esperado. Este es uno de los estudios con los cuales los defensores apoyan la hipótesis del tiempo para el uso de la terapia de reemplazo hormonal en mujeres al llegar a la menopausia.

## Selección de dosis, intervalos y comparadores inapropiados

Unos investigadores se preguntaron por qué los ensayos clínicos y los metaanálisis pueden mostrar que “la olanzapina supera a la risperidona, la risperidona supera a la quetiapina, pero la quetiapina supera a la olanzapina como antisicótico”. Incluyeron también aripiprazol, amisulpride, clozapina, sertindol y ziprasidona en sus análisis. Encontraron que en el 90% de los 42 informes de ensayos clínicos que habían comparado dos de estos medicamentos entre sí, el mejor antisicótico de segunda generación fue el producido por la empresa farmacéutica que patrocinó el estudio. Las explicaciones para este ilógico resultado fueron: subdosificar el comparador para demostrar mayor efectividad o sobredosificarlo para demostrar menor frecuencia de efectos secundarios; ajustar la dosis del medicamento propio según la respuesta del participante, pero mantener dosis fijas en el comparador, a pesar de que se conoce que ese comparador también requiere ajuste; excluir pacientes que previamente no respondieron a un antipsicótico, con lo cual, el resultado obtenido es magnificado con respecto a lo que sucederá en la vida real, al seleccionar participantes con mayor probabilidad

de respuesta; continuar los estudios de extensión únicamente con los participantes que respondieron y presentar los resultados solo para ese grupo; proponer no inferioridad entre los dos tratamientos pero declarándola con unos márgenes de diferencia bastante altos; aplicar simultáneamente diferentes escalas de medición sin realizar ajustes estadísticos por múltiples comparaciones, lo cual incrementa la probabilidad de que en alguna de ellas se encuentre una diferencia simplemente por efecto del azar; resaltar los hallazgos favorables y solo mencionar marginalmente los desfavorables; no reportar algunos efectos favorables o reclasificarlos de diferentes maneras para encontrar o esconder diferencias; presentar el mismo estudio varias veces o resultados fraccionados por diferentes autores para generar la percepción de más evidencia e incluso con posibilidad de ingresar los mismos resultados favorables en un metaanálisis como si fueran estudios independientes<sup>(14)</sup>. En otro caso, para evaluar la efectividad de fluconazol como profiláctico en pacientes con cáncer y neutropenia, se realizaron ensayos clínicos con comparadores no idóneos, como la anfotericina B oral, vía por la que tiene pésima absorción, o la nistatina, que es inefectiva en esta población<sup>(15)</sup>.

## Ensamble favorable de las poblaciones de estudio y manipulación de la duración del estudio

En algunas condiciones se han generado una serie de prácticas y diseños estándares que tienen como objetivo maximizar las posibilidades de mostrar mayores beneficios de algunos medicamentos. En algunos estudios de antidepresivos se incluye un periodo de run-in (periodo previo al inicio de los estudios que sirve para evaluar respuesta, tolerancia y adherencia al medicamento en estudio y al placebo) y posteriormente, no se incluyen en el ensayo clínico los que respondieron al placebo, con lo cual, se puede incrementar la diferencia entre el grupo de tratamiento y el grupo definitivo de placebo dentro del ensayo; en otros se excluyen pacientes con enfermedad de larga duración, con comorbilidades médicas o psiquiátricas, con lo cual se favorece la detección de diferencias favorables.

# Ginecología, endocrinología y oncología

## Mitos, realidades y secuestro de la medicina basada en la evidencia

Por otro lado, la mayoría de estos estudios tienen duración muy corta, generalmente seis semanas, a pesar de que las diferencias en los resultados clínicos y a largo plazo son las que importan (suicidio, pérdida del trabajo, entre otras) y, una vez autorizados, se utilizan ampliamente en la población general y se prescriben para su uso a muy largo plazo<sup>(16)</sup>.

### Análisis poshoc de subgrupos

No es infrecuente que ante un resultado que no permite aceptar la hipótesis de los investigadores, se inicie un ejercicio de pesca o incluso de dragado para encontrar un resultado estadísticamente significativo y con él declarar que efectivamente existe al menos un subgrupo de personas para las cuales la intervención sí tiene el beneficio planeado. Este ejercicio viola una gran cantidad de requisitos de un buen estudio, pero es altamente satisfactorio para los investigadores sin intereses genuinos en la investigación. La credibilidad de los efectos de los subgrupos, incluso cuando las afirmaciones son sólidas, suele ser baja. Los usuarios de la información deben tratar con escepticismo las afirmaciones que no cumplan la mayoría de los criterios establecidos para garantizar validez de ellos <sup>(17,18)</sup>. Una declaración de efectividad de interferón gamma-1b para pacientes con fibrosis pulmonar idiopática en un subgrupo de pacientes, después de que el estudio no demostró ningún efecto para la población general del estudio, llevó a uno de los ejecutivos de mercadeo de una empresa a la privación de su libertad por fraude en la información<sup>(19)</sup>.

### Publicación selectiva de estudios

Oseltamivir fue promocionado como un medicamento efectivo contra la infección grave por influenza H1N1 con base en los estudios publicados en ese momento. La Organización Mundial de la Salud promovió la compra masiva por los países durante la pandemia del año 2010, para prevenir complicaciones graves y los CDC de Atlanta hicieron lo propio para Estados Unidos. Una revisión sistemática de

la Colaboración *Cochrane* del 2009 había generado dudas con respecto a que pudieran existir más estudios del medicamento de los que eran públicos. Después de varios años de disputas lideradas por el grupo del British Medical Journal, integrantes de la Colaboración *Cochrane* y otros, entre ellos, un canal de noticias, la empresa farmacéutica productora del medicamento fue obligada a entregar toda la información disponible de 9 ensayos clínicos que nunca publicaron. Cuando se actualizó el metaanálisis en el año 2013 con esta nueva información, se encontró solo una reducción media de 20 horas en la duración de los síntomas y ninguna evidencia de reducción en la probabilidad de neumonía, hospitalización o complicaciones<sup>(20)</sup>.

### Publicación selectiva de desenlaces

Es un tipo de sesgo de publicación que ocurre cuando sólo algunos resultados listados en los registros de los ensayos se informan en los artículos publicados, generalmente para aumentar la sensación de hallazgos positivos. Un análisis del reporte selectivo de desenlace en los ensayos controlados aleatorios de inmunoterapias para el cáncer de pulmón, encontró que de 24 artículos que cumplieron con los criterios para el análisis, 12 adicionaron y 7 omitieron desenlaces secundarios, 4 omitieron y 2 adicionaron un desenlace primario y 3 modificaron la definición del desenlace con respecto a lo que habían registrado inicialmente<sup>(21)</sup>. En una evaluación de 114 ensayos registrados de fertilización in vitro IVF e inyección intracitoplasmática de espermatozoides, 21 (18%) proporcionaron resultados primarios diferentes en su manuscrito en comparación con el registro, 12 registraron un resultado clínico primario, mientras que en el protocolo habían propuesto un resultado primario subrogado y 9 habían registrado un resultado primario subrogado mientras que en el manuscrito se informó una medida de resultado primario clínico. En este estudio no hubo diferencias entre los ensayos comerciales, públicos y no patrocinados<sup>(21)</sup>. La definición previa del resultado primario es necesaria para evitar que los investigadores hagan una selección cuidadosa de los resultados significativos, y los presenten como los hallazgos principales del estudio. Estas discrepancias entre el

resultado primario registrado y el reportado lleva a juicios falsos, o al menos engañosos, a distorsionar la literatura científica y a comprometer la seguridad de los pacientes. Los resultados de desenlaces secundarios pueden ser pertinentes, pero generalmente se deben considerar como generadores de hipótesis más que para rechazar la hipótesis nula de un estudio.

## Reinterpretación de los datos sometidos a las agencias reguladoras

Se encuentran discrepancias entre la información revisada por la FDA de los ensayos y la que se encuentra en las revistas científicas, con tendencia a publicar unos resultados más favorables. Una evaluación de 33 nuevas aplicaciones de medicamentos para muy diferentes indicaciones evaluadas por la FDA entre los años 2001 y 2002, producto de 164 estudios clínicos encontró que las publicaciones omitieron 41 de los desenlaces primarios declarados a la FDA pero adicionaron 15 nuevos que favorecían el medicamento; de los 43 desenlaces que no favorecían al medicamento, no se incluyeron 20 en los artículos y más grave aún, cambiaron la significación estadística de cuatro para favorecer el medicamento en estudio; cinco con resultado neutral, cuatro con resultado favorable para comparador y 25 con resultado desconocido en la documentación de FDA cambiaron para favorecer al producto en las publicaciones científicas<sup>(22)</sup>. Este fenómeno ha sido documentado con medicamentos específicos, como los antidepresivos, con los cuales el 94% de los artículos tuvieron conclusiones positivas mientras que en la documentación de FDA eran el 51%<sup>(23)</sup>.

## Discordancia entre los resultados y las conclusiones

Se encuentran ejemplos de que, aunque los resultados presentados son exactos o válidos, los autores distorsionan el significado para presentar unas conclusiones favorables al producto en estudio<sup>(24)</sup>. De 105 artículos de ensayos clínicos en pacientes con artritis reumatoide,

osteoartritis o espondiloartropatías publicados entre 2006 y 2008, el 23% contenían conclusiones engañosas en el resumen, el 4,9% de los estudios con resultados positivos, el 45,2% de los estudios con resultados negativos: no reportaron el desenlace principal, concluyen con base en desenlaces secundarios o solo en resultados de análisis de subgrupos, reporte de resultados negativos como si fueran indicativos de equivalencia y, lo más grave, 7 resúmenes con conclusiones contrarias a lo que se evidencia en los resultados<sup>(25)</sup>. Posiblemente el ejemplo más famoso de esta categoría es el de rofecoxib, en el cual, con un simple parafraseo y la inversión de dos números en una relación, la conclusión no fue que el rofecoxib era más dañino desde el punto de vista cardiovascular, sino que de manera “inesperada e inexplicable”, el medicamento activo comparador disminuía ese riesgo. Esa manipulación fue culpable de un importante número de muertes en todo el mundo antes que los entes reguladores tomaran medidas y suspendieran su uso a largo plazo<sup>(17)</sup>. Como expresó *Myers*, citado por *Sismondo*, “los artículos no son vehículos neutrales de reporte de datos, sino que son escritos con propósitos y audiencias específicas”<sup>(8)</sup>.

## Estudios de siembra

Son estudios diseñados para probar un fármaco que ya se sabe que es eficaz, en una población para la que también se sabe que es eficaz y son dirigidos más a *familiarizar* a los médicos y los pacientes con los productos antes que a producir nuevos conocimientos. Seis expertos en investigación clínica y editores de revistas médicas analizaron ensayos de tratamientos farmacológicos publicados en 2011 en 6 de las revistas médicas generales con mayor factor de impacto: *New England Journal of Medicine*, *The Journal of the American Medical Association* (JAMA), *Lancet*, *Annals of Internal Medicine*, *PLOS Medicine*, y *The BMJ*, encontraron que el 21% tenían características consistentes con el objetivo de comercializar el producto<sup>(26)</sup>. Existen demostraciones de esta práctica para medicamentos<sup>(27,28)</sup>, pero solo recientemente se ha demostrado también para dispositivos. En los documentos internos confidenciales hechos públicos como resultado de un reciente juicio contra *Johnson & Johnson* y su subsidiaria *DePuy Synthes*,



# Ginecología, endocrinología y oncología

## Mitos, realidades y secuestro de la medicina basada en la evidencia

por la prótesis de cadera *Pinnacle Hip System* (PHS) se encontró que el estudio PIN no tenía la intención de llenar un vacío en el conocimiento sino de generar ingresos; fue concebido, financiado, diseñado, implementado y difundido en gran parte por el departamento de mercadeo de *J&J/DePuy*. En los ensayos de siembra de empresas farmacéuticas el patrocinador o fabricante proporciona el medicamento de forma gratuita, en las de dispositivos los investigadores no solo cobran a los pacientes por la cirugía sino también por dispositivo supuestamente en estudio. La declaración del 99,9% de supervivencia que se utilizó para comercializar el sistema de cadera *Pinnacle* metal-en-metal, que ya no está en el mercado, realmente tiene una tasa de falla 4,5 veces mayor que el sistema *Pinnacle* metal-en-poliétileno<sup>(29)</sup>.

## Autores fantasma

Un buen ejemplo de este tema se puede encontrar en el documento *Terapia hormonal de la menopausia*, año 2019, que hace parte de estas memorias.

## Fraudes flagrantes

Periódicamente se desenmascaran estrategias fraudulentas para promover un medicamento. Simplemente como un ejemplo, la paroxetina originalmente se había considerado efectiva y segura en adolescentes, sin embargo, tras un nuevo análisis realizado por investigadores independientes, se encontró que era ineficaz y que conllevaba a tasas inaceptablemente altas de eventos adversos con daños importantes<sup>(30)</sup>. En este reanálisis, se detectó que el sistema de codificación utilizado permitió nombrar la ideación suicida o el daño autoinfligido/intento de suicidio como labilidad emocional; el laboratorio había informado 338 eventos adversos, el artículo reportó 265 y, quienes reanalizaron encontraron 481 en los registros y otros 23 en los reportes de caso individuales; se restringió la presentación de eventos adversos solo a los que ocurrieron por encima de una frecuencia dada en cualquier grupo (5%), sin tener en cuenta la importancia de algunos poco frecuentes que pudieran ser diferentes entre los grupos;

hubo agrupación o desagregación de los eventos adversos según conveniencia; se identificó ruptura del enmascaramiento antes de que los investigadores originales se pronunciaran sobre la relación del evento adverso serio con el medicamento, con sentencias inverosímiles como declarar en un participante del grupo de placebo que el intento suicida estaba definitivamente relacionado con el medicamento, entre otros.

## Efectos en las revisiones sistemáticas y metaanálisis

Las revisiones sistemáticas y metaanálisis de ensayos clínicos se consideran el mayor nivel de evidencia para la evaluación de las intervenciones. Si estas revisiones se fundamentan en estudios con las desviaciones anotadas, terminan produciendo más daño que beneficio. Por otro lado, también se han convertido en objetivo de intereses creados. En la actualidad, un número importante de metaanálisis son patrocinados o realizados por la empresa farmacéutica y, nuevamente, en ellos obtienen los resultados que desean y les convienen. En el tema tan evaluado de los antidepresivos se encontró que, de 185 metaanálisis elegibles, 54 (29%) tuvieron autores que eran empleados de la empresa farmacéutica que estaba haciendo la evaluación y 147 (79%) tenían algún vínculo con la industria, como haber recibido patrocinio, ser empleados o tener otros conflictos de interés. Los metaanálisis que incluían autores que eran empleados del fabricante del medicamento evaluado tenían 22 veces menos probabilidades de tener declaraciones negativas sobre el medicamento que otros metaanálisis<sup>(31)</sup>. Estas evaluaciones empíricas han puesto de relieve que las revisiones sistemáticas patrocinadas por la industria a menudo, llegan a conclusiones más favorables que otras revisiones sistemáticas, aunque utilicen los mismos datos primarios<sup>(32)</sup>, de hecho, los metaanálisis de fármacos antihipertensivos realizados por autores con vínculos financieros con una empresa farmacéutica no se asocian con resultados más favorables, pero sí con conclusiones favorables<sup>(33)</sup>, y los revisores sin conflictos financieros de interés en los metaanálisis de los inhibidores de neuraminidasa fueron más propensos a incluir declaraciones sobre la calidad de los

estudios primarios que aquellos con conflictos financieros de interés y, estos últimos, fueron más propensos a presentar la evidencia de una manera favorable y recomendar el uso de estos fármacos<sup>(34)</sup>.

## Influencia en las guías de práctica clínica basadas en la evidencia

La culminación del procesamiento de la información en la MBE se materializa en las guías de práctica clínica basadas en la evidencia, que consolidan toda la información disponible para plantear recomendaciones para uso clínico, calificando la confianza en la estimación de los efectos (que incluye elementos adicionales a la calidad de la evidencia) y la fuerza de la recomendación. En una revisión de 130 guías seleccionadas al azar del sitio web del National Guideline Clearinghouse (NGC) se encontró que en menos de la mitad se proporcionó información sobre los conflictos de interés, y las producidas por sociedades de especialidades médicas tenían menos probabilidades de declararlos. Dentro de las que lo declaraban, el 71,4% de los presidentes y el 90,5% de los copresidentes de comités tenían alguno<sup>(35)</sup>. Una evaluación de las guías del Colegio Americano de Cardiología y de la Asociación Americana del Corazón para el control del colesterol de 2013 identificó que, entre los 16 miembros del comité de las guías de colesterol, siete informaron haber participado en investigaciones patrocinadas por la industria y seis haber realizado consultorías para la industria. De los tres presidentes y copresidentes de la guía, uno declaró conflictos de interés comerciales, pero la revisión de los artículos identificó conflictos comerciales adicionales<sup>(36)</sup>. Existen llamados de atención similares con las actualizaciones más recientes. Entre los 29 miembros del comité de la guía de la Asociación Americana para el Estudio de Enfermedades Hepáticas y Enfermedades Infecciosas de la Sociedad Americana para el Control del Virus de la Hepatitis C de 2014, 21 informaron conflictos de interés comerciales, 18 divulgaron participación en investigaciones patrocinadas por la industria, 10 formaron parte de juntas asesoras, cinco formaron parte de juntas de monitoreo de seguridad de datos, tres fueron consultores y tres reportaron otros

honorarios. De los seis copresidentes de la guía, cuatro declararon conflicto de interés comercial, pero se les encontró otros conflictos no declarados cuando se revisaron las publicaciones realizadas por ellos. La revisión de la literatura reveló un copresidente adicional con conflictos de interés comerciales<sup>(36)</sup>. “La industria farmacéutica controla y financia la mayor parte de la investigación y este gran sesgo de comisión explica cómo se han producido tantas pruebas defectuosas, incorporadas a las guías y utilizadas para alimentar, no para combatir, el sobrediagnóstico y el sobretratamiento, bajo la fuerte influencia que tiene el término mágico evidencia en los hábitos de prescripción de tantos médicos”<sup>(37)</sup>.

## Otras piezas de la EBM, como la causalidad, el diagnóstico y el pronóstico

En esta revisión se hizo más énfasis en las intervenciones, dado que son un resultado final del acto médico. Sin embargo, es importante saber que la manipulación de una prueba diagnóstica, el posicionamiento de un factor de riesgo a partir del cual se propondrán intervenciones preventivas, o de un factor o escala pronóstica a partir del cual se pueden generar modificaciones terapéuticas, también son un objetivo atractivo para este secuestro. Desplazar unos pocos gramos por decilitro o en unos pocos milímetros de mercurio la definición de una enfermedad, convertir simples factores de riesgo en enfermedad o convertir una simple correlación estadística en factor causal puede automáticamente incrementar en *millones* los enfermos de un día para otro y, en *billones* de dólares las ganancias; identificar un nuevo biomarcador como factor predictivo de la respuesta a un tratamiento puede abrir una inmensa compuerta a una serie de pruebas de laboratorio e intervenciones, igualmente lucrativas; o intentar desaparecer un verdadero factor de riesgo puede tener beneficios económicos para unos que se convierten en sufrimiento y muerte para otros.

*“El elefante está en la sala, porque la industria farmacéutica controla y financia la mayor parte de la investigación”<sup>(5)</sup>.*



### Papel verdadero de la MBE en este panorama

Esta situación irregular no se puede entender como un problema de la MBE sino como un inadecuado uso de ella por diferentes instancias con intereses diferentes al del bienestar del paciente, que es el propósito final de la MBE. A pesar de que esta mirada es pesimista, es importante reconocer que la MBE, más que generadora de ella, ha planteado soluciones y ha liderado la corriente de pensamiento para identificar, prevenir o resolver todas estas desviaciones, pero se ha confirmado que en la medida en que la MBE llama la atención sobre algún aspecto que compromete la validez de las investigaciones, quienes tienen intereses secundarios generan estrategias para eludirlos o crean otras nuevas y más sutiles para subvertirlas. Son los líderes de la MBE quienes han llamado la atención

y han generado directrices para enfrentar modificaciones metodológicas como los desenlaces compuestos, los análisis de subgrupos, la terminación temprana por superioridad de los ensayos, el tamaño del efecto de las intervenciones o los desenlaces subrogados, estrategias para la adecuada interpretación de los resultados, como tener en cuenta el riesgo basal de cada individuo o individualizar las intervenciones, como se logra con el ensayo de tamaño de muestra de uno, y ha propendido por involucrar a los pacientes en las decisiones<sup>(38)</sup>.

Ioannidis concluye: *“No deberíamos abandonar nuestra nave sin luchar. [...], debemos hacer todo lo posible para tirar por la borda a los piratas que han capturado el barco y luego mantener el rumbo hacia evidencias [pruebas] más rigurosas e imparciales que sean importantes para los pacientes y las personas sanas”<sup>(39)</sup>.*

### Referencias bibliográficas

1. Guyatt GH. Evidence-based medicine. ACP J Club. 1991;114(2):A16.
2. Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. BMJ [Internet]. 1996 Jan 13;312(7023):71–2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8555924>
3. Haynes RB, Devereaux PJ, Guyatt GH. Clinical expertise in the era of evidence-based medicine and patient choice. ACP J Club [Internet]. 2002;136(2):A11–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11874303>
4. Ioannidis JPA. Evidence-based medicine has been hijacked: a report to David Sackett. J Clin Epidemiol [Internet]. 2016;73:82–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26934549>
5. Spence D. Evidence based medicine is broken. BMJ [Internet]. 2014 Jan 3;348(jan03 1):g22–g22. Available from: <http://www.bmj.com/cgi/doi/10.1136/bmj.g22>
6. Greenhalgh T, Howick J, Maskrey N, Evidence Based Medicine Renaissance Group. Evidence based medicine: a movement in crisis? BMJ [Internet]. 2014 Jun 13;348:g3725. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24927763>
7. Lexchin J. Those who have the gold make the evidence: how the pharmaceutical industry biases the outcomes of clinical trials of medications. Sci Eng Ethics [Internet]. 2012 Jun;18(2):247–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21327723>

8. Sismondo S. How pharmaceutical industry funding affects trial outcomes: causal structures and responses. *Soc Sci Med* [Internet]. 2008 May;66(9):1909–14. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18299169>
9. Every-Palmer S, Howick J. How evidence-based medicine is failing due to biased trials and selective publication. *J Eval Clin Pract* [Internet]. 2014 Dec;20(6):908–14. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24819404>
10. Dorsey-Treviño EG, Alvarez-Villalobos N, González-González JG, González-Colmenero AD, Barrera-Flores FJ, McCoy RG, et al. Outcomes that patients perceive and value are systematically unassessed in randomized clinical trials of endocrine-related illnesses: a systematic review. *J Clin Epidemiol* [Internet]. 2019 Feb;106:140–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30253220>
11. Green DJ, Sun H, Burnham J, Liu XI, van den Anker J, Temeck J, et al. Surrogate Endpoints in Pediatric Studies Submitted to the US FDA. *Clin Pharmacol Ther* [Internet]. 2019 Mar;105(3):555–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30094815>
12. Ferreira-González I, Busse JW, Heels-Ansdell D, Montori VM, Akl EA, Bryant DM, et al. Problems with use of composite end points in cardiovascular trials: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* [Internet]. 2007 Apr 14;334(7597):786. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17403713>
13. Hodis HN, Mack WJ, Henderson VW, Shoupe D, Budoff MJ, Hwang-Levine J, et al. Vascular Effects of Early versus Late Postmenopausal Treatment with Estradiol. *N Engl J Med* [Internet]. 2016 Mar 31;374(13):1221–31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27028912>
14. Heres S, Davis J, Maino K, Jetzinger E, Kissling W, Leucht S. Why olanzapine beats risperidone, risperidone beats quetiapine, and quetiapine beats olanzapine: an exploratory analysis of head-to-head comparison studies of second-generation antipsychotics. *Am J Psychiatry* [Internet]. 2006 Feb;163(2):185–94. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16449469>
15. Johansen HK, Gotzsche PC. Problems in the design and reporting of trials of antifungal agents encountered during meta-analysis. *JAMA* [Internet]. 1999 Nov 10;282(18):1752–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10568648>
16. Ioannidis JPA. Effectiveness of antidepressants: an evidence myth constructed from a thousand randomized trials? *Philos Ethics Humanit Med* [Internet]. 2008 May 27;3:14. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18505564>
17. Wallach JD, Sullivan PG, Trepanowski JF, Sainani KL, Steyerberg EW, Ioannidis JPA. Evaluation of Evidence of Statistical Support and Corroboration of Subgroup Claims in Randomized Clinical Trials. *JAMA Intern Med* [Internet]. 2017;177(4):554–60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28192563>
18. Sun X, Briel M, Busse JW, You JJ, Akl EA, Mejza F, et al. Credibility of claims of subgroup effects in randomised controlled trials: systematic review. *BMJ* [Internet]. 2012 Mar 15;344:e1553. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22422832>
19. Callaway E. Uncertainty on trial. *Nature* [Internet]. 2013 Oct 3;502(7469):17–8. Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1038/502017a>

20. Cohen D. Complications: tracking down the data on oseltamivir. *BMJ* [Internet]. 2009 Dec 8;339:b5387. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19995818>
21. Aggarwal R, Oremus M. Selective outcome reporting is present in randomized controlled trials in lung cancer immunotherapies. *J Clin Epidemiol* [Internet]. 2019 Feb;106:145–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30342968>
22. Rising K, Bacchetti P, Bero L. Reporting bias in drug trials submitted to the Food and Drug Administration: review of publication and presentation. *PLoS Med* [Internet]. 2008 Nov 25;5(11):e217; discussion e217. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19067477>
23. Turner EH, Matthews AM, Linardatos E, Tell RA, Rosenthal R. Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy. *N Engl J Med* [Internet]. 2008 Jan 17;358(3):252–60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18199864>
24. Djulbegovic B, Kumar A, Miladinovic B, Reljic T, Galeb S, Mhaskar A, et al. Treatment success in cancer: industry compared to publicly sponsored randomized controlled trials. *PLoS One* [Internet]. 2013;8(3):e58711. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23555593>
25. Mathieu S, Giraudeau B, Soubrier M, Ravaud P. Misleading abstract conclusions in randomized controlled trials in rheumatology: comparison of the abstract conclusions and the results section. *Joint Bone Spine* [Internet]. 2012 May;79(3):262–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21733728>
26. Barbour V, Burch D, Godlee F, Heneghan C, Lehman R, Perera R, et al. Characterisation of trials where marketing purposes have been influential in study design: a descriptive study. *Trials* [Internet]. 2016 Jan 21;17:31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26792624>
27. Krumholz SD, Egilman DS, Ross JS. Study of neurontin: titrate to effect, profile of safety (STEPS) trial: a narrative account of a gabapentin seeding trial. *Arch Intern Med* [Internet]. 2011 Jun 27;171(12):1100–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21709111>
28. Hill KP, Ross JS, Egilman DS, Krumholz HM. The ADVANTAGE seeding trial: a review of internal documents. *Ann Intern Med* [Internet]. 2008 Aug 19;149(4):251–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18711155>
29. Steffen JE, Fassler EA, Reardon KJ, Egilman DS. Grave fraudulence in medical device research: a narrative review of the PIN seeding study for the Pinnacle hip system. *Account Res* [Internet]. 2018;25(1):37–66. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29258356>
30. Le Noury J, Nardo JM, Healy D, Jureidini J, Raven M, Tufanaru C, et al. Restoring Study 329: efficacy and harms of paroxetine and imipramine in treatment of major depression in adolescence. *BMJ* [Internet]. 2015 Sep 16;351:h4320. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26376805>
31. Ebrahim S, Bance S, Athale A, Malachowski C, Ioannidis JPA. Meta-analyses with industry involvement are massively

- published and report no caveats for antidepressants. *J Clin Epidemiol* [Internet]. 2016 Feb;70:155–63. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26399904>
32. Ioannidis JPA. The Mass Production of Redundant, Misleading, and Conflicted Systematic Reviews and Meta-analyses. *Milbank Q* [Internet]. 2016;94(3):485–514. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27620683>
  33. Yank V, Rennie D, Bero LA. Financial ties and concordance between results and conclusions in meta-analyses: retrospective cohort study. *BMJ* [Internet]. 2007 Dec 8;335(7631):1202–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18024482>
  34. Dunn AG, Arachi D, Hudgins J, Tsafnat G, Coiera E, Bourgeois FT. Financial conflicts of interest and conclusions about neuraminidase inhibitors for influenza: an analysis of systematic reviews. *Ann Intern Med* [Internet]. 2014 Oct 7;161(7):513–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25285542>
  35. Kung J, Miller RR, Mackowiak PA. Failure of clinical practice guidelines to meet institute of medicine standards: Two more decades of little, if any, progress. *Arch Intern Med* [Internet]. 2012 Nov 26;172(21):1628–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23089902>
  36. Jefferson AA, Pearson SD. Conflict of Interest in Seminal Hepatitis C Virus and Cholesterol Management Guidelines. *JAMA Intern Med* [Internet]. 2017;177(3):352–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28114439>
  37. Iannone P, Montano N, Minardi M, Doyle J, Cavagnaro P, Cartabellotta A. Wrong guidelines: why and how often they occur. *Evid Based Med* [Internet]. 2017 Mar;22(1):1–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27986814>
  38. Guyatt G. EBM has not only called out the problems but offered solutions. *J Clin Epidemiol* [Internet]. 2017;84:8–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28532615>
  39. Ioannidis JPA. Hijacked evidence-based medicine: stay the course and throw the pirates overboard. *J Clin Epidemiol* [Internet]. 2017 Apr;84:11–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28532611>