

La importància de la recerca clínica de qualitat per a la presa de decisions terapèutiques: reptes i perspectives

Discurs de presentació de Xavier Bonfill i Cosp
com a membre numerari de la Secció de Ciències
Biològiques, llegit el dia 8 de febrer de 2016



Institut
d'Estudis
Catalans

SECCIÓ
DE CIÈNCIES
BIOLÒGIQUES

La importància de la
recerca clínica de qualitat
per a la presa de decisions
terapèutiques: reptes
i perspectives

La importància de la recerca clínica de qualitat per a la presa de decisions terapèutiques: reptes i perspectives

Discurs de presentació de Xavier Bonfill i Cosp
com a membre numerari de la Secció de Ciències
Biològiques, llegit el dia 8 de febrer de 2016

Barcelona, 2016



Institut
d'Estudis
Catalans

SECCIÓ
DE CIÈNCIES
BIOLÒGIQUES

Bonfill, X. (Xavier)

La Importància de la recerca clínica de qualitat per a la presa de decisions terapèutiques : reptes i perspectives : discurs de presentació de Xavier Bonfill i Cosp com a membre numerari de la Secció de Ciències Biològiques, llegit el dia 8 de febrer de 2016

Bibliografia

ISBN 9788499653297

I. Institut d'Estudis Catalans. Secció de Ciències Biològiques II. Títol

1. Medicina clínica — Investigació 2. Medicina clínica — Presa de decisions

616:001.891

616:159.947.2

© Xavier Bonfill i Cosp

© 2016, Institut d'Estudis Catalans, per a aquesta edició

Carrer del Carme, 47. 08001 Barcelona

Primera edició: novembre del 2016

Text revisat lingüísticament per la Unitat de Correcció del Servei Editorial de l'IEC

Disseny de la coberta: Azcunce | Ventura

Compost per fotocomposició gama, s. l.

Imprès a Open Print, SL

ISBN: 978-84-9965-329-7

Dipòsit Legal: B 23288-2016

Són rigorosament prohibides, sense l'autorització escrita dels titulars del *copyright*, la reproducció total o parcial d'aquesta obra per qualsevol procediment i suport, incloent-hi la reprografia i el tractament informàtic, la distribució d'exemplars mitjançant lloguer o préstec comercial, la inclusió total o parcial en bases de dades i la consulta a través de xarxa telemàtica o d'Internet. Les infraccions d'aquests drets estan sotmeses a les sancions establertes per les lleis.

Tothom és un geni. Però si es valora un peix
per la seva capacitat d'enfilar-se a un arbre,
tota la seva vida pensarà que és un estúpid.

Albert EINSTEIN

A l'hora de triar el tema i l'enfocament d'aquest discurs, els meus quatre punts cardinals han estat els següents. El primer és el de la necessària congruència temàtica amb les meves línies de treball i la pròpia experiència acumulada, ja que foren els determinants per justificar que en el seu moment se'm proposés i s'aprovés esdevenir membre de l'IEC, condició que m'enorgulleix. Segon, volia que el contingut del discurs també pogués ser d'interès general per als col·legues de l'IEC que no treballen específicament en el meu camp sense que per això aquells que sí que en són destacats referents o els possibles lectors externs ho trobessin massa generalista. Tercer, veia necessari aprofitar l'avinentsa per mantenir l'inherent sentit crític que ha de tenir una activitat acadèmica quan parlem de la recerca. Finalment, i més enllà de la perspectiva individual de qui fa aquest discurs i de l'atenció que mereixerà en major o menor grau per part dels seus destinataris, no podem obviar la responsabilitat de l'IEC envers la societat a la qual ha de servir. En aquest sentit, penso que així contribueixo a impulsar el paper de l'IEC en la «promoció i desenvolupament de la recerca en els diferents àmbits de la ciència» i a fer que la seva actuació com a «centre divulgador de la recerca» tingui nous elements sobre els quals treballar en el futur.

INTRODUCCIÓ

Moltes millores en la salut són conseqüència dels progressos realitzats en matèria social i de salut pública, com l'accés a l'aigua potable, el sanejament i el fet de disposar d'habitatges més dignes. Però alhora, en l'últim mig segle aproximadament, la millora de l'atenció sanitària ha contribuït en gran manera a l'augment de l'esperança de vida i la seva qualitat, curant o alleujant malalties fins fa poc

mortals o que en el transcurs de la història han provocat molt de patiment a la humanitat. En bona part gràcies al crèdit d'aquests èxits, quan els pacients tenen un problema de salut i acudeixen al metge o a algun altre professional, esperen implícitament que se'ls aplicarà el millor coneixement existent i els mitjans corresponents per curar-los o alleugerir-los tant com sigui possible. Habitualment, fan un acte de confiança, molt sovint fins i tot de fe, sobre la capacitat i l'experiència de qui els atén, tant en l'aspecte individual com en l'institucional, per oferir-los els millors remeis que estan al seu abast. Igualment, quan els ciutadans que estan sans i tranquil·lament a casa seva se'ls convida a fer-se una prova de detecció precoç o cribratge d'una hipotètica malaltia que no entra dintre de les seves preocupacions, assumeixen implícitament que tal iniciativa gaudeix de tots els pronunciaments favorables, entre altres coses perquè han rebut la invitació per part del govern de torn [1-3].

Aquesta és la teoria i per dur-la a la pràctica estudien, treballen i s'esforcen milions de professionals de tot el món amb la finalitat de millorar la salut dels seus pacients i conciutadans en general. Però fins a quin punt aquest veritable desideràtum esdevé una realitat? Com es genera el coneixement que després dóna lloc a tantes decisions clíniques en tots els àmbits de l'atenció sanitària i que en conjunt tenen un altíssim impacte social, personal i econòmic? I també, és realment rellevant aquesta reflexió, fins i tot pertinent, per a un discurs com aquest? Intentaré demostrar que sí, i que ho és en gran manera.

Més enllà de la recerca bàsica

La informació que serveix de base per a les decisions clíniques l'hem de buscar en aquella generada per la recerca clínica. La recerca bàsica en salut és molt rellevant perquè aporta coneixements decisius per entendre el funcionament del cos humà en condicions de salut i l'impacte que hi tenen les malalties; entre altres, és imprescindible per identificar factors heretats i la seva interacció amb els adquirits; per assajar mecanismes i accions de bloqueig de la progressió o d'eradicació de les malalties; per generar productes que més endavant poden ser emprats a gran escala en l'atenció als pacients.

Tanmateix, abans d'aplicar un determinat tractament cal haver dut a terme els corresponents estudis en humans. Siguin lleus o greus les malalties en qüestió i segurament incomptables els estudis realitzats als laboratoris amb petites però alhora molt rellevants parts del cos humà; per molt sofisticades que hagin estat les simulacions informàtiques amb dades que comparen els diferents escenaris d'interès; encara que els estudis siguin posteriorment expandits als animals de progressiva grandària: ara per ara, segueix sent imprescindible el sedàs dels estudis directes fets amb individus. Per diversos motius, els estudis amb animals no són

suficients [4, 5]: disparitat de les espècies animals, amb una gran diversitat de vies metabòliques, que porta a àmplies variacions en l'eficàcia i la toxicitat; existència de nombrosos models per induir una malaltia o lesió, amb diferents similituds amb la condició humana; variacions en la intensitat i dosificació dels tractaments, horaris i règims terapèutics, de rellevància incerta per als humans; durada variable dels seguiments, que poden no correspondre a la latència de la malaltia en els éssers humans; alta variabilitat en la qualitat tècnica i metodològica dels dissenys dels estudis; reports insuficients dels estudis.

Per tant, fins i tot tenint en compte l'eclosió de l'anomenada *medicina transla-cional*, que persegueix una combinació més fàcil i immediata dels resultats de la recerca bàsica amb la recerca i la pràctica clíniques, la manera com hem d'investigar els efectes dels tractaments en els humans segueix constituint la qüestió bàsica, central i ineludible.

Són tantes les oportunitats que ofereix la recerca bàsica i el desenvolupament tecnològic i industrial de les nostres societats, que la necessitat d'estudiar els efectes dels tractaments entre les persones afectades esdevé no només una necessitat permanent sinó també un repte que moltes vegades és insalvable. I encara més concretament, entre la recerca clínica necessària destaca en gran manera la recerca terapèutica, pel fet que és la que ha d'alimentar i renovar el coneixement que inspirarà aquelles decisions que, en voler deturar o modificar el curs natural de les malalties, són més intervencionistes sobre els pacients.

A la nostra societat la recerca clínica aplicada no té el mateix grau d'atracció que la recerca bàsica i quan es parla de científics se'ls associa implícitament als descobriments més espectaculars que es produeixen als laboratoris. Però la recerca clínica, en la mesura que utilitza el mètode científic per contestar preguntes derivades de les persones i per aplicar les respostes a les persones, té, pot i hauria de tenir com a mínim una consideració similar. Altrament fariem bona l'afirmació d'Einstein que encapçala aquest discurs [6].

Tal com he apuntat abans, aquest és el tema en què vull centrar aquesta reflexió: explicar per què és imprescindible —i més que mai— impulsar la bona recerca clínica terapèutica, descriure els seus problemes i els obstacles que encarem en els nostres dies i, finalment, esmentar les propostes existents que segons la meua opinió podrien ajudar a reduir-los significativament.

LA RECERCA TERAPÈUTICA

La informació provinent de la recerca clínica, anomenada *evidència científica* [7], és una part essencial del coneixement necessari per a una bona presa de decisions terapèutiques. No és l'únic component, però sí que és absolutament necessari ja que ens permet aprendre de manera ordenada i objectiva de l'experièn-

cia d'altres pacients similars a qui els hem aplicat els tractaments d'interès. I per assolir aquest objectiu, el millor instrument que tenim és el mètode científic, com a mecanisme lliure, crític i dinàmic per posar a prova les hipòtesis corresponents: en el nostre cas, fins a quin punt un determinat tractament és eficaç o no, o si els seus beneficis potencials compensen els seus possibles efectes adversos o els costos que se'n deriven. Acceptar el mètode científic en la recerca porta implícit assumir el caràcter potencialment efímer dels coneixements existents i renovar-los si hi ha noves proves empíriques, encara que contradiguin les escoles de pensament, les ideologies o els interessos en joc [8]. En la recerca terapèutica, les pautes del mètode científic es poden aplicar i s'han d'aplicar a tots els tractaments i teràpies amb la necessària flexibilitat però alhora amb el mateix rigor, independentment de la seva natura, característiques o eventual i sovint arbitrària classificació com a convencionals, complementàries o alternatives.

Hi ha nombrosos i variats motius, que a continuació desgranaré, per justificar i reclamar que la recerca clínica terapèutica faci bé el seu paper per alimentar de manera contínua, correcta i suficient la pràctica clínica.

Com es pot discriminar el que és beneficiós del que no ho és

Les teories no verificades sobre els efectes dels tractaments, per convincents que semblin, senzillament no són suficients: algunes teories predeien que certs tractaments anirien bé, però estudis posteriors més rigorosos van demostrar el contrari; altres teories sostenien amb seguretat que un tractament no serviria de res quan, de fet, els estudis duts a terme després van indicar que sí. Els indubtables avenços de la medicina moderna fàcilment poden portar-nos a passar per alt molts dels seus problemes persistents. Un dels més rellevants és que se segueix prenent un nombre massa elevat de decisions mèdiques sobre la base d'una evidència científica deficient. Encara hi ha un nombre excessiu de tractaments mèdics que no beneficien gaire els pacients, alguns dels quals tenen un benefici escàs, o nul, o fins i tot fan més mal que bé; altres tractaments en canvi són útils, però no s'utilitzen prou [2, 3]. Les afirmacions enganyoses o incertes sobre els efectes dels tractaments són freqüents, de manera que la primera missió de la recerca clínica terapèutica és discriminar fins a quin punt els beneficis atribuïbles als tractaments són prou fiables o no, especialment quan parlem de tractaments vitals, invasius, agressius, o molt cars. Fins i tot encara que els pacients no pateixin efectes adversos per haver rebut tractaments poc eficaços, el seu ús pot suposar un malbaratament de recursos individuals i col·lectius. De fet, el terme *adequació* (*appropriateness*) es fa servir des de fa temps en medicina per definir la necessària integració dels beneficis potencials, els efectes adversos i els costos dels procediments diagnòstics i terapèutics [9].

Un exemple d'aquesta potencial manca d'adequació d'alguns tractaments és un treball publicat fa poc, amb participació del nostre grup, en el qual es posa de manifest que la insulina segueix sent més beneficiosa que la glibenclamida, que és un hipoglucemiant oral més nou i car, per al tractament de les dones embarassades amb diabetis *mellitus* gestacional que necessiten tractament farmacològic [10]. En aquest sentit, la informació resultant de la recerca hauria de ser coneguda no només pels professionals de la salut sinó també pels pacients i ciutadans a qui es proposen uns determinats tractaments, a fi de poder participar en l'elecció del més convenient d'acord amb els seus valors i preferències. Tanmateix, aquest interessant aspecte no el podem tractar en aquesta ocasió.

Per tant, s'han de dur a terme els corresponents estudis quan hi hagi incerteses prou importants sobre els efectes d'algun tractament. Fa pocs anys la publicació *Clinical evidence* [11] va analitzar l'eficàcia de tres mil tractaments (vegeu la figura 1). Aquest estudi mostrava que un 11 % dels tractaments avaluats eren beneficiosos i un 24 % probablement ho eren, però la resta tenien una eficàcia desconeguda, improbable o baixa.

Lògicament, és imprescindible reconèixer quines són les incerteses terapèutiques que realment existeixen, apuntades per un sa escepticisme informat, que és diferent d'aquell que és fruit de la ignorància o de la manca d'informació. Tots dos són importants perquè les conseqüències sobre els pacients poden ser similars, però les accions que se'n deriven són distintes: en el primer cas, es faria patent la necessitat d'impulsar nous estudis terapèutics; en el segon, la ignorància se supera adquirint el coneixement existent, veritable enemic de les malalties.

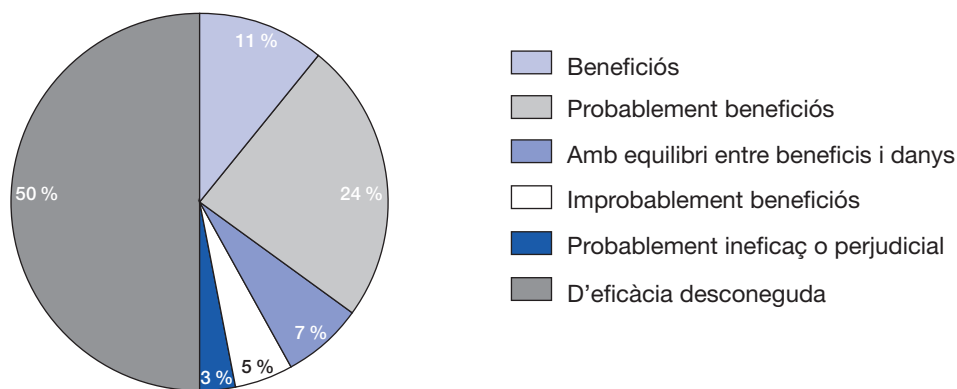


FIGURA 1. Eficàcia de tres mil tractaments segons dades d'assajos aleatoris controlats seleccionats per *Clinical evidence*. Aquest gràfic **no** indica amb quina freqüència els tractaments s'apliquen en entorns sanitaris o la seva eficàcia en pacients individuals.

Una variabilitat extrema

Una de les conseqüències més il·lustratives de la incertesa o la confusió existent sobre els efectes dels tractaments és l'amplíssima variabilitat que s'observa en l'ús de determinats tractaments [12-14]. Les causes poden ser múltiples, però entre elles té un lloc destacat l'equívoca i contradictòria interpretació que es fa de l'evidència disponible, la qual sovint és realment insuficient, mentre que en altres ocasions no es coneix, no s'interpreta bé o s'aplica malament [15, 16]. Per exemple, un treball recent del nostre grup amb dades de tots els hospitals espanyols ha posat en evidència que l'ús de la cirurgia intravascular per tractar una afecció tan greu com l'aneurisma d'aorta abdominal oscil·la entre el 3,4 % i el 78,2 % [17].

Separar els veritables efectes dels tractaments dels atribuïbles a la naturalesa o a l'efecte placebo

Moltes malalties tendeixen a empitjorar sense tractament i algunes empitjoren malgrat els tractaments. No obstant això, alguns problemes de salut milloren per si sols, és a dir, són autolimitats perquè la naturalesa humana la majoria de vegades resisteix i es cura tota sola. És clàssic l'aforisme que afirma que si un refredat es tracta enèrgicament millorarà en set dies, mentre que si es deixa sense tractar millorarà al cap d'una setmana [3]. Per descomptat, però, el tractament també pot empitjorar les coses.

Com és comprensible, els metges i sobretot els pacients tendeixen a atribuir les millores observades al tractament utilitzat, encara que no hi hagi tingut res a veure. Per tant, la recerca ha de poder discriminar els veritables efectes dels tractaments d'aquells atribuïbles a la pròpia natura o a l'efecte placebo. Recentment hem pogut demostrar en un estudi controlat que la no administració immediata d'antibiòtics per tractar infeccions respiratòries lleus és una estratègia molt més adequada que la prescripció sistemàtica d'aquests medicaments [18], als quals sovint es dona el crèdit d'haver guarit afeccions autolimitades. Moltes de les anomenades *teràpies alternatives* haurien de sotmetre's a una avaluació rigorosa i exigent d'aquest tipus per evitar l'atribució d'uns mèrits que són exclusivament de les defenses naturals de cada persona. De fet, hem pogut objectivar que alguns tractaments d'aquest tipus han aconseguit passar el sedàs de l'avaluació independent, però malauradament es tracta de veritables excepcions [19].

L'efecte placebo està àmpliament documentat i es pot manifestar de manera molt subtil [20, 21], la qual cosa requereix estudis exigents per avaluar-ne l'efecte real. Un bon exemple n'és el recent assaig clínic dut a terme en el marc d'una tesi doctoral nostra, que ha avaluat fins a quin punt l'aparença externa dels equips d'ones de xoc per tractar la fasciïtis plantar influeix en el resultat del tractament [22].

El miratge de la inèrcia i de l'experiència pròpia

La inèrcia creada al llarg del temps en molts centres assistencials indueix a no plantejar-se críticament si hi ha millors alternatives terapèutiques que les que s'estan emprant. L'experiència clínica individual no hauria de ser enemiga de l'evidència generada mitjançant estudis clínics fets en altres pacients, ans al contrari, si bé això requereix combinar de manera adient la condició assistencial dels metges (i altres professionals de la salut) amb la de científics. Malauradament, aquesta combinació no sempre es produeix, de manera que llavors es presenta una contradicció entre ambdues condicions que pot comportar grans resistències a avaluar tractaments que estan molt arrelats. Archie Cochrane deia, de manera provocadora, que s'havien de posar a prova els tractaments fins al punt que això fos dolorós per als metges, és a dir, que els comportés acceptar que no existia prou evidència per emprar algun dels seus tractaments i que l'havien de sotmetre a un estudi rigorós [23].

El cas de les mastectomies per tractar el càncer de mama no avançat n'és un exemple paradigmàtic: aquest tractament radical es va aplicar indiscriminadament des de començaments del segle xx a totes les dones amb un tumor maligne de mama, atesa la gravetat de la malaltia i la no disponibilitat de tractaments alternatius o complementaris, però sense cap estudi que en ratifiqués les indicacions. Quan a la dècada dels anys setanta del darrer segle algú va suggerir la conveniència de comparar aquell tractament quirúrgic amb un altre que permetés conservar el pit a les dones afectades i evitar així tot el seguit d'efectes secundaris associats, es va trobar amb l'oposició ferotge de cirurgians de tot el món que consideraven gairebé una heretgia qüestionar un tractament tan consolidat. Per sort, es va poder acabar fent el pertinent estudi clínic, el qual va mostrar uns resultats equivalents en termes de supervivència, però molt més favorables al tractament conservador pel que fa a la qualitat de vida [3].

El que és nou no sempre és millor

A la nostra societat predomina una cultura basada en el pensament optimista i consumista, i l'atenció sanitària no n'és cap excepció. Per això, les novetats es presenten sempre com a millors, freqüentment exagerant els efectes beneficiosos dels tractaments, mentre que es treu importància als que són perjudicials. La medicina acumula un bagatge de grans i petits desastres de salut a causa de la introducció prematura i precipitada de nous tractaments sense que haguessin estat prou avaluats. El cas de la talidomida, que va provocar malformacions congènites molt greus als fills de les embarassades que foren tractades amb aquest medicament, o el de l'epidèmia de ceguera entre els nadons prematurs exposats a altes

concentracions d'oxigen, són emblemàtics d'aquella història dolorosa i en part responsables de la regulació més gran que hi ha en aquests moments [3]. Tanmateix, encara que un tractament hagi estat autoritzat no garanteix que sigui segur del tot, ni que els avantatges superin els seus inconvenients. Ho prova el fet que es continuen introduint tractaments a gran escala que no estan basats en una evidència prou sòlida. Un exemple punyent de fa uns anys el constituí el trasplantament de moll de l'os en el càncer de mama avançat, abandonat per inefectiu i arriscat després d'haver-se aplicat a milers de dones de tot el món [24]. Per tant, és imprescindible posar a prova tots els nous tractaments mitjançant els estudis adients, perquè *a priori* les probabilitats que siguin pitjors que els tractaments existents són iguals a les probabilitats que siguin millors.

Més no necessàriament vol dir 'més beneficis'

Hi ha una opinió errònia molt estesa segons la qual, si un tractament és bo, aleshores rebre'n més quantitat encara ha de ser millor. Això no necessàriament és veritat i en realitat pot ser pitjor. La recerca de la intensitat correcta, la que ofereixi amples beneficis i causi pocs efectes adversos, és un repte comú per a tots els tractaments, però aquest tipus d'estudis no són habituals i les decisions corresponents s'acaben prenent de manera subjectiva. Sovint, a mesura que la dosi s'incrementa, els efectes beneficiosos arriben a un sostre, però generalment els efectes adversos augmenten. L'aspirina n'és un bon exemple que sí que s'ha pogut estudiar amb detall: a dosis baixes ajuda a prevenir els accidents cerebrovasculars i té molt pocs efectes adversos. No obstant això, dosis més elevades no serveixen per prevenir més accidents cerebrovasculars i en canvi augmentaran el risc d'hemorràgia [3].

El final de la vida dels pacients amb càncer és una de les situacions en les quals més fàcilment es pot caure en una situació de sobretractament [25, 26], és a dir, la que es presenta quan es continuen tractant els pacients sense que la seva situació clínica permeti esperar més beneficis que danys, sinó més aviat tot el contrari. En un hospital espanyol que de manera encomiable ha reportat les seves dades, més de la meitat dels pacients van ser tractats amb quimioteràpia durant el mes anterior a la seva mort [27]. Tanmateix, la recerca terapèutica que es fa en aquestes situacions tan extremes, però alhora tan freqüents, és clarament insuficient i a més ha de superar no poques dificultats. Fa relativament poc, un estudi del nostre grup, que disposava de finançament públic i que tenia com a objectiu comparar l'eficàcia dels tractaments de les successives línies de quimioteràpia amb un programa que incloïa només atenció integral pal·liativa una vegada fracassat el primer tractament, es va haver de suspendre a causa del poc interès mostrat pels clínics que havien de proposar l'estudi als pacients. En aquest

cas, la inexistència de la recerca necessària es pot emprar com a argument per continuar tractant pacients amb un molt pobre pronòstic a curt termini, però sense contribuir a resoldre la incertesa existent, potser perquè es temen els resultats que s'obtidrien.

Anticipar-se no sempre és bo

Quan diem que prevenir és curar volem remarcar que si s'evita l'exposició a factors de risc importants ens haurem de preocupar poc per la malaltia en qüestió perquè probablement no la patirem. Tanmateix, a més d'aquesta prevenció primària també hi ha la secundària o igualment anomenada *detecció precoç*, la qual té com a objectiu identificar mitjançant una prova de cribratge lesions o marcadors que palesen el risc de tenir una malaltia important a fi d'actuar-hi abans que hagi passat a un estadi més avançat. Però més enllà del sentit comú d'aquesta proposta, per força ens hem de preguntar si els beneficis de realitzar una determinada prova de cribratge realment superen els riscos i els inconvenients, que també hi són [28]. Quan aquest balanç és negatiu es produeix una situació de sobrediagnòstic, atès que el cribratge inevitablement converteix en pacients sense que ho siguin algunes persones a les quals la prova surt positiva, un canvi que no s'ha de prendre gens a la lleugera.

Fixem-nos en què ha passat amb el cribratge del càncer de pròstata amb l'antigen específic d'aquesta glàndula (PSA) [3]. Alguns homes pateixen una forma agressiva de la malaltia, que es pot disseminar ràpidament i provocar en molts casos la mort. Però molts homes tenen càncers prostàtics de creixement lent que mai no progressarien en tota la seva vida. Idealment, els nivells de PSA haurien de detectar els càncers perillosos per així tractar-los abans, però no els que creixen lentament ja que el tractament de qualsevol tipus de càncer de pròstata pot comportar efectes secundaris preocupants com la incontinència i la impotència, un preu que és molt alt si el càncer no és agressiu. Malauradament, no hi ha un llinard clar que discrimini entre els homes que tenen càncer i els que no, a part del fet que ni més ni menys que un home de cada cinc amb càncer clínicament significatiu té concentracions normals de PSA. Per altra banda, malgrat el seu nom, el PSA no en té res, d'específic; per exemple, certs tumors prostàtics no cancerosos, algunes infeccions i fins i tot determinats analgèsics de venda sense recepta mèdica poden elevar la concentració d'aquest antigen. Per tots aquests motius, el PSA clarament té serioses limitacions com a prova de cribratge. Tanmateix, milions d'homes de tot el món se sotmeten periòdicament a determinacions d'aquesta prova, per pròpia iniciativa o induïts pels seus metges, cosa que ha generat una artificial epidèmia de càncer de pròstata, d'efectes adversos i de costos sanitaris, però sense cap repercussió en la mortalitat general [29].

Mai no serà fàcil trobar l'equilibri entre la cerca excessiva de la malaltia i el fracàs en la identificació de les persones que poden beneficiar-se de la detecció precoç. Per això, la decisió de dur a terme un determinat cribratge, tant si és a escala poblacional com individual, ha d'estar basada en evidències sòlides que justifiquin plenament tal mesura i cal que els pros i els contres siguin coneguts i acceptats per les persones afectades. Tenint en compte la contínua i progressiva producció de nous marcadors biològics procedents de la recerca bàsica, amb una aplicació potencial en estratègies de detecció precoç, és del tot imprescindible l'articulació dels corresponents estudis de recerca per clarificar aquest camp i així evitar el perjudici innecessari de milions de persones sanes que es pot produir [30].

El paper de la indústria

La gran majoria dels nous tractaments estan desenvolupats a partir de patents comercials que pertanyen a una o diverses empreses. La gran majoria de vegades aquestes mateixes empreses són les responsables de dur a terme els corresponents estudis per aconseguir la seva autorització i potencial inclusió a la cartera de serveis finançats públicament als diferents països. Per tant, aquelles companyies són alhora investigadores i venedores dels seus productes, amb una separació inexistente entre ambdues funcions.

Per dur a terme els corresponents estudis clínics i alhora tenir una major credibilitat, les companyies propietàries dels productes necessiten investigadors que reclutin els pacients pertinents i que després divulguin els seus resultats. Si seran més o menys fiables aquests resultats dependrà de la influència que hagin tingut els *conflictes d'interès*, anomenats així perquè poden entrar en contradicció els interessos dels pacients, els quals els metges estan compromesos deontològicament a respectar, i els interessos de les empreses finançadores de la recerca i sovint, dels investigadors mateixos. Desentranyar aquestes relacions entre la recerca i el negoci no és fàcil, malgrat la progressiva exigència de fer explícits els conflictes d'interès existents en el moment de publicar els estudis. En conseqüència, els estudis independents sense conflictes d'interès segueixen sent imprescindibles per aportar la necessària informació objectiva a la presa de decisions i per facilitar als metges el compliment del seu paper d'«avaluadors imparcials dels productes biomèdics que proposen als seus pacients» [31]. Fins i tot des d'una revista tan clàssica i poc sospitosa de fer plantejaments rupturistes amb l'*statu quo* mèdic com el *New England Journal of Medicine* s'han preguntat legítimament: «està a la venda la medicina acadèmica?» [32].

Hi ha altres mecanismes per distorsionar espúriament els estudis de recerca i els seus resultats, quan són activats per aquella indústria que és poc escrupolosa o per aquells clínics que de manera conscient o inconscient han renunciat als deu-

res ètics envers els seus pacients. Aquells mecanismes van des del frau més descarat fins a unes fórmules més subtils i difícils de detectar, algunes de les quals aniré comentant més endavant [33, 34].

La influència de l'atzar

Molt poques vegades els efectes d'un tractament són realment obvis o notables i generalment romandran incerteses sobre l'eficàcia dels tractaments, nous o vells. Per això, per calibrar de manera fiable els efectes dels tractaments es necessiten estudis imparcials dissenyats a consciència, és a dir, estudis que no només estiguin pensats per reduir els biaixos sinó que també tinguin en compte la possible intervenció de l'atzar. La influència de l'atzar pot arribar a confondre la direcció i magnitud dels resultats quan els efectes terapèutics són petits. Si a més s'intenten avaluar mitjançant estudis amb una grandària reduïda, llavors es farà impossible distingir entre les diferències realment atribuïbles als tractaments i les produïdes per casualitat [35].

Aviat es varen poder comprovar els beneficis de la vitamina B12 per tractar l'anèmia perniciosa, ja que eren indubtables i d'una gran magnitud. Tanmateix, esbrinar quina és la millor freqüència en l'administració d'aquest tractament requereix estudis més precisos, la qual cosa vol dir incloure molts més pacients [36]. En tenim també un exemple propi: des de fa anys se sap que el tamoxifè és un tractament eficaç contra el càncer de mama de les dones que tenen receptors estrogènics positius. Tanmateix, fins fa relativament poc temps no estava clara quina era la durada òptima de la seva administració, si cinc anys o més. Ha estat necessari un gran estudi internacional que ha reclutat més de quinze mil pacients de tot el món —al qual hem pogut aportar més d'un 11 % de les pacients, unes mil set-cents— per demostrar que el tractament durant deu anys redueix a la meitat les probabilitats de morir per càncer de mama [37].

Per tant, necessitem la bona investigació per reduir les incerteses existents, atès que els tractaments poden ser perjudicials i beneficiosos al mateix temps, i en conseqüència, en lloc de veure-ho com a blanc o negre cal raonar en funció de les probabilitats observades. El tamoxifè, ja esmentat, ha demostrat ser eficaç per reduir notablement les probabilitats de morir per càncer de mama, però també incrementa lleugerament les de patir un càncer d'endometri i, mínimament, les de morir per aquesta causa. Considerant-ho tot plegat, però, el seu balanç és clarament favorable quan s'aplica a les pacients adequades.

La recerca ben feta també té com a objectiu posar al seu lloc les anècdotes, és a dir, els casos extraordinaris que de tant en tant es produeixen a la pràctica clínica i a la vida en general, per exemple, curacions inesperades d'una greu malaltia que són fruit de l'atzar o produïdes per mecanismes desconeguts fins ara. Quan

algun d'aquests pacients ha rebut un tractament singular, sigui de tipus convencional o alternatiu, és freqüent que se li atribueixin els mèrits de tal desenllaç. Novament, aquests efectes aparents o inicials s'han de validar i confirmar sempre amb estudis suficients i independents abans d'estendre el tractament a gran escala [38].

La pressió dels afectats

De vegades els mateixos pacients poden ser obstacles per dur a terme la recerca que permetria aclarir els avantatges i inconvenients dels tractaments. Quan s'ha instal·lat un determinat estat d'opinió, no poques vegades induït o manipulat, que un determinat tractament és eficaç es fa difícil defensar la necessitat d'un estudi que compari aquell tractament amb un de convencional o amb un placebo, ja que es presenta la proposta com un intent de denegar l'accés a una teràpia eficaç per raons d'estalvi. En algunes malalties greus, els pacients no han acceptat participar en els estudis corresponents perquè simplement reclamaven que se'ls administrés el tractament potencialment miraculós de forma immediata. En el cas de moltes teràpies complementàries, els seus usuaris estan tan convençuts de la seva eficàcia que difícilment accepten participar en una avaluació independent [38].

És il·lustratiu el que va passar durant una època amb la prescripció d'antibiòtics a les embarassades amb l'esperança que les ajudés a allargar l'embaràs davant una amenaça de part prematur. Les mateixes dones desitjaven rebre els antibiòtics, pensant que no hi havia cap risc en tractar-se de medicaments tan coneguts i que en canvi podien ser beneficiosos. Quan finalment es va realitzar un estudi imparcial d'aquest tractament, no va ser possible detectar cap benefici real, però el seguiment a llarg termini dels nadons va mostrar que aquells que havien estat exposats als antibiòtics tenien més probabilitats de presentar paràlisi cerebral i problemes de la parla, la visió i la marxa que els del grup de comparació. Aquests riscos dels antibiòtics havien passat desapercebuts durant els decennis en què s'havien prescrit a les dones, atès que no hi havia una evidència científica adequada sobre els seus efectes [3].

La no priorització de la recerca

En general es dóna poca importància al procés de generació de les preguntes clíniques de recerca que s'intentaran respondre mitjançant els estudis corresponents. En teoria, haurien de sorgir de les incerteses i limitacions detectades en la mateixa pràctica clínica i ser plantejades per poder resoldre els problemes de salut més peremptoris per als pacients, idealment amb la seva participació directa [39]. Però en molts casos la realitat sol ser una altra: gràcies al seu poder econòmic, la

indústria és una part molt influent en les decisions sobre quins temes s'investigaran, els quals estan determinats per la seva estratègia corporativa. Pel fet que la indústria pot pagar esplèndidament per cada pacient incorporat als seus estudis clínics, els investigadors i les respectives institucions moltes vegades participen en projectes que aborden preguntes d'interès per als promotors en lloc d'intentar resoldre les que realment són importants per als pacients. Aquesta supeditació als interessos comercials necessita ser compensada per l'acció decidida i suficient dels organismes públics de recerca, els quals haurien de finançar adequadament els millors estudis dissenyats per respondre les preguntes clíniques rellevants [39]. Malauradament, aquesta no és la nostra realitat.

Com a conseqüència d'aquesta situació, s'impulsen molts estudis de recerca que tenen una baixa prioritat clínica; una bona part dels nous tractaments, sobretot els farmacològics, ofereixen petites variacions respecte als anteriors; difícilment s'investiga sobre intervencions que no tenen valor comercial, com ara els consells dietètics, l'exercici, la fisioteràpia o l'acompanyament al final de la vida, per posar només alguns exemples diversos. Un altre fenomen relacionat i que ha aparegut darrerament és la creació artificial o promoció de pseudomalalties [40], amb l'objectiu d'ampliar el potencial mercat per alguns productes o per crear-ne de nous. Aquesta estratègia es realitza ampliant les definicions de malalties (per exemple, diabetis, depressió) o rebaixant els criteris per considerar que una alteració o un factor de risc ja justifiquen un tractament. Per tant, cal impulsar també la recerca adient que permeti revisar de manera independent i objectiva les definicions de les malalties.

La recerca redundant o innecessària

Una bona part dels estudis clínics terapèutics són redundants i, per tant, innecessaris, independentment si són bons o dolents [41, 42]. Es tracta de treballs que no aporten pràcticament res de nou en el millor dels casos i que, en el pitjor, creen confusió i distorsions entre els seus destinataris. A part dels flagrants problemes metodològics que poden presentar i que esmentaré tot seguit, una de les principals mancances d'aquests estudis és que es dissenyen sense haver consultat i integrat tota l'evidència prèvia existent sobre el tema, de manera que sovint es repeteixen els errors o les limitacions ja assenyalades per autors anteriors. En altres casos, el nombre de pacients que s'ha reclutat és tan minso que fins i tot abans de començar l'estudi ja es pot aventurar la futilitat dels resultats que s'obtindran, siguin els que siguin [35].

A la figura 2 es reproduïx una classificació recentment emprada [42], a la qual s'han posat noms d'investigadors insígnies, per il·lustrar els tipus de recerca en funció de la seva aplicabilitat i del nou coneixement generat.

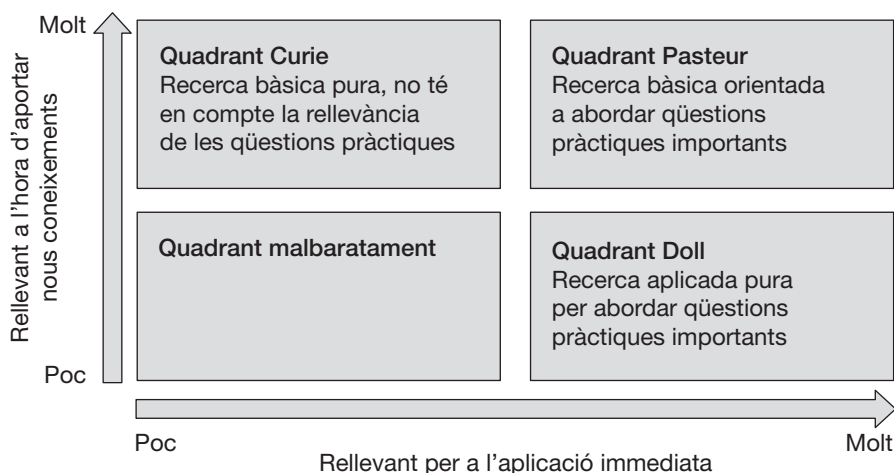


FIGURA 2. Classificació de la recerca en funció de la seva rellevància i de la seva aplicabilitat.

Un exemple clàssic que posa de manifest la gravetat que pot arribar a tenir la recerca innecessària és el de l'ús dels corticoides en l'atenció obstètrica. Cap a principis dels anys vuitanta ja hi havia proves definitives que l'administració d'aquell tractament a les embarassades en risc de part prematur reduïa la freqüència de la síndrome de distrès respiratori i de mort en els nounats. No obstant això, durant la dècada següent es van seguir fent estudis en els quals es comparaven els corticoides amb un placebo o amb l'absència de tractament. Si els resultats dels estudis originals s'haguessin analitzat bé i combinat de manera adequada, no s'haurien iniciat molts dels estudis posteriors, ja que l'evidència científica acumulada hauria demostrat que no calien. Per tant, aquests estudis redundants van retardar un tractament eficaç per a la meitat de les seves participants i a tot el món l'adopció d'un tractament tan efectiu, senzill i barat. Per tant, la recerca innecessària és un malbaratament de temps, esforç, diners i altres recursos, contrària a l'ètica i potencialment perjudicial per als pacients [3].

LES COMPARACIONS, LA CLAU DE VOLTA DELS ESTUDIS TERAPÈUTICS

La necessitat de comparar grups de pacients que reben tractaments diferents està plantejada a la medicina des de fa molt temps. Ja al segle IX, el físic persa Razés va comparar el resultat dels pacients amb meningitis tractats amb una sagnia amb el d'aquells sense sagnia per veure si aquesta realment era útil [3]. Al segle XVIII, James Lind (figura 3) va dur a terme un estudi molt innovador a dalt del vaixell Salisbury en comparar sis remeis que es feien servir llavors per tractar l'escorbut, una malaltia que amenaçava la vida d'un gran nombre de mariners durant els viat-

ges llargs. Va demostrar així que les taronges i les llimones, que ara se sap que contenen vitamina C, eren una cura molt eficaç. Amb aquest estudi, James Lind ha quedat reconegut com el gran referent històric dels estudis clínics controlats [43].

A principis del segle XIX, molts pacients amb pneumònia eren tractats amb una sagnia en diverses etapes de la malaltia. Pierre Louis (figura 4), veritable pioner del que després s'anomenaria el *méthode numérique*, va comparar la mortalitat observada en el grup de pacients sagnat i en el que no rebia aquest tractament, el qual tingué una major curació. El fet d'atrevir-se a comptabilitzar els desenllaços observats va provocar que fos durament atacat pels *patrons* mèdics de l'època. Li digueren: «Quan s'invoca la inflexibilitat de l'aritmètica amb el propòsit d'escapar del domini de la imaginació, es comet un ultratge al sentit comú» [44]. Encara que des de llavors les mentalitats han evolucionat notablement, persisteixen nombroses i arrelades resistències a emprar les comparacions més adients a l'hora d'esbrinar l'eficàcia dels tractaments.

A fi que les comparacions terapèutiques siguin imparcials, cal assegurar que el que es compara sigui similar: l'única diferència sistemàtica entre els grups de pacients haurien de ser els tractaments que reben cadascun dels grups per tal de poder atribuir-los raonablement les possibles diferències observades en els efectes i evitar que siguin determinades pel desigual pronòstic dels individus inclosos en els grups comparats.



FIGURA 3. James Lind (1753).



FIGURA 4. Pierre Louis (1835).

Una de les temptacions habituals és comparar pacients que reben un tractament nou amb aquells pacients aparentment similars que en el passat van rebre altres tractaments per la mateixa malaltia. Aquestes comparacions poden aportar evidència fiable si els efectes del tractament són realment espectaculars; per exemple, quan s'aconsegueix que alguns pacients sobrevisquin a una malaltia que havia estat universalment mortal. No obstant això, quan es preveu que les diferències entre els tractaments seran petites, aquestes comparacions que fan servir controls històrics són potencialment problemàtiques. Encara que els investigadors utilitzin ajustos i anàlisis estadístiques per assegurar que es comparen elements semblants, aquestes anàlisis no podran tenir en compte les característiques rellevants dels pacients assignats als grups de comparació que no s'hagin registrat o que no es coneguin, ni tampoc altres elements que hagin variat al llarg del temps. Com a conseqüència, sempre podem tenir molts dubtes sobre si els grups de comparació són similars o no [44]. Ho podem comprovar si analitzem una malaltia molt greu com el càncer de pulmó avançat: la seva taxa de supervivència va augmentant lleugerament en el transcurs dels anys encara que els pacients hagin rebut exactament els mateixos tractaments. Per tant, el mèrit cal atribuir-lo a un millor pronòstic dels pacients o a altres aspectes de l'atenció clínica que han variat en els períodes comparats [3].

Teòricament l'«efecte període» es podria anul·lar, en el marc d'un estudi observacional, si els controls fossin coetanis i no pas històrics. Aquest disseny, sobretot quan és de caràcter prospectiu, permet un més gran registre i control estadístic posterior de moltes de les variables importants que poden influir en el desenllaç. Tanmateix, el repte continua consistint a saber si els grups de pacients que reben les diferents intervencions són prou semblants abans de començar el tractament per tal que sigui possible una comparació vàlida. Per això, els resultats dels estudis observacionals emprats per dirimir preguntes terapèutiques s'han de rebre sempre amb molta prudència. No fer-ho pot portar a conseqüències molt negatives a gran escala.

Un exemple clar d'aquesta situació és la teràpia hormonal substitutiva (THS). En nombrosos estudis observacionals es van comparar les dones que havien rebut aquest tractament —durant la menopausa i després— amb dones aparentment similars que no l'havien rebut. Aquestes comparacions van suggerir que la THS reduïa el risc de patir una malaltia coronària i un accident cerebrovascular, la qual cosa va portar a estendre aquest tractament per tot el món. Els estudis posteriors, que sí que varen assegurar que els grups de comparació fossin similars abans de començar el tractament, van mostrar que la teràpia hormonal té en realitat un efecte oposat: augmenta els atacs cardíacs i els accidents cerebrovasculars i incrementa el risc de patir un càncer de mama. És a dir, les diferències detectades en els estudis observacionals venien motivades perquè les dones que

van rebre aquell tractament estaven més sanes que les que no el van rebre. En general, els efectes terapèutics que s'obtenen en els estudis observacionals són millors que els dels assajos clínics, atès que aquests últims tenen uns requeriments més exigents [45].

Grups de comparació creats mitjançant assignació aleatòria

La preocupació per aconseguir que les comparacions terapèutiques siguin justes i imparcials va portar l'any 1854 el metge britànic Thomas Graham Balfour a mostrar com es podien crear grups de tractament per assegurar que es comparen elements similars. Balfour desitjava esbrinar si la belladona protegia els nens de l'escarlatina. De manera que per evitar la «imputació de selecció», com ell la va anomenar, va assignar els nens alternativament al grup que reben el fàrmac o al que no el reben [46]. L'ús d'alguna forma no esbiaixada de crear grups de comparació és una característica clau dels estudis imparcials dels tractaments com són els assajos clínics amb distribució aleatòria [44, 45]. Augmenta la probabilitat que els grups de comparació siguin similars, no només pel que fa als factors importants coneguts i mesurats sinó també als factors no mesurats que podrien influir en la recuperació de la malaltia i per als quals és impossible fer ajustos estadístics.

Per tal d'aconseguir una assignació neutral i imparcial als grups que reben diferents tractaments és important que les persones a càrrec del disseny dels estudis garanteixin que ni els investigadors o professionals clínics participants ni els pacients puguin saber o predir quin tractament els correspondrà. Si ho saben, poden estar temptats, conscientment o inconscientment, de modificar el tractament assignat. Per exemple, si un investigador sap que el següent pacient citat per participar en un assaig clínic rebrà un placebo, podria dissuadir-lo de la participació en l'estudi quan es tracti d'un pacient que estigui molt malalt i esperar un pacient que ho estigui menys. D'aquesta manera, tot i que s'hagi creat un sistema d'assignació no esbiaixada als grups de tractament, aquesta només tindrà èxit si les següents assignacions de pacients als grups terapèutics poden ocultar-se amb èxit. En general, l'ocultació de l'assignació (*concealment*) s'assoleix mitjançant sistemes que són menys predictibles que la simple alternança —per exemple, realitzant l'assignació amb nombres aleatoris—, i garantint l'ocultació de la seqüència numèrica. Actualment, es reconeix el requisit de l'ocultació de la seqüència de l'aleatorització com una característica clau dels assajos clínics [45].

En el transcurs del segle xx, quan es varen començar a dur a terme assajos clínics, molts professionals, especialment els qui atenien pacients molt greus, consideraven que la distribució aleatòria dels pacients no era ètica. Argumentaven que ja sabien que els tractaments disponibles no funcionaven prou bé i que en canvi els nous tractaments aportaven almenys alguna esperança. Per tant, deien,

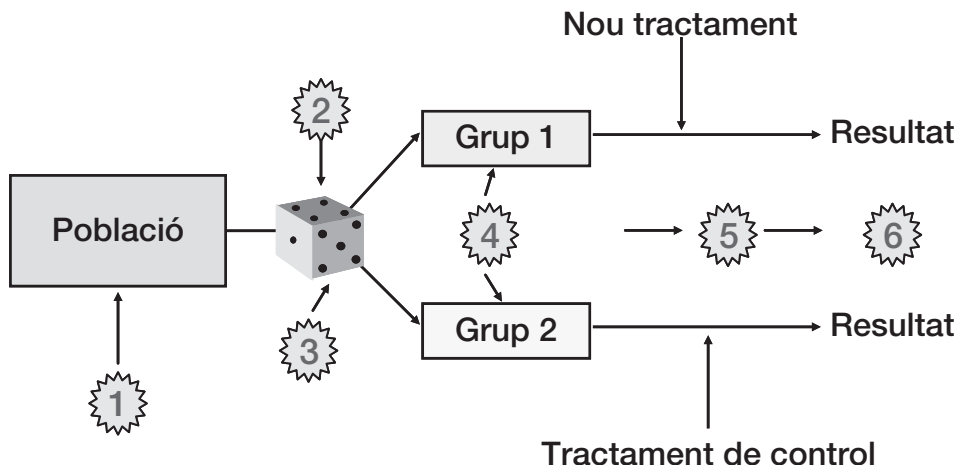


FIGURA 5. Esquema bàsic d'un assaig clínic amb distribució aleatòria.

com pot ser ètic donar a la meitat dels pacients uns tractaments que ja sabem que no són satisfactoris? [3]. Tanmateix, es pot rebatre aquest argument: si es donen aquests tractaments poc satisfactoris implantats a la pràctica és perquè deuen haver demostrat que aporten més beneficis que no pas altres teràpies, o que no fer res, altrament administrar-los als pacients sí que seria poc ètic. A més, el fet de treure conclusions dels estudis basats simplement en l'observació de com es tracten els pacients pot arribar a ser molt fal·laç, ja que hi ha nombrosos estudis que demostren fets com ara que els metges preferentment tracten els pacients amb millor pronòstic, que els pacients més complidors respecte al tractament administrat tenen millor pronòstic, que els pacients que són més partidaris del tractament rebut reporten millors resultats i que els metges més favorables al tractament que apliquen informen de resultats més positius [47]. Per això, cal reclamar a qualsevol tractament que demostrï que és superior al que està més establert, posats ambdós a prova en el marc d'una comparació realment justa, és a dir, d'un assaig clínic. A la figura 5 es presenta el disseny més senzill d'un assaig clínic controlat amb distribució aleatòria.

En conseqüència, els assajos clínics han esdevingut el patró de referència per avaluar i acreditar l'eficàcia dels tractaments i el seu nombre ha crescut de manera exponencial, especialment des que l'any 1948 Bradford Hill va establir les bases de l'assaig clínic modern en comparar l'eficàcia de l'estreptomicina amb el repòs al llit, remei clàssic de l'època per tractar la tuberculosi [48]. Des de llavors, s'ha anat sofisticant aquest disseny per tal d'augmentar la validesa interna dels resultats i minimitzar la possibilitat de biaixos. Hi ha força consens sobre el fet que els requeriments més importants d'un assaig clínic són els següents: distribució aleatò-

ria dels pacients mitjançant un mètode ocult i segur; comprovació de la similitud dels factors pronòstics basals; cegament de pacients i investigadors sempre que sigui possible; mateixes cointervencions a tots els grups; inclusió d'un nombre suficient d'individus per minimitzar els errors aleatoris; suficient seguiment en el temps; anàlisi per intenció de tractar (els pacients s'analitzen segons el grup al qual han estat assignats); avaluació no esbiaixada dels resultats [49].

Limitacions i dificultats dels assajos clínics

L'assaig clínic controlat és l'eina més poderosa que els investigadors tenen per avaluar l'eficàcia dels tractaments, tant si són nous com establerts [50]. Ara bé, no es pot assumir —com sovint es fa— que l'assaig clínic és màgic i que qualsevol estudi amb distribució aleatòria produeix uns resultats que s'aproximen a la veritat. Aquests estudis presenten una sèrie de potencials problemes metodològics i logístics que per la seva importància poden arribar a anorrear completament la rellevància i credibilitat dels assajos clínics.

A banda de patir de manera directa algunes de les amenaces esmentades abans que són comunes per a tota la recerca clínica, la realitat és que una gran part dels assajos clínics, igualment com passa amb els altres tipus d'estudis, són de mala qualitat i, per tant, els seus resultats són qüestionables [35, 39, 51]. Els biaixos, importants i nombrosos, que presenten molts dels assajos clínics que s'han dut a terme queden evidenciats quan es fa una lectura crítica rigorosa dels seus mètodes. Els principals problemes i defectes metodològics que es poden detectar són els següents:

— *Criteris de selecció massa restrictius*. Les condicions controlades de l'experimentació clínica fan que moltes vegades els pacients que són inclosos en un assaig clínic estiguin tan summament seleccionats que acaben per no ser gaire representatius de la població a la qual després es volen aplicar els resultats. Un exemple fent seria que tenen una menor edat o morbiditat que els pacients als quals posteriorment es volen aplicar els tractaments en estudi.

— *Assignació o emmascarament incorrectes*. Tal com ha quedat assenyalat, aquest és el requisit essencial i definitori de l'assaig clínic controlat. Per tant, quan es vulnera aquest principi perquè es fan servir subterfugis o mecanismes no prou segurs i fiables que garanteixin la neutralitat en la distribució dels pacients en els diferents grups, la credibilitat dels resultats queda tocada.

— *Desviacions respecte al protocol inicial*. El protocol de l'assaig clínic, com en altres dissenys, marca els processos i procediments a seguir per posar a prova la hipòtesi corresponent. Si no hi ha la garantia que els investigadors l'han respectat íntegrament, o han comunicat qualsevol possible modificació, la validesa interna se'n ressent.

— *Comparacions no adequades.* Quan un nou tractament es vol sotmetre a prova en un assaig clínic, una de les decisions més decisives és la del comparador, és a dir, quin serà el tractament que actuarà de control o de referent. Ja hem dit que aquest sempre hauria de ser la intervenció establerta que aporta més beneficis als pacients. No obstant aquest fet, moltes vegades es busca la comparació fàcil amb el placebo, amb un tractament obsolet o amb dosis incorrectes del medicament de referència per tal d'assolir resultats més bons. A més d'exagerar l'eficàcia del tractament, una altra de les conseqüències d'aquesta pràctica és que obre la porta a l'abús de les comparacions indirectes dels tractaments, és a dir, com que no s'han fet els estudis pertinents que comparen directament els dos tractaments teòricament més prometedors, s'acaben utilitzant les seves respectives comparacions amb un tercer tractament, amb tot el risc que això comporta de manca d'equiparació.

— *Grandària insuficient.* Problema ja esmentat i que facilita una influència excessiva i no controlada de l'atzar.

— *Interrupció prematura dels estudis.* Moltes vegades, en detectar alguna diferència significativa, s'interrompen els estudis, amb l'argument que cal beneficiar tots els pacients tan bon punt es detecta algun tipus de benefici diferencial en el grup que rep el tractament innovador. No es tracta d'una bona pràctica, ja que aquesta decisió, determinada per l'atzar o pels interessos existents, pot impedir que s'assoleixi la mostra necessària i prèviament calculada. Tampoc no és una bona idea deixar que els investigadors siguin els qui monitorin les seves pròpies dades, sense cap supervisió externa de caràcter neutral, ni que no estiguin prèviament establerts els criteris de possible interrupció, els quals haurien de ser per força conservadors en els assajos que comparin nous tractaments amb pràctiques convencionals ben establertes.

— *Selecció interessada dels resultats.* Un nou tractament hauria de ser avaluat per la seva capacitat de millorar els aspectes importants per als pacients: reducció de la mortalitat, millora de la qualitat de vida, major control dels símptomes, etc. Tanmateix, no poques vegades s'avaluen els tractaments sobre la base de variables intermèdies, com ara la reducció del valor de determinats marcadors biològics, de les dimensions d'imatges radiològiques, etc., que si bé poden estar relacionades amb els resultats finals, no sempre ho estan. La incorporació de variables de resultats indirectes o subrogades ha estat contínua, especialment en els casos en els quals els pacients afectats de malalties greus o els promotors de l'estudi han presionat per disposar de seguida de tractaments prometedors.

— *Abús de les variables compostes.* Una altra pràctica perniciosa la constitueix l'abús de les variables compostes, és a dir, quan es crea artificialment una nova variable que integra el valor de les variables de resultat recollides en l'estudi. El problema rau en el fet que molt sovint es combinen variables realment decisives,

com ara la mortalitat, amb altres que no són tan rellevants, com la incidència d'una malaltia o d'una complicació. El propòsit no és altre que camuflar l'insuficient efecte d'un tractament per millorar el resultat final que realment importa.

— *Poca consideració dels efectes adversos.* Els efectes adversos dels tractaments s'haurien de reportar amb el mateix grau d'exhaustivitat que els resultats d'eficàcia, especialment aquells que són més importants. Malauradament, això no es duu a terme en molts casos, de manera que el balanç terapèutic que en resulta no és equilibrat.

— *Anàlisis interessades de les dades.* L'avaluació dels resultats de l'estudi, tant dels beneficiosos com dels efectes secundaris, s'ha de fer de manera objectiva sense que un tractament obtingui un avantatge artificial respecte al seu competidor. Quan l'assaig ha pogut ser amb doble cegament, és a dir, que ni els investigadors ni els pacients poden identificar quin tractament han rebut, aquella avaluació neutral està garantida. En les ocasions en què això no és possible, per exemple quan es comparen tractaments quirúrgics, cal assegurar que les persones que avaluen els resultats sí que ho facin de manera emmascarada o independent, llevat que les variables siguin indiscutibles, com ara si es tracta de la mortalitat.

L'anàlisi de les dades ofereix múltiples oportunitats per distorsionar el veritable sentit dels resultats. Una temptació freqüent és excloure determinats pacients assignats a algun dels grups, pràctica que es combat reclamant sempre una anàlisi per intenció de tractar, és a dir, analitzant les dades de tots els individus que s'han assignat aleatòriament. Un altre perill és el de forçar l'explotació de les dades fins a assolir un cert grau de significació estadística i realitzar anàlisis de subgrups de pacients fins a identificar-ne un en el qual s'observi un benefici. L'interès per personalitzar la medicina esdevé una temptació addicional per fer anàlisis de subgrups, i es corre el risc d'arribar a conclusions errònies o interessades a causa de l'atzar. Per això és important establir abans de començar l'estudi quines són les anàlisis que es duren a terme. Igualment, una pràctica altament recomanable és establir un triple cegament, és a dir, evitar que les persones que analitzen les dades puguin conèixer la identitat dels tractaments que estan avaluant.

A més de les amenaces metodològiques a les quals ha de fer front la validesa dels assajos clínics, hi ha altres dificultats de tipus logístic que no són petites [52]. Una d'elles és la burocratització innecessària dels procediments administratius relacionats amb aquest tipus d'estudis. Sens dubte, la necessària regulació dels assajos clínics ha estat positiva perquè ha protegit els pacients de tractaments experimentals sense cap garantia. Tanmateix, de vegades totes les barreres i traves administratives que s'han anat introduint impedeixen que es puguin desenvolupar estudis que podrien beneficiar molts pacients. Les disposicions legals són rígides i requereixen superar molts tràmits burocràtics, disposar d'assegurances exhaustives i cares, recollir grans volums de dades, elaborar consenti-

ments informats defensius, etc. Tot plegat fa que dur a terme un assaig clínic esdevingui un procés tortuós, lent i car que desvirtua el seu caràcter d'estudi clínic per posar a prova els tractaments i que per això es deixi, davant la passivitat o inacció dels organismes públics, cada vegada més en mans de les companyies que llancen productes al mercat. Ja ha quedat dit l'efecte que això té pel que fa a la prioritització de les preguntes a respondre i la influència sobre el desenvolupament dels estudis per part dels investigadors.

Com fer front a aquests reptes tan importants que presenta la realització dels assajos clínics? Intentaré respondre aquesta pregunta una mica més endavant, després d'haver introduït el paper de les revisions sistemàtiques.

LES REVISIONS SISTEMÀTIQUES, AL RESCAT

Molts dels problemes dels estudis clínics primaris, com ara dels assajos clínics controlats, poden ser resolts, o si més no controlats, per una bona revisió de la literatura. En efecte, revisar la literatura mèdica que ha intentat respondre una determinada pregunta terapèutica representa anar més enllà d'un sol estudi primari i localitzar tots els treballs adients que hagin abordat la mateixa qüestió. Després, fer-ne la necessària valoració crítica, descartant els treballs amb errors metodològics flagrants i, amb els estudis que quedin, integrar i sintetitzar el coneixement que aporten per tal que als lectors d'aquesta informació els sigui útil i eficient la consulta. D'aquesta manera, l'evidència aportada per un determinat estudi se situa en el context del coneixement existent i, per tant, una revisió feta amb exhaustivitat i rigor conté una perspectiva global i alhora concreta que la fa imprescindible [45].

Des de fa molt temps s'han publicat treballs de revisió sobre una gran varietat de temes, també terapèutics. Tanmateix, avui més que mai hi ha diversos motius addicionals que fan necessari gestionar correctament el coneixement [2, 53]. En primer lloc, actualment afrontem un excés d'informació; s'ha passat en tan sols pocs anys de no disposar d'informació a l'abast a patir una sobreabundància que ens satura i pot ser certament contraproductiu. Umberto Eco fa temps que situà «l'excés d'informació com una de les amenaces que afavoreixen la manca d'informació» en la nostra societat i d'això, la recerca mèdica no n'és cap excepció. Per exemple, ja són vora un milió els assajos clínics controlats que s'han publicat i el futur promet ser imparable en aquest sentit. En segon lloc, disposem actualment d'un nombre inesgotable de fonts d'informació; així, es publiquen anualment prop de trenta mil revistes biomèdiques i més de deu milions de referències només a MEDLINE. En tercer lloc, la qualitat de les diverses fonts d'informació és molt desigual, de manera que el problema a què ens enfrontem no és només l'excés d'informació, sinó que la qualitat de la majoria de les fonts pot ser i és deficient. L'escriptor polonès Stanislaw Lec avisava, també en termes més socials, que «és difícil

establir la veritat quan tot pot ser veritat». Finalment, els continguts de la informació rebuda es queden obsolets ràpidament, atès que de manera contínua es produeix nou coneixement que pot modificar l'anterior radicalment. Per tant, necessitem disposar d'eines com ara les revisions que permetin accedir a la informació adequada i filtrar-la en termes de quantitat, qualitat i actualitat (figura 6).

En el fons, atorgar valor a les revisions és reconèixer que el coneixement es va consolidant de manera acumulativa, mitjançant la contribució dels diferents estudis realitzats sobre un tema. Fa més d'un segle, el president de l'Associació Britànica per al Progrés de la Ciència, Lord Rayleigh, ja deia: «Si, com es pensa de vegades, la ciència consistís només en l'acumulació laboriosa de dades, aviat es paralitzaria, aixafada, per dir-ho així, sota el seu propi pes. [...] Així, doncs, hi ha dos processos que marxen de forma paral·lela: la recepció de material nou i la digestió i assimilació de l'antic. Atès que tots dos són indispensables, podem estalviar-nos tota discussió sobre la seva importància relativa. [...] El treball que mereix el major crèdit, i em temo que no sempre el rep, és aquell en el qual el descobriment i l'explicació van de bracet, en el qual no només es presenten dades noves sinó que s'assenyala la seva relació amb les antigues» [3].



FIGURA 6. «Tot ho hauríem de fer tan senzill com fos possible, però no pas més simple».

La inexistència d'una bona revisió o síntesi de la recerca existent o la ignorància de les que sí que estan disponibles sobre un determinat tema pot comportar problemes de salut importants, ja que es poden seguir emprant tractaments de baixa eficàcia o bé deixar d'utilitzar-ne quan estan prou consolidats. Igualment, pot suposar que es continuen promovent nous estudis que aportaran poc al coneixement acumulat, amb el consegüent perjudici per als participants i per als recursos del sistema de salut [41].

Revisions narratives

Com que els professionals de la salut no disposen del temps, les habilitats o els recursos necessaris per identificar, avaluar i interpretar els estudis que han d'integrar una revisió, solen delegar aquesta funció a tercers actors. Aquest paper l'han assumit clàssicament els experts de torn, que han elaborat i publicat les seves revisions en forma de capítols de llibre, conferències, articles de revisió en revistes biomèdiques, etc. Aquestes revisions s'han anomenat *narratives* perquè no solen explicitar els mètodes que s'han emprat per arribar a les corresponents conclusions i, per tant, són de caire personal, subjectiu i no reproducible.

Els destinataris d'aquestes revisions es troben, doncs, en una situació en què no poden jutjar fins a quin punt les conclusions resultants són un reflex fidedigne i sintètic de la recerca evident o bé si la informació generada està allunyada de la realitat, sigui per incapacitat del revisor d'haver fet bé la seva feina o perquè també ha patit la influència de determinats conflictes d'interès. Hi ha nombrosos exemples d'aquesta contradicció entre l'opinió dels experts i les dades dels estudis de recerca més fiables, i sens dubte un dels més flagrants el va constituir la posició de dormir dels nadons. Durant una bona part del segle xx era habitual la recomanació de col·locar els nadons de bocaterrosa en posar-los a dormir per així evitar que s'empassessin el vòmit en cas que es produís. El sentit comú d'aquest consell va quedar dramàticament desmentit quan diversos estudis rigorosos van trobar una associació clara entre el dormir en decúbit pron i el risc d'una mort sobtada. Les corresponents campanyes de divulgació aconsellant el decúbit supí en posar a dormir els nadons van aconseguir reduir de manera dràstica la incidència de morts sobtades entre aquests infants [3].

Un altre exemple de dissociació entre l'evidència científica disponible i les opinions dels experts és el del tractament trombolític per a l'infart de miocardi. Malgrat que els assajos clínics desenvolupats fins a mitjan anys vuitanta ja permetien afirmar amb gran seguretat que aquell tractament reduïa el risc de morir, els autors dels principals llibres de text i dels articles de revisió publicats en les revistes clíniques més prestigioses de tot el món seguien o bé ignorant la disponibilitat del tractament o bé proposant que es desenvolupessin nous assajos clínics [54].

Van passar encara uns quants anys fins que es varen acabar aquells assajos clínics reclamats, en els quals la meitat dels pacients foren assignats a un grup de control que rebia només un placebo. Finalment, amb ostensible retard, va quedar totalment acceptada la conveniència d'aplicar un tractament que dissolgui els trombes tan aviat com sigui possible als pacients que han patit un infart de miocardi, ja que això els pot salvar la vida.

També hi ha situacions en les quals se segueixen recomanant tractaments molt després que els estudis més rigorosos ja hagin demostrat que eren nocius; per exemple, també dins l'àmbit de la cardiologia, l'ús d'antiarrítmics per controlar les alteracions del ritme cardíac en pacients amb una malaltia coronària. Malgrat que ja l'any 1983 es va avaluar de manera sistemàtica l'evidència provinent dels assajos clínics realitzats, no es varen trobar indicis que aquests medicaments reduïssin la mortalitat. No obstant això, hom els va seguir emprant i al cap dels anys es va poder posar de manifest que cada any només als Estats Units aquells medicaments eren responsables de la mort de més nord-americans que els que havien caigut en combat durant tota la guerra del Vietnam [3]. Més endavant es va saber que, per raons comercials, mai no s'havien publicat els resultats d'alguns estudis que indicaven que els antiarrítmics podien ser letals en aquest tipus de pacients.

Fou molt interessant la comparació que es féu entre les recomanacions per a l'infart agut de miocardi que s'havien publicat en un període de trenta anys en els millors llibres de text i articles de revisió publicats a les revistes biomèdiques i les dades dels assajos que ja estaven disponibles per als autors d'aquelles revisions. Aquesta comparació (figura 7) va mostrar que les recomanacions dels autors sovint eren incorrectes perquè no havien revisat sistemàticament tota l'evidència científica pertinent, la qual cosa sens dubte va influir decisivament en la pràctica clínica de l'època i en les repercussions devastadores d'utilitzar poc i malament l'evidència disponible [54].

Per què són tan necessàries les revisions sistemàtiques?

Per tant, les revisions narratives no poden aportar el coneixement i credibilitat que es necessiten per sintetitzar la literatura mèdica existent. Les revisions han de ser sistemàtiques per:

- fer front al gran volum d'informació derivada dels nombrosos estudis realitzats, que es troben dispersos i sovint són inaccessibles;
- l'eficiència que comporta consultar una sola font que conté la informació degudament garbellada i sintetitzada;
- situar en el context del coneixement previ qualsevol estudi primari;
- identificar tots els estudis publicats sobre un tema específic, independentment del país i de la llengua de publicació;

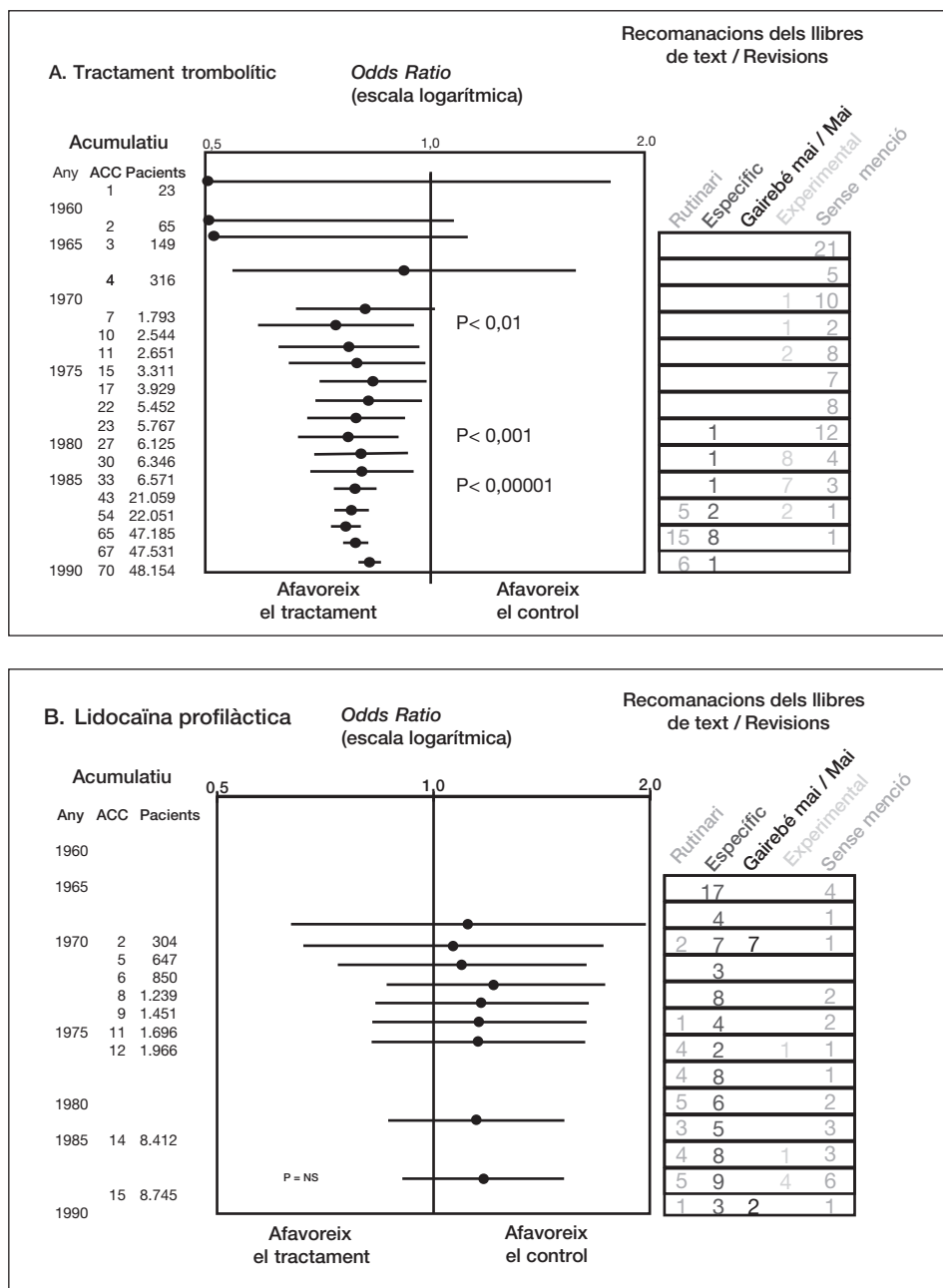


FIGURA 7. Comparació dels resultats de la metanàlisi acumulativa dels assajos clínics controlats (ACC) i les recomanacions d'experts en relació amb dos tractaments de l'infart de miocardi [54].

- la dificultat d'identificar els estudis realitzats i no publicats i accedir-hi;
- la necessitat d'avaluar críticament tots els estudis i discriminar els que tenen prou qualitat per tenir-los en compte dels que estan massa esbiaixats;
- sintetitzar els resultats de la recerca de manera transparent i fiable i així reduir el pes de les opinions;
- la necessitat d'anar actualitzant les revisions elaborades a mesura que apareixen nous estudis de recerca primaris sobre el tema;
- detectar possibles efectes moderats o discrets, amb possible rellevància clínica, quan no hi ha estudis de prou grandària;
- analitzar les causes de la possible manca de consistència entre els resultats d'estudis aparentment similars;
- planificar millor els estudis futurs sobre un tema gràcies a haver identificat les preguntes més rellevants pendents de resposta.

Una revisió sistemàtica té com a objectiu integrar tota l'evidència empírica que compleixi amb uns criteris d'elegibilitat prèviament establerts, amb la finalitat de respondre a una pregunta específica de recerca. Utilitza mètodes sistemàtics i explícits amb l'objectiu de minimitzar els biaixos i aportar així uns resultats més fiables a partir dels quals es puguin extreure conclusions i prendre decisions [45]. Els elements fonamentals d'una revisió sistemàtica són: un conjunt d'objectius clarament establerts, amb criteris d'elegibilitat dels estudis prèviament definits; una metodologia explícita i reproduïble; una cerca sistemàtica que identifiqui tots els estudis que puguin ser elegibles; una valoració explícita de la validesa dels resultats dels estudis inclosos, mitjançant l'avaluació del risc dels diferents biaixos; una presentació sistemàtica i una síntesi de les característiques i resultats dels estudis inclosos. Quan és possible i adient, les dades de les revisions sistemàtiques es combinen en forma de metanàlisi que permet una síntesi quantitativa dels resultats de la revisió, així com la seva presentació gràfica, a banda de permetre investigar la consistència de les dades entre els estudis inclosos i explorar les seves diferències.

La importància i el prestigi creixent que han anat adquirint les revisions sistemàtiques en molt bona part es deu a l'impuls que els ha donat la Col·laboració Cochrane [45]. Es tracta d'una xarxa independent i d'abast mundial de professionals de la salut i també de ciutadans i pacients que tenen com a objectiu principal produir, actualitzar i difondre revisions sistemàtiques de les intervencions clíniques i sanitàries. Les revisions Cochrane, per la seva superior qualitat metodològica i àmplia difusió, han esdevingut referents en tot el món [55]. Des del nostre centre hi contribuïm activament des de fa anys, promovent i coordinant aquesta iniciativa a tots els països de l'àmbit iberoamericà i elaborant nombroses revisions [56, 57]. Per exemple, una de les publicades pel nostre grup fa referència a l'ús del tractament hormonal substitutiu en dones post-menopàusiques, també es-

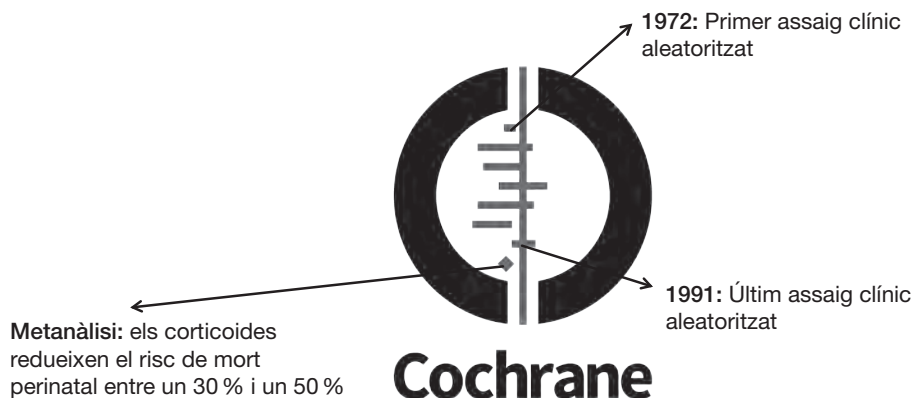


FIGURA 8. Logotip de Cochrane. La metanàlisi il·lustra el benefici de l'administració de corticoides davant l'amenaça de part prematur.

mentat abans [58]. A la figura 8 es pot veure el significat del logotip Cochrane, que precisament recull les dades de la metanàlisi elaborada per sintetitzar l'eficàcia dels corticoides en l'amenaça de part prematur, abans comentada.

Problemes que afronten les revisions sistemàtiques

En els darrers anys, el progressiu reconeixement de les revisions sistemàtiques pot haver fet l'efecte en alguns moments que la majoria dels reptes i problemes relacionats amb la recerca clínica terapèutica ja estaven resolts per aquesta via, o si més no controlats. Si bé és indubtable el benefici de disposar d'una revisió sistemàtica ben elaborada, no tot són flors i violes en aquest camp. Aquest tipus d'estudis encaren també una sèrie de reptes i problemes que no són petits i que convé fer avinents:

— *Recerca primària de mala qualitat.* Tal com ja ha quedat dit, les revisions sistemàtiques ben fetes apleguen tota la informació disponible en forma d'estudis primaris, l'avaluen críticament i en fan una síntesi. És clar que aquest procés és del tot dependent de l'amplitud i la qualitat de la recerca primària. Si no hi ha bons estudis terapèutics primaris, la revisió sistemàtica serà útil per posar de manifest les limitacions existents i per orientar millor els futurs estudis, però no podrà assolir totalment l'objectiu principal d'orientar sobre els pros i els contres dels tractaments analitzats. Per tot allò referit abans en relació amb la qualitat i amb les desviacions de la recerca terapèutica primària, no es tracta d'un fenomen ni molt menys infreqüent: fins al 80 % de les revisions sistemàtiques Cochrane han arribat a unes conclusions molt limitades pel que fa a la immediata aplicabilitat d'aquestes conclusions perquè

els estudis disponibles són insuficients o deficients [59]. Globalment, es podria dir que els esforços posats a fer més revisions són desproporcionats si els comparem amb els esmerçats a millorar la qualitat de l'evidència primària [60-62];

— *Biaixos en la publicació*. Una bona revisió sistemàtica hauria de ser capaç d'identificar gairebé tots els estudis existents sobre el tema en qüestió. Si només accedeix a una part no representativa de l'evidència primària existent, lògicament els resultats sintètics que se'n derivin estaran esbiaixats i a més ho estaran en favor del tractament més innovador, atès que els estudis amb resultats negatius o de no efecte són els que tenen menys probabilitats de publicar-se. Aquest fenomen es coneix amb el nom de «biaix de publicació» i es complementa amb el «biaix de report», consistent a publicar resultats només parcials, habitualment els més favorables, o divulgar els resultats negatius molt més tard que els positius o en revistes de poca difusió [45]. La difusió en excés també constitueix un problema perquè comporta una publicació fragmentada, quan els investigadors distribueixen els resultats d'un únic assaig en diversos articles sense aclarir que no es tracta d'estudis diferents. D'aquesta manera, un únic assaig amb resultats positius pot aparèixer en diferents articles publicats en diverses revistes científiques, i de vegades també en algunes revisions sistemàtiques, induint així una percepció molt favorable al tractament en qüestió [3].

Malauradament, la magnitud dels biaixos de publicació i de report pot arribar a ser grandíssima, en alguns casos fins a la meitat dels assajos clínics realitzats [63]. El nostre grup ha pogut corroborar recentment que aquesta veritable xacra per a la recerca clínica és present entre nosaltres amb les mateixes proporcions escandaloses [64, 65]. La difusió incompleta i tendenciosa dels estudis no només és anticientífica sinó també poc ètica, perquè trenca el contracte implícit amb els participants en l'estudi de recerca, segons el qual la informació que proporcionaran és necessària i serà útil per a altres persones [66]. Aquest problema deriva principalment del fet que alguns investigadors no escriuen o no envien a publicar els resultats dels seus estudis perquè no els troben prou positius o consideren erròniament que no val la pena divulgar estudis amb resultats pessimistes. Així mateix, algunes companyies oculten els estudis que no afavoreixen els seus productes. També les revistes científiques tendeixen a mostrar parcialitat quan rebutgen alguns estudis rebuts perquè consideren que els seus resultats són poc encoratjadors [67].

Per tant, els efectes del biaix de publicació sobre la credibilitat de les revisions sistemàtiques pot ser devastador i per això des de fa temps s'han posat en marxa una sèrie de mecanismes per intentar reduir-ne l'impacte: cerques manuals a totes les revistes, indexades o no a les bases de dades bibliogràfiques, per identificar tots els assajos clínics no recuperables mitjançant les cerques electròniques habituals; contactes amb investigadors, promotors i reguladors de la recerca clínica, demanant-los l'accés als resultats no publicats; promoció de l'obligatorietat de registrar

en bases de dades públiques tots els assajos clínics en marxa, amb assignació d'un identificador que permetrà traçar totes les publicacions que se'n derivin; adopció, per part de les revistes més prestigioses del món, de l'acord de no publicar cap assaig clínic que no hagi estat registrat prèviament i d'exigir un grau de detall exhaustiu sobre els mètodes seguits en cada estudi; impuls d'iniciatives polítiques i legislatives per afavorir l'accés a les dades primàries dels assajos clínics i poder-les re-analitzar. Tanmateix, malgrat alguns avenços notables en la bona direcció, el problema persisteix a tot el món [68].

— *Mètodes de revisió inadequats*. Els estàndards per a una bona revisió sistemàtica haurien de ser els mateixos que per a un assaig clínic individual, és a dir, minimització dels biaixos i reducció dels errors aleatoris [69]. Però el fet que les revisions sistemàtiques s'hagin anat convertint en un referent gairebé ineludible per establir l'eficàcia dels tractaments ha portat més persones i empreses a elaborar-ne a gran escala, la qual cosa crea una veritable inflació de revisions teòricament sistemàtiques fetes a partir d'evidències poc fiables. Per exemple, l'any 2014 es van publicar més de tres mil metanàlisis fetes a la Xina, moltes de les quals estan relacionades amb la genètica, i en canvi als EUA no van arribar ni a mil [61].

Amb un nombre tan elevat de revisions, no és gens estrany que algunes arribin a conclusions contradictòries entre si, sigui perquè els mètodes han estat diferents o deficientes, o per manipulacions interessades de les dades per part dels qui volen emprar el prestigi de les revisions sistemàtiques amb finalitats comercials [69]. Per exemple, de totes les metanàlisis publicades entre 2007 i 2014 que valoraven el risc dels antidepressius en relació amb els suïcidis, només un 31 % de les cent vuitanta-cinc publicades tenien alguna afirmació negativa en les seves conclusions. Quan entre els autors hi havia algun empleat de les respectives indústries que fabricaven els antidepressius, la probabilitat d'acabar amb una conclusió negativa sobre tal associació era vint-i-dues vegades més gran que si no n'hi havia [70].

Per tant, no és gens estrany que moltes de les revisions que es publiquen ara siguin clarament redundants i innecessàries. Un estudi recent ha trobat que en un 67 % dels casos ja existia una metanàlisi publicada sobre el mateix tema, amb una mediana de dues metanàlisis i un màxim de tretze. El 23 % de les metanàlisis subsegüents incloïen autors de les primeres [71].

RECAPITULACIÓ I PROPOSTES

Amb aquesta reflexió he intentat posar de manifest la necessitat de la bona recerca terapèutica per tal d'informar bé les decisions clíniques i sanitàries que es prenen per millorar la salut dels pacients i de la població en general. He repassat els principals problemes i reptes que afrontem en els nostres dies per assolir els

objectius teòrics i ideals d'aquest tipus de recerca, deixant a banda per qüestions de temps i espai tot un seguit de temes també rellevants i no exhaustius, com ara: les diferències entre l'eficàcia (beneficis assolits en condicions ideals d'aplicació d'un tractament) i l'efectivitat (beneficis en condicions habituals) i els determinants d'aquestes diferències; les consideracions de cost-eficàcia o cost-efectivitat (costos per unitat de salut guanyada) o de cost-utilitat (costos per unitat de salut percebuda); l'orientació dels sistemes bibliomètrics i bibliogràfics derivats de la recerca; el paper dels mitjans de comunicació; el finançament públic de la recerca; el rol de les guies de pràctica clínica; la potencial individualització dels tractaments; els determinants del compliment terapèutic; els diversos formats per presentar de manera objectiva i flexible la informació terapèutica als seus destinataris; la incorporació dels valors i preferències dels pacients a la presa de decisions i la seva participació en la prioritització dels estudis a impulsar; els sistemes actuals de regulació i aprovació dels estudis terapèutics... [67].

A continuació voldria delimitar les propostes que al meu entendre poden millorar els aspectes menys satisfactoris de la recerca clínica terapèutica en dos grans blocs, un de caire més ideològic i polític i un altre amb un contingut més tècnic.

1. Promoure els valors ètics en la recerca clínica terapèutica i establir mecanismes a tots els nivells per aplicar-los a la pràctica

En el fons, molts dels problemes i desviacions que pateix la recerca clínica terapèutica són conseqüència i reflex dels valors de la societat en la qual ens ha tocat viure. I a la inversa, fent una recerca clínica de qualitat i que eviti les amenaces esmentades que la llastren pesadament, contribuiríem no només a millorar la salut de les persones sinó també a fer que la nostra societat sigui més sana des d'un punt de vista ètic i moral. N'hem d'estar convençuts, d'aquest paper decisiu que pot i ha de tenir la recerca clínica d'excel·lència i, per tant, impulsar-la amb rigor i tenacitat.

Per fer-ho possible, serà imprescindible que els professionals de la salut donin prioritat a valors ètics com ara l'honestedat, la transparència, el sentit crític i la supeditació a les necessitats dels pacients, en la línia de les millors tradicions de l'humanisme científic, i els incorporin a la pràctica [2, 8]. Els professionals de la salut i els investigadors clínics en particular només podran fer front als grandiosos reptes plantejats en la mesura que col·laborin de manera eficient, impulsant i participant en les necessàries iniciatives de coordinació. Tal com reflexiona Andy Oxman, investigador nord-americà: «El problema, dit de manera senzilla, és una qüestió de filosofia. Estem tan obsessionats amb els conceptes de descobriment i d'originalitat individual que no ens adonem que la recerca científica és essencialment una activitat cooperativa, gràcies a la qual la comunitat assoleix uns objectius molt més grans que els de la suma dels seus membres». Els ciutadans i els pa-

cients, per la seva banda, han d'ajudar a fer-ho possible sent conscients de la rellevància de les qüestions plantejades i pressionant els poders públics i les organitzacions professionals i corporatives perquè implantin les necessàries mesures d'aplicació pràctica.

2. Incorporar les millores conceptuals, metodològiques i logístiques per tal que la informació derivada de la recerca clínica terapèutica sigui més vàlida

Els dos instruments principals de la recerca terapèutica, tal com ha quedat explicat, segueixen sent els assajos clínics controlats i les revisions sistemàtiques de la literatura. Els assajos clínics controlats són el disseny que *a priori* té més credibilitat per formar grups terapèutics de comparació que siguin realment equiparables. Les revisions sistemàtiques permeten avaluar críticament els estudis pertinents per respondre una determinada qüestió i sintetitzar les dades corresponents. Però han anat fent-se evidents les múltiples i diverses amenaces i possibles manipulacions tant dels assajos clínics com de les revisions sistemàtiques, la qual cosa obliga a intentar superar-les amb plantejaments renovats. No podem seguir ignorant que aproximadament la gran majoria dels resultats que es reporten en recerca són falsos o exagerats, incloent-hi els realitzats amb els dissenys teòricament idonis i publicats a les millors revistes biomèdiques [35].

Aconseguir que la recerca terapèutica primària sigui de més qualitat

En les darreres dècades hem anat aprenent les múltiples maneres mitjançant les quals la fiabilitat dels assajos pot ser minada. Però alhora s'han desenvolupat nombrosos i variats mètodes per prevenir molts d'aquells errors i trampes, tant les conscients com les inconscients. Tanmateix, ens queda encara un llarg camí per recórrer i moltes coses per millorar [3]. Esmentaré només de manera breu les propostes i mesures més interessants que al meu entendre s'han anat formulant en els darrers temps [71-77]:

— Garantir la transparència en tots els nivells, amb registres públics d'accessibilitat oberta als investigadors, per exemple, a la plataforma Clinical Trials (www.clinicaltrials.gov). Aquesta plataforma permet consultar no només la fitxa completa de l'estudi sinó també els protocols de recerca, les dades obtingudes i les anàlisis dutes a terme. La iniciativa Alltrials (www.alltrials.net) promou activament aquestes mesures. La iniciativa REWARD (www.rewardalliance.net) té com a objectiu reduir la recerca redundant.

— Argumentar l'interès de qualsevol nova proposta d'assaig clínic, demostrant que s'han consultat les millors revisions sistemàtiques existents així com els possibles estudis en curs i que realment els resultats esperats aportaran valor al coneixement actual.

— Publicar els protocols dels assajos clínics, per fer més difícil les modificacions interessades.

— Donar prioritat als assajos pragmàtics multicèntrics, capaços de mantenir la validesa interna i garantir l'aplicabilitat externa, amb una àmplia inclusió de pacients i amb poques exclusions.

— Promoure la realització d'assajos clínics en el marc de grans bases de dades poblacionals i administratives, incloent-hi la història clínica electrònica, per tal d'incrementar la representativitat i l'aprofitament de la recollida rutinària de dades, incloent-hi el seguiment a mitjà i llarg termini.

— Reduir les càrregues administratives i de seguiment dels estudis, potenciant la revisió centralitzada i a distància i, per tant, disminuint-ne la complexitat i el cost.

— Millorar l'estandardització dels instruments d'avaluació dels resultats clínics en els estudis terapèutics, en la línia de la iniciativa COMET (www.comet-initiative.org).

— Millorar els mètodes estadístics d'anàlisi mitjançant l'estandardització de les definicions i les operacions.

— Impulsar polítiques més àgils que afavoreixin la revisió independent dels manuscrits dels estudis. Millorar els estàndards quan es reporten els resultats de la investigació. Els criteris CONSORT (www.consort-statement.org) i tots els inclosos en la iniciativa EQUATOR (www.equator-network.com) en són un gran referent.

— Establir nous incentius professionals que afavoreixin el report de la recerca feta i les bones pràctiques en general. Impulsar sistemes que permetin valorar la credibilitat dels autors.

— Desenvolupar accions decidides de formació dels professionals de la salut que volen fer recerca terapèutica. Millorar la informació que es facilita als pacients i participants en els assajos, tant abans de l'estudi com després.

— Acceptar que la realitat científica està basada en efectes terapèutics mínims. Millorar la metodologia de validació. Ajustar els efectes observats de manera conservadora. Incentivar la recerca reproducible.

— En general, explotar tot el potencial de les tecnologies de la informació i la comunicació amb vista a millorar la cooperació entre investigadors, l'eficiència i la transparència de la recerca. Estimular iniciatives per compartir dades (*data sharing*). Explorar la potencialitat del *big data* per a l'obtenció i encreuament (*linkage*) de dades directes dels participants a través d'una gran varietat de dispositius, aprofitant el fet que els processos per identificar i encriptar han millorat molt.

— Garantir un finançament suficient per a la recerca terapèutica independent que respongui a les incerteses i prioritats existents.

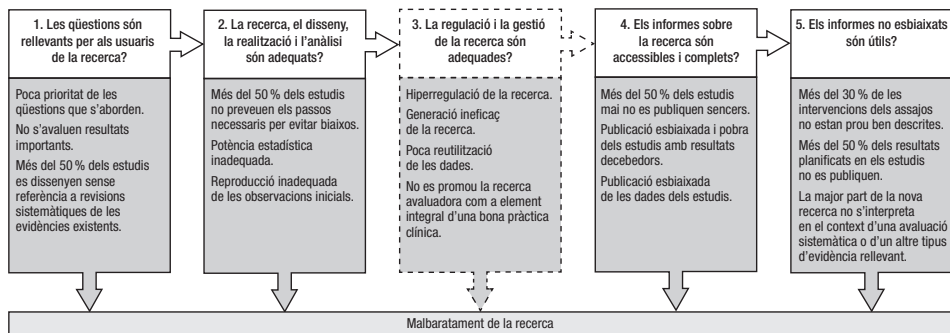


FIGURA 9. Aspectes clau que cal considerar per evitar el malbaratament de la recerca.

— Comprometre els governs, acadèmies, organismes públics, centres assistencials i de recerca, corporacions i associacions professionals, empreses privades, grups cooperatius i editorials a promoure i respectar els principis i la pràctica de la recerca transparent i de qualitat [77]. Ja hi ha estratègies globals en altres països, com la del National Institute for Health Research anglès [78], esquematitzada a la figura 9, que en són un bon exemple.

Nous dissenys i vells dissenys

Des del punt de vista de la metodologia dels estudis terapèutics, s'ha de poder combinar l'estructura bàsica dels assajos clínics amb la potencialitat dels marcadors que la recerca bàsica aporta contínuament. Es tracta de dissenys anomenats *adaptatius*, en els quals els investigadors d'un assaig identifiquen els resultats d'un grup de pacients als quals ja s'ha aplicat un tractament per decidir com es tracten els futurs pacients que siguin inclosos en l'assaig, de manera que no cal que acabi l'estudi per començar a beneficiar els pacients que pateixen aquesta malaltia [79]. D'aquesta manera es redueix un dels inconvenients dels assajos clínics clàssics, consistent en el retard amb què es pot oferir el millor tractament a tots els beneficiaris potencials. No sempre es pot adoptar aquest disseny adaptatiu, però val la pena valorar si existeix alguna característica del pacient, ja sigui demogràfica, fisiològica, històrica, genètica, bioquímica o d'algun altre tipus, per seleccionar pacients per a un estudi en els quals la detecció del possible efecte d'un tractament sigui més probable. I encara més enllà, des de la perspectiva de la recerca experimental, caldrà explorar amb deteniment tota la potencialitat de l'anomenada *medicina de precisió* [80].

I, sens dubte, cal també aprofitar tota la potencialitat dels estudis observacionals sense distribució aleatòria. Per descomptat, aquests estudis són els més indicats per detectar els efectes adversos dels tractaments que apareixen a mitjà i llarg

termini, una vegada els assajos clínics ja s'han tancat. També són els més adients per avaluar els resultats del tractament quan s'incorporen a un determinat àmbit local o territorial.

Tanmateix, també és possible i necessari emprar-los i fer-ho amb rigor quan no es pot o no és prou convenient desenvolupar un assaig clínic, situació per altra banda força freqüent. Els estudis observacionals estarien més indicats quan les intervencions no poden ser assignades aleatòriament, els desenllaços importants són molt poc freqüents, es produeixen a llarg termini o no foren tinguts en compte quan es van realitzar els assajos. Aquests estudis són més fàcils de fer que els assajos clínics, però aporten una informació menys fiable perquè són més vulnerables als biaixos. Ara bé, amb un disseny rigorós i exigent, incorporant tants requisits dels assajos clínics com sigui possible, es poden obtenir uns resultats procedents dels estudis observacionals raonablement fiables, que a més poden ser els únics disponibles [44]. De fet, hi ha molts tractaments basats en estudis observacionals que no han necessitat ser avaluats mitjançant un assaig clínic i proporcionen prou confiança sobre els seus efectes [81]. Només alguns exemples històrics d'aquests tractaments serien: la insulina per a la diabetis; la transfusió de sang per al xoc hemorràgic; l'estreptomina per a la meningitis tuberculosa; la traqueotomia per a l'obstrucció traqueal; la quimioteràpia per al càncer testicular disseminat...

És a dir, les inferències sobre els efectes del tractament són raonablement fiables en les situacions en què és improbable que estiguin massa influenciades pels potencials biaixos. Sobretot inclouen intervencions mecàniques com les quirúrgiques, en què hi ha una ràpida resposta o bé resultats espectaculars de la teràpia administrada. Tot i així, quan es tracta de fer inferències sobre l'eficàcia dels tractaments a partir de la informació proporcionada per estudis observacionals, és recomanable valorar també els criteris causals clàssics [82]: existència de relació temporal (el tractament precedeix l'efecte); força de la relació; plausibilitat biològica; consistència; coherència; relacions dosi-resposta; especificitat dels efectes. Els assajos clínics controlats amb assignació aleatòria continuarien sent el principal instrument per obtenir evidència fiable sobre l'eficàcia dels tractaments quan els efectes són petits o moderats.

Produir millors revisions sistemàtiques

El volum i la complexitat del que sabem excedeix la nostra capacitat individual per aprofitar correctament els seus beneficis d'una manera segura i fiable. El coneixement ens salva alhora que ens aclapara. *Menys és més (less is more)*: transparència i síntesi en lloc de sobrecàrrega d'informació [51]. L'investigador grec John Ioannidis, un dels millors estudiosos del tema, diu que quan en el transcurs

de la història els poderosos volien anorrear el coneixement, destruïen físicament els llocs on es guardaven els textos (per exemple, la biblioteca d'Alexandria, cremada cinc vegades) o perseguïen les persones sàvies (per exemple, Hipàtia). Però que avui es fa de manera més subtil i impersonal mitjançant la producció d'informació equívoca o distorsionant l'evidència més sòlida.

Les revisions sistemàtiques, en la mesura que siguin capaces d'incorporar integrada i actualitzada tota la informació terapèutica primària existent, són i seran la referència idònia per facilitar una síntesi actualitzada del coneixement existent [83]. Les revisions sistemàtiques representen el filtre necessari per discriminar la informació vàlida d'aquella que és fallaç o errònia. Tanmateix, depenen absolutament de la qualitat de la recerca primària, ja que la capacitat per fer front a la magnitud de la informació ocultada, manipulada o distorsionada és limitada. Per tant, cal prevenir les causes d'aquesta situació de la recerca primària, tal com ha quedat detallat, ja que no es pot esperar que les revisions sistemàtiques puguin aplicar *a posteriori* un tractament prou efectiu dels problemes detectats.

Tanmateix, a més de millorar la recerca primària, també hi ha altres reptes propis per a les revisions sistemàtiques, entre d'altres:

- Registrar de manera prospectiva els protocols de revisió en plataformes d'accés obert, com ara PROSPERO (www.crd.york.ac.uk/PROSPERO) per tal de reduir les revisions redundants i evitar les modificacions posteriors. Els protocols han d'establir clarament quines mesures prendran els investigadors per reduir els biaixos i els possibles efectes de l'atzar durant el procés de preparació de les revisions. Entre aquestes mesures s'han d'especificar quines preguntes terapèutiques es plantejarà la revisió; els criteris que han de complir els estudis per ser inclosos en la revisió; la manera com se cercaran els estudis que compleixin els criteris; les mesures que s'implantaran per reduir al mínim els biaixos durant la selecció dels estudis i l'anàlisi de les dades [84, 85].

- Desenvolupar les eines de suport tecnològic necessàries per enllaçar els estudis primaris amb les revisions sistemàtiques i fer més eficient el procés de revisió, com ara les que fan servir Cochrane (www.covidence.org) i Epistemonikos (www.epistemonikos.org).

- Assumir i estandarditzar millor la combinació dels resultats derivats dels assajos clínics amb els dels estudis observacionals, tant pel que fa als efectes adversos i als costos com en relació amb l'eficàcia quan això sigui adient. Els criteris GRADE (www.gradeworkinggroup.org) en són un magnífic referent per guiar la decisió basada en les característiques de l'estudi i no tant en un criteri maniqueista segons el tipus de disseny [82, 86, 87]. De fet, la cerca sistemàtica dels estudis rellevants per a una determinada qüestió és una de les característiques principals de Cochrane, més que no pas l'exclusivitat d'un sol disseny de recerca. Per exemple, ja hi ha centenars de revisions Cochrane que inclouen estudis que no són assajos

clínic: quasi-experimentals (45 %), controlats no aleatoritzats (55 %), amb disseny abans-després (60 %), sèries temporals (52 %), estudis de cohorts (37 %), estudis de casos i controls (26 %).

CONCLUSIONS

La recerca clínica terapèutica és fonamental per poder millorar la salut de les persones mitjançant la generació d'informació útil sobre els seus possibles beneficis i efectes adversos. Tanmateix, els estudis empírics suggereixen que la majoria dels efectes terapèutics que s'han trobat en la recerca mèdica tradicional són falsos positius o s'han exagerat substancialment, de manera que un excessiu nombre d'avenços científics prometedors no acaben complint ni de bon tros les expectatives. Necessitem menys recerca clínica per garantir que la que es faci sigui de la màxima qualitat i justificada amb bones raons. Tornant a la frase inicial d'Einstein, hem de voler seguir sent peixos orgullosos de ser-ne que neden lliures per aigües netes.

AGRAÏMENTS

Als referents professionals que més m'han inspirat per als temes aquí tractats i dels quals he tingut la sort de poder aprendre directament: Dave Sackett († 2015), Iain Chalmers, Andy Oxman, Gordon Guyatt i John Ioannidis. A l'IEC, per haver facilitat la traducció al català dels inspiradors textos de *Testing Treatments* [3], la qual cosa representa un primer pas per comprometre's en aquest tema i que tant de bo tingui continuïtat. Als meus companys de projectes i de feina, en especial als qui m'han ajudat a preparar alguns aspectes d'aquest treball: el Gerard Urrútia, l'Ivan Solà, la M. José Díaz i la Marta Gorgues. Als correctors i personal de suport de l'IEC. A la meua família, pel seu suport permanent.

REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES I ALTRES FONTS

- [1] BONFILL, X. «El posible papel de la epidemiología clínica en el hospital». *Rev. Salud Publ.*, vol. 2 (1991), p. 167-184.
- [2] BONFILL, X. (ed.). *Asistencia sanitaria basada en la evidencia*. Madrid: SANED, 2000.
- [3] EVANS, I.; THORNTON, H.; CHALMERS, I.; GLASZIOU, P. *Testing treatments: Better research for better healthcare*. 2a ed. Londres: Pinter & Martin Ltd., 2011.
- [4] POUND, P.; EBRAHIM, S.; SANDERCOCK, P.; BRACKEN, M. B.; ROBERTS, I. «Reviewing animal trials systematically (RATS) Group. Where is the evidence that animal research benefits humans?». *BMJ*, vol. 328 (2004), p. 514-517.
- [5] PEREL, P.; ROBERTS, I.; SENA, E.; WHEBLE, P.; BRISCOE, C.; SANDERCOCK, P.; MACLEOD, M.; MIGNINI, L. E.; JAYARAM, P.; KHAN, K. S. «Comparison of treatment

- effects between animal experiments and clinical trials: systematic review». *BMJ*, vol. 334 (27 gener 2007), p. 197. DOI 10.1136/bmj.39048.407928.BE. PMID: PMC1781970.
- [6] KELLY, M. *The rhythm of life: Living every day with passion and purpose*. Nova York: Fireside, 2004.
 - [7] EVIDENCE-BASED MEDICINE WORKING GROUP. «Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine». *JAMA*, vol. 268, núm. 17 (1992), p. 2420-2425.
 - [8] BONFILL, X. «Cómo debiera ser el hospital ideal». *Med. Clin. (Barc.)*, vol. 100 (supl. 1) (1993), p. 9-11.
 - [9] BONFILL, X.; OSORIO, D.; SOLÀ, I.; PIJOAN, J. I.; BALASSO, V.; QUINTANA, M. J.; PUIG, T.; BOLIBAR, I.; URRÚTIA, G.; ZAMORA, J.; EMPARANZA, J. I.; GÓMEZ DE LA CÁMARA, A.; FERREIRA-GONZÁLEZ, I. «DianaHealth.com, an on-line database containing appraisals of the clinical value and appropriateness of healthcare interventions: database development and retrospective analysis». *PLOS ONE*, vol. 11, núm. 2 (2016).
 - [10] BALSELLS, M.; GARCÍA-PATTERSON, A.; SOLÀ, I.; ROQUÉ, M.; GICH, I.; CORCOY, R. «Glibenclamide, metformin, and insulin for the treatment of gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis». *BMJ*, vol. 350 (2015), p. h102.
 - [11] *Clinical evidence* [en línea]. Londres: BMJ Publishing Group Limited. <<http://www.clinicalevidence.com>>.
 - [12] WENNBURG, J. E.; BLOWERS, L.; PARKER, R.; GITTELSON, A. M. «Changes in tonsillectomy rates associated with feedback and review». *Pediatrics*, vol. 59 (1977), p. 821-826.
 - [13] MCPHERSON, K.; WENNBURG, J. E.; HOVIND, O. B.; CLIFFORD, P. «Small area variation in the use of common surgical procedures: an international comparison of New England, England and Norway». *N. Engl. J. Med.*, vol. 307 (1982), p. 1310-1314.
 - [14] PEIRÓ, S.; MENEU, R.; BERNAL-DELGADO, E. «Variabilidad, efectividad y desigualdad. Histerectomías y prostatectomías por enfermedad neoplásica en España (2002-2004)». *Rev. Esp. Salud Pública*, vol. 83 (2009), p. 109-121.
 - [15] PEIRÓ, S. «Limitaciones y autolimitaciones de la medicina basada en la evidencia para la práctica clínica y la atención sanitaria». *Med. Clin. (Barc.)*, vol. 118 (supl. 3) (2002), p. 49-56.
 - [16] DAVIES, H.; NUTLEY, S.; SMITH, P. C. «What works? The role of evidence in public sector policy and practice». *Public Money Management*, vol. 19 (1999), p. 3-5.
 - [17] QUINTANA, M. J. *Análisis de la variabilidad y de la adecuación clínica del tratamiento quirúrgico del aneurisma de aorta abdominal*. Tesis doctoral. Barcelona: Universitat Autònoma de Barcelona, 2016.
 - [18] POZA ABAD, M. de la; MAS DALMAU, G.; MORENO BAKEDANO, M.; GONZÁLEZ GONZÁLEZ, A. I.; CANELLAS CRIADO, Y.; HERNÁNDEZ ANADÓN, S.; ROTAECHE DEL CAMPO, R.; TORÁN MONSERRAT, P.; NEGRETE PALMA, A.; MUÑOZ ORTIZ, L.; BORRELL THIÓ, E.; LLOR, C.; LITTLE, P.; ALONSO-COELLO, P.; DELAYED ANTIBIOTIC PRESCRIPTION (DAP) GROUP. «Prescription strategies in acute uncomplicated respiratory infections: a randomized clinical trial». *JAMA Intern. Med.*, vol. 176, núm. 1 (1 gener 2016), p. 21-29. DOI 10.1001/jamainternmed.2015.7088.
 - [19] URRÚTIA, G.; BURTON, A. K.; MORRAL FERNÁNDEZ, A.; BONFILL COSP, X.; ZANOLI, G. «Neuroreflexotherapy for non-specific low-back pain». *Cochrane Database of*

- Systematic Reviews*, vol. 2, art. núm. CD003009 (2004). DOI 10.1002/14651858.CD003009.pub2.
- [20] FINNISS, D. G.; KAPTCHUK, T. J.; MILLER, F.; BENEDETTI, F. «Placebo effects: biological, clinical and ethical advances». *The Lancet*, vol. 375, núm. 9715 (2010), p. 686-695. DOI 10.1016/S0140-6736(09)61706-2.
 - [21] WECHSLER, M. E.; KELLEY, J. M.; BOYD, I. O. E.; DUTILE, S.; MARIGOWDA, G.; KIRSCH, I.; ELLIOT ISRAEL, M. D.; KAPTCHUK, T. J. «Active albuterol or placebo, sham acupuncture, or no intervention in asthma». *N. Engl. J. Med.*, vol. 365, núm. 2 (2011), p. 119-126. DOI 10.1056/NEJMoal103319.
 - [22] MORRAL, A. *Tractament de la fasciïtis plantar crònica mitjançant ones de xoc: Influeix l'aparença externa de l'equip en els resultats clínics? Assaig clínic controlat aleatoritzat*. Tesi doctoral. Barcelona: Universitat Autònoma de Barcelona, desembre 2015.
 - [23] COCHRANE, A. L. *Efectividad y eficiencia*. Barcelona: Centro Cochrane Iberoamericano: Fundación Salud, Innovación y Sociedad, 2000.
 - [24] PRASAD, V.; VANDROSS, A.; TOOMEY, C.; CHEUNG, M.; RHO, J.; QUINN, S.; CHACKO, S. J.; BORKAR, D.; GALL, V.; SELVARAJ, S.; HO, N.; CIFU, A. «A decade of reversal: an analysis of 146 contradicted medical practices». *Mayo Clin. Proc.*, vol. 88, núm. 8 (2013), p. 790-798.
 - [25] SMITH, T. J.; HILLNER, B. E. «Bending the cost curve in cancer care». *N. Engl. J. Med.*, vol. 364 (2011), p. 2060-2065.
 - [26] ROELAND, E.; LOPRINZI, C.; MOYNIHAN, T. J.; SMITH, T. J.; TEMEL, J. «In chemotherapy for lung cancer, sometimes less is more». *J. Natl. Compr. Canc. Netw.*, vol. 11 (2013), p. 232-235.
 - [27] SANZ, J. «Chemotherapy at the end of life: up until when?». *Clin. Transl. Oncol.*, vol. 14 (2012), p. 667-674.
 - [28] SACKETT, D. «The arrogance of preventive medicine». *CMAJ*, vol. 167, núm. 4 (2002), p. 363-364.
 - [29] DJULBEGOVIC, M.; BEYTH, R. J.; NEUBERGER, M. M.; STOFFS, T. L.; VIEWEG, J.; DJULBEGOVIC, B.; DAHM, P. «Screening for prostate cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials». *BMJ*, vol. 341 (14 setembre 2010), p. c4543. DOI 10.1136/bmj.c4543.
 - [30] BONFILL, X. «La mejora de la adecuación en oncología: una perspectiva complementaria para la seguridad clínica». A: *FIDISP. Seguridad clínica en oncología* [en línia], 2015. <<http://fidisp.com/fidisp/index.php/blog/docencia>>.
 - [31] RELMAN, A. S. «Shattuck Lecture —the health care industry: where is it taking us?». *N. Engl. J. Med.*, vol. 325 (1991), p. 854-859.
 - [32] ANGELL, M. «Is academic medicine for sale?». *N. Engl. J. Med.*, vol. 342 (2000), p. 1516-1518.
 - [33] GOLDACRE, B. *Bad pharma: How drug companies mislead doctors and harm patients*. Nova York: Faber and Faber, Inc., 2012.
 - [34] GÖTZSCHE, P. *Deadly medicines and organised crime: How big pharma has corrupted healthcare*. Londres: Radcliffe Publishing, 2013.
 - [35] IOANNIDIS, J. P. A. «Why most published research findings are false». *PLOS Med.*, vol. 2, núm. 8 (2005), p. e124.
 - [36] CHALMERS, I. «Addressing uncertainties about the effects of treatments offered to NHS patients: whose responsibility?». *J. R. Soc. Med.*, vol. 100 (2007), p. 440.

- [37] DAVIES, C.; PAN, H.; GODWIN, J.; GRAY, R.; ARRIAGADA, R.; RAINA, V.; ABRAHAM, M.; MEDEIROS ALENCAR, V. H.; BADRAN, A.; BONFILL, X.; BRADBURY, J.; CLARKE, M.; COLLINS, R.; DAVIS, S. R.; DELMESTRI, A.; FORBES, J. F.; HADDAD, P.; HOU, M.-F.; INBAR, M.; KHALED, H.; KIELANOWSKA, J.; KWAN, W.-H.; MATHEW, B. S.; MITTRA, I.; MÜLLER, B.; NICOLUCCI, A.; PERALTA, O.; PERNAS, F.; PETRUZELKA, L.; PIENKOWSKI, T.; RADHIKA, R.; RAJAN, B.; RUBACH, M. T.; TORT, S.; URRÚTIA, G.; VALENTINI, M.; WANG, Y.; PETO, R.; ADJUVANT TAMOXIFEN: LONGER AGAINST SHORTER (ATLAS) COLLABORATIVE GROUP. «Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial». *The Lancet*, vol. 381, núm. 9869 (2013), p. 805-816. Fe d'errates: *Lancet*, vol. 381, núm. 9869 (2013), p. 804.
- [38] ERNST, E. (ed.). *Healing, hype, or harm?: A critical analysis of complementary or alternative medicine*. Exeter: Societas, 2008, p. vi-vii.
- [39] IOANNIDIS, J. P.; GREENLAND, S.; HLATKY, M. A.; KHOURY, M. J.; MACLEOD, M. R.; MOHER, D.; SCHULZ, K. F.; TIBSHIRANI, R. «Increasing value and reducing waste in research design, conduct, and analysis». *The Lancet*, vol. 383 (2014), p. 166-175.
- [40] MOYNIHAN, R.; DORAN, E.; HENRY, D. «Disease mongering is now part of the global health debate». *PLOS Med.*, vol. 5, núm. 5 (27 maig 2008), p. e106. DOI 10.1371/journal.pmed.0050106.
- [41] CHALMERS, I.; GLASZIOU, P. «Avoidable waste in the production and reporting of research evidence». *The Lancet*, vol. 374 (2009), p. 86-89.
- [42] CHALMERS, I.; BRACKEN, M. B.; DJULBEGOVIC, B.; GARATTINI, S.; GRANT, J.; GÜLMEZOĞLU, A. M.; HOWELLS, D. W.; IOANNIDIS, J. P. A.; OLIVER, S. «How to increase value and reduce waste when research priorities are set». *The Lancet*, vol. 383 (2014), p. 156-165.
- [43] The James Lind Library. <<http://www.jameslindlibrary.org>>.
- [44] BONFILL, X.; PORTA, M. «¿Es necesario un grupo de control?». *Med. Clin. (Barc.)*, vol. 89 (1989), p. 429-435.
- [45] HIGGINS, J. P. T.; GREEN, S. (ed.). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0* [actualitzat març 2011] [en línia]. The Cochrane Collaboration, 2011. <<http://www.cochrane-handbook.org>>.
- [46] CHALMERS, I.; TOTH, B. *19th century controlled trials to test whether belladonna prevents scarlet fever* [en línia]. The James Lind Library, 2009. <<http://www.jameslindlibrary.org>>.
- [47] SACKETT, D. L. «Why did I become a clinician-trialist?» [en línia]. *JLL Bulletin* (2015): *Commentaries on the history of treatment evaluation*. <<http://www.jameslindlibrary.org/articles/why-did-i-become-a-clinician-trialist>>.
- [48] MEDICAL RESEARCH COUNCIL. «Streptomycin treatment of pulmonary tuberculosis: a Medical Research Council investigation». *BMJ*, vol. 2 (1948), p. 769-782.
- [49] MOHER, D.; HOPEWELL, S.; SCHULZ, K. F.; MONTORI, V.; GÖTZSCHE, P. C.; DEVEREAUX, P. J.; ELBOURNE, D.; EGGER, M.; ALTMAN, D. G. «CONSORT 2010 Explanation and Elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials». *BMJ*, vol. 340 (2010), p. c869. DOI 10.1136/bmj.c869.
- [50] «Fifty years of randomised controlled trials». *BMJ*, vol. 317 (1998), p. 0. DOI <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.317.7167.0>.

- [51] ALTMAN, D. G. «The scandal of poor medical research». *BMJ*, vol. 308, núm. 6924 (1994), p. 283-284.
- [52] AL-SHAHI SALMAN, R.; BELLER, E.; KAGAN, J.; HEMMINKI, E.; PHILLIPS, R. S.; SAVULESCU, J.; MACLEOD, M.; WISELY, J.; CHALMERS, I. «Increasing value and reducing waste in biomedical research regulation and management». *The Lancet*, vol. 383 (2014), p. 176-185.
- [53] GISBERT, J. P.; BONFILL, X. «¿Cómo realizar, evaluar y utilizar revisiones sistemáticas y metaanálisis?». *Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 27, núm. 3 (2004), p. 129-149.
- [54] ANTMAN, E. M.; LAU, J.; KUPELNICK, B.; MOSTELLER, F.; CHALMERS, T. C. «A comparison of results of meta-analyses of randomized control trials and recommendations of clinical experts. Treatments for myocardial infarction». *JAMA*, vol. 268 (1992), p. 240-248.
- [55] TRICCO, A. C.; TETZLAFF, J.; PHAM, B.; BREHAUT, J.; MOHER, D. «Non-Cochrane vs. Cochrane reviews were twice as likely to have positive conclusion statements: cross-sectional study». *J. Clin. Epidemiol.*, vol. 62 (2009), p. 380-386.
- [56] BONFILL, X.; ETCHEVERRY, C.; MARTÍ, J.; GLUTTING, J. P.; URRÚTIA, G.; PLADEVALL, M. «El desarrollo de la Colaboración Cochrane española». *Med. Clin. (Barc.)*, vol. 112 (supl. 1) (1999), p. 17-20.
- [57] BONFILL, X. «La Colaboración Cochrane cumple 20 años». *Med. Clin. (Barc.)*, vol. 143, núm. 5 (2014), p. 210-215. DOI 10.1016/j.medcli.2014.02.003.
- [58] BOARDMAN, H. M. P.; HARTLEY, L.; EISINGA, A.; MAIN, C.; ROQUÉ I FÍGULS, M.; BONFILL COSP, X.; GABRIEL SÁNCHEZ, R.; KNIGHT, B. «Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women». *Cochrane Database of Systematic Reviews*, vol. 3, art. núm. CD002229 (2015). DOI 10.1002/14651858.CD002229.pub4.
- [59] CLARKE, L.; CLARKE, M.; CLARKE, T. «How useful are Cochrane Reviews in identifying research needs». *Journal of Health Services Research & Policy*, vol. 12 (2007), p. 101-103.
- [60] *Symposium on the Lancet Series on Research: Increasing value, reducing waste* [en línea]. <<http://www.profbriefings.co.uk/dhlancet2013>>.
- [61] IOANNIDIS, J. P.; CHANG, C. Q.; LAM, T. K.; SCHULLY, S. D.; KHOURY, M. J. «The geometric increase in meta-analyses from China in the genomic era». *PLOS ONE*, vol. 8, núm. 6 (2013), p. e65602. DOI 10.1371/journal.pone.0065602.
- [62] ROBERTS, I. «How systematic reviews cause research waste». *The Lancet*, vol. 386 (2015), p. 1536.
- [63] SCHMUCKER, C.; SCHELL, L. K.; PORTALUPI, S.; OELLER, P.; CABRERA, L.; BASSLER, D.; SCHWARZER, G.; SCHERER, R. W.; ANTES, G.; ELM, E. von; MEERPOHL, J. J.; OPEN CONSORTIUM. «Extent of non-publication in cohorts of studies approved by research ethics committees or included in trial registries». *PLOS ONE*, vol. 9, núm. 12 (2014), p. e114023. DOI 10.1371/journal.pone.0114023.
- [64] BONFILL, X.; BALLESTEROS, M.; GICH, I.; SERRANO, M. A.; GARCÍA LÓPEZ, F.; URRÚTIA, G. «Description of the protocols for randomized controlled trials on cancer drugs conducted in Spain (1999-2003)». *PLOS ONE*, vol. 8, núm. 11 (2013), p. e79684.
- [65] URRÚTIA, G.; BONFILL, X.; BALLESTEROS, M.; DJULBEGOVIC, B. «Publication rate and dissemination of cancer randomised controlled trials». *J. Clin. Epidemiol.* (2016) [acceptat per ser publicat].

- [66] ROBINSON, K. A.; GOODMAN, S. N. «A systematic examination of the citation of prior research in reports of randomized, controlled trials». *Annals of Internal Medicine*, vol. 154 (2011), p. 50-55.
- [67] BONFILL, X. (ed.). *Humanitas: Humanidades Médicas*, vol. 17 (2007): *La participación de los pacientes en los ensayos clínicos: Aspectos éticos* [Barcelona: Ediciones Fundación Medicina y Humanidades Médicas].
- [68] «Health Policy Brief: Transparency in clinical research». *Health Affairs* (14 gener 2016).
- [69] SPIELMANS, G. I.; PARRY, P. I. «From evidence-based medicine to marketing-based medicine: evidence from internal industry documents». *Journal of Bioethical Inquiry*, vol. 7, núm. 1 (2010), p. 13-29.
- [70] EBRAHIM, S.; BANCE, S.; ATHALE, A.; MALACHOWSKI, C.; IOANNIDIS, J. P. «Meta-analyses with industry involvement are massively published and report no caveats for antidepressants». *J. Clin. Epidemiol.*, vol. 70 (2016), p. 155-163. PII S0895-4356(15)00429-1. DOI 10.1016/j.jclinepi.2015.08.021.
- [71] SIONTIS, K. C.; HERNÁNDEZ-BOUSSARD, T.; IOANNIDIS, J. P. «Overlapping meta-analyses on the same topic: survey of published studies». *BMJ*, vol. 347 (2013), p. f4501. DOI 10.1136/bmj.f4501.
- [72] LAUER, M. S.; D'AGOSTINO, R. B. «Sr. The randomized registry trial —the next disruptive technology in clinical research?». *N. Engl. J. Med.*, vol. 369, núm. 17 (2013), p. 1579-1581. DOI 10.1056/NEJMp1310102.
- [73] KACZOROWSKI, J.; CHAMBERS, L. W.; DOLOVICH, L.; PATERSON, J. M.; KARWALAJTYS, T.; GIERMAN, T.; FARRELL, B.; McDONOUGH, B.; THABANE, L.; TU, K.; ZAGORSKI, B.; GOEREE, R.; LEVITT, C. A.; HOGG, W.; LARYEA, S.; CARTER, M. A.; CROSS, D.; SABALDT, R. J. «Improving cardiovascular health at population level: 39 community cluster randomised trial of Cardiovascular Health Awareness Program (CHAP)». *BMJ*, vol. 342 (2011), p. d442. DOI 10.1136/bmj.d442.
- [74] GREEN, A. K.; REEDER-HAYES, K. E.; CORTY, R. W.; BASCH, E.; MILOWSKY, M. I.; DUSETZINA, S. B.; BENNETT, A. V.; WOOD, W. A. «The project data sphere initiative: accelerating cancer research by sharing data». *Oncologist*, vol. 20, núm. 5 (2015), p. 464-e20. DOI 10.1634/theoncologist.2014-0431.
- [75] ANTMAN, E. M.; HARRINGTON, R. A. «Transforming clinical trials in cardiovascular disease: mission critical for health and economic well-being». *JAMA*, vol. 308, núm. 17 (2012), p. 1743-1744. DOI 10.1001/jama.2012.14841.
- [76] FRÖBERT, O.; LAGERQVIST, B.; GUDNASON, T.; THUESEN, L.; SVENSSON, R.; OLIVECRONA, G. K.; JAMES, S. K. «Thrombus aspiration in ST-elevation myocardial infarction in Scandinavia (TASTE trial). A multicenter, prospective, randomized, controlled clinical registry trial based on the Swedish angiography and angioplasty registry (SCAAR) platform. Study design and rationale». *Am. Heart J.*, vol. 160, núm. 6 (deseembre 2010), p. 1042-1048. DOI 10.1016/j.ahj.2010.08.040.
- [77] MOHER, D.; GLASZIOU, P.; CHALMERS, I.; NASSER, M.; BOSSUYT, P. M.; KOREVAAR, D. A.; GRAHAM, I. D.; RAVAUD, P.; BOUTRON, I. «Increasing value and reducing waste in biomedical research: who's listening?». *The Lancet* (25 setembre 2015). PII S0140-6736(15)00307-4. DOI 10.1016/S0140-6736(15)00307-4.
- [78] NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH RESEARCH. *Guidance notes for applicants that ensure all primary research is informed by a review of the existing literature* [en línia].

- <http://www.nets.nihr.ac.uk/__data/assets/pdf_file/0006/77217/Guidance-notes_literature-review.pdf>.
- [79] MEURER, W. J.; LEWIS, R. J.; BERRY, D. A. «Adaptive clinical trials: a partial remedy for the therapeutic misconception?». *JAMA*, vol. 307, núm. 22 (13 juny 2012), p. 2377-2378. DOI 10.1001/jama.2012.4174.
 - [80] MANRAI, A. K.; PATEL, C. J.; GEHLENBORG, N.; TATONETTI, N. P.; IOANNIDIS, J. P.; KOHANE, I. S. «Methods to enhance the reproducibility of precision medicine». *Pac. Symp. Biocomput.*, vol. 21 (2016), p. 180-182.
 - [81] GLASZIOU, P.; CHALMERS, I.; RAWLINS, M.; MCCULLOCH, P. «When are randomised trials unnecessary? Picking signal from noise». *BMJ*, vol. 334, núm. 7589 (2007), p. 349-351.
 - [82] SCHÜNEMANN, H.; HILL, S.; GUYATT, G.; AKL, E. A.; AHMED, F. «The GRADE approach and Bradford Hill's criteria for causation». *J. Epidemiol. Community Health*, vol. 65, núm. 5 (2011), p. 392-395. DOI 10.1136/jech.2010.119933.
 - [83] BONFILL, X. «La medicina basada en la evidencia y la práctica clínica». A: RODÉS, J.; GUARDIA, J. (ed.). *Medicina interna*. Vol. I. 2a ed. Barcelona: Elsevier Masson, 2004, p. 13-16.
 - [84] MOHER, D.; LIBERATI, A.; TETZLAFF, G.; ALTMAN, D. G.; THE PRISMA GROUP. «Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement». *Ann. Intern. Med.* [en línia], vol. 151 (4) (2009), p. 264-269. <<http://www.equator-network.org>>.
 - [85] URRÚTIA, G.; BONFILL, X. «Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis». *Med. Clin. (Barc.)*, vol. 135, núm. 11 (9 octubre 2010), p. 507-511.
 - [86] GUYATT, G. H.; OXMAN, A. D.; KUNZ, R.; WOODCOCK, J.; BROZEK, J.; HELFAND, M.; ALONSO-COELLO, P.; FALCK-YTTER, Y.; JAESCHKE, R.; VIST, G.; AKL, E. A.; POST, P. N.; NORRIS, S.; MEERPOHL, J.; SHUKLA, V. K.; NASSER, M.; SCHÜNEMANN, H. J.; GRADE WORKING GROUP. «GRADE guidelines: 8. Rating the quality of evidence-indirectness». *J. Clin. Epidemiol.*, vol. 64, núm. 12 (2011), p. 1303-1310. DOI 10.1016/j.jclinepi.2011.04.014.
 - [87] SCHÜNEMANN, H. J.; TUGWELL, P.; REEVES, B. C.; AKL, E. A.; SANTOSSO, N.; SPENCER, F. A.; SHEA, B.; WELLS, G.; HELFAND, M. «Non-randomized studies as a source of complementary, sequential or replacement evidence for randomized controlled trials in systematic reviews on the effects of interventions». *Res. Synth. Methods*, vol. 4, núm. 1 (2013), p. 49-62. DOI 10.1002/jrsm.1078. Fe d'errates: *Res. Synth. Methods*, vol. 4, núm. 3 (setembre 2013), p. 287-289.

