

Medicina de la Universidad de Nueva York (NYU) por sus comentarios sobre este artículo.

References:

1. Kaiser Health Tracking Poll: August 2015. Available at: <http://kff.org/health-costs/poll-finding/kaiser-health-tracking-poll-august-2015/> (accessed 14 June 2016)
2. Miller JE. Bioethical accreditation or rating needed to restore trust in pharma. *Nature Medicine* 2013;19:261. doi: [10.1038/nm0313-261](https://doi.org/10.1038/nm0313-261)
3. Miller JE, Korn D & Ross JS. Clinical trial registration, reporting, publication and FDAAA compliance: a cross-sectional analysis and ranking of new drugs approved by the FDA in 2012. *BMJ Open* 2015;5:e009758. doi: [10.1136/bmjopen-2015-009758](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-009758)
4. Turner EH, Matthews AM, Linardatos E *et al.* Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy. *N Engl J Med* 2008;358:252–260. doi: [10.1056/NEJMsa065779](https://doi.org/10.1056/NEJMsa065779)
5. Melander H, Ahlqvist-Rastad J, Meijer G *et al.* Evidence biased medicine—selective reporting from studies sponsored by pharmaceutical industry: review of studies in new drug applications. *The BMJ* 2003;326:1171–1173. doi: [10.1136/bmj.326.7400.1171](https://doi.org/10.1136/bmj.326.7400.1171)
6. Dickersin K & Min YI. NIH clinical trials and publication bias. *Online J Curr Clin Trials* 1993;28:doc50. PMID: [8306005](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8306005/)
7. Six clinical trial patients admitted to critical care. *The Pharmaceutical Journal* 2006;276:307. Available at: <http://www.pharmaceutical-journal.com/six-clinical-trial-patients-admitted-to-critical-care/20016875.article> (accessed 14 June 2016)
8. Miller JE, Korn D & Ross JS. Clinical trial registration, reporting, publication and FDAAA compliance: a cross-sectional analysis and ranking of new drugs approved by the FDA in 2012. *BMJ Open* 2015;5:e009758. doi: [10.1136/bmjopen-2015-009758](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-009758)
9. Miller JE. From bad pharma to good pharma: aligning market forces with good and trustworthy practices through accreditation, certification and rating. *J Law Med Ethics* 2013;41:601–610. doi: [10.1111/jlme.12069](https://doi.org/10.1111/jlme.12069)
10. Khan M, Serafeim G & Yoon A. Corporate sustainability: first evidence on materiality. *The Accounting Review* 9 March 2015. doi: [10.2139/ssrn.2575912](https://doi.org/10.2139/ssrn.2575912)
11. Serafeim G. The type of socially responsible investments that make firms more profitable. *Harvard Business Review* 14 April 2015. Available at: <https://hbr.org/2015/04/the-type-of-socially-responsible-investments-that-make-firms-more-profitable> (accessed 14 June 2016)

Por qué la mayoría de Investigación Clínica no es útil (*Why most clinical research is not useful*)

Ioannidis JPA

PLoS Medicine, 2016; 13(6): e1002049

<http://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1002049>

Traducido por Salud y Fármacos

Resumen

- La investigación visionaria no se puede evaluar fácilmente por su impacto en la práctica, pero la investigación clínica es diferente y debe ser útil. Tiene que tener un impacto positivo en la salud y el tratamiento de la enfermedad, o al menos se debe hacer bajo la perspectiva realista de que esto es lo que va a suceder.
- Se pueden identificar muchas de las características que debe tener la investigación clínica útil, incluyendo las relacionadas con el problema principal, el contexto, el aporte al conocimiento, su pragmatismo, la centralidad del paciente, la relación calidad-precio, la viabilidad y la transparencia.
- Muchos estudios, incluso los publicados en las principales revistas médicas generales, no satisfacen estas características, y muy pocos estudios satisfacen la mayor parte o su totalidad. Por lo tanto, la mayor parte de la investigación clínica no es útil, no por sus hallazgos sino por su diseño.
- Las fuerzas que impulsan la producción y difusión de la investigación clínica inútil son, en buena parte, identificables y modificables.
- Se requiere una reforma. Si modificáramos nuestro enfoque se podría fácilmente producir más investigación clínica útil, con el mismo costo o incluso a un costo mucho más barato.

Los médicos y otros profesionales de la salud que ejercen la práctica clínica están familiarizados con la falta de información útil que se publica en las revistas médicas. El término "investigación clínica" abarca todo tipo de investigación que aborde preguntas sobre el tratamiento, la prevención, el

diagnóstico / detección o el pronóstico de la enfermedad o la promoción y el mantenimiento de la salud. Para responder estas preguntas con frecuencia se utilizan diseños de estudios que incluyen una intervención experimental (ensayos clínicos), pero los estudios observacionales también pueden ofrecer resultados pertinentes. "La investigación clínica útil" es la que puede ocasionar cambios favorables en la toma de decisiones (teniendo en cuenta cambios en los beneficios, daños, costos, y cualquier otro tipo de impacto), ya sea aisladamente o integrada con otros estudios en revisiones sistemáticas, meta-análisis, análisis de decisiones y directrices.

Hay millones de publicaciones de investigación clínica- hasta la fecha se han publicado aproximadamente un millón de artículos sobre ensayos clínicos y decenas de miles de revisiones sistemáticas pero la mayoría no son útiles. Se ha estimado que se derrocha el 85% de los miles de millones que anualmente se gastan en investigación médica (clínica y de otros tipos) [1]. Anteriormente escribí sobre las razones por las que la mayor parte de la investigación más publicada es falsa [2] y cómo aumentar la proporción de información verdadera [3]. Para ser útil, la investigación clínica debe ser cierta, pero esto no es suficiente. Aquí describo las características clave de la investigación clínica útil (Cuadro 1), el estado actual de las cosas y sugiero futuras medidas que podrían mejorarla.

Hacer que la investigación visionaria, básica, sea más productiva es un problema en parte imposible, dada la imprevisibilidad de este tipo de investigación, pero sí parece conceptualmente más fácil mejorar significativamente la investigación clínica y desarrollar herramientas para evaluar su utilidad.

Cuadro 1

Característica	Pregunta
Magnitud del problema	¿Es el problema de salud lo suficientemente importante como para requerir una solución?
Contexto	¿Se ha hecho un análisis exhaustivo y sistemático de la evidencia existente para justificar la necesidad de nuevos estudios?
Aporte de información	¿Es el estudio lo suficientemente grande como para aportar conocimientos suficientes?
Pragmatismo	¿El estudio refleja la vida diaria? Si no es así ¿qué importancia tiene?
Centrado en el paciente	La investigación ¿refleja las prioridades del paciente?
Valor por el dinero	La investigación ¿tiene el valor que cuesta?
Viabilidad	La investigación ¿Puede hacerse?
Transparencia	Los métodos, los datos y los análisis ¿son verificables y libres de sesgo?

Características de la investigación clínicamente útil

El problema a investigar. Es más útil solucionar los problemas que acarrear mayor carga de enfermedad. Sin embargo, el contexto es importante. Solucionar problemas de baja prevalencia pero con graves consecuencias para los pacientes afectados es valioso, y si al estudiar problemas raros surge información relevante para otras situaciones más frecuentes puede aportar resultados útiles para problemas más generalizados (por ejemplo, el descubrimiento de la importancia de la proproteína convertasa de tipo subtilisina-Kexin 9 [PCSK9] en la hipercolesterolemia familiar puede ayudar a desarrollar tratamientos para muchos otros pacientes con enfermedad cardiovascular). Por otra parte, para las epidemias explosivas (por ejemplo, Ébola), uno debe también considerar la carga potencial si la epidemia se sale de control.

Por el contrario, la investigación clínica pierde utilidad real cuando al exagerar la enfermedad (disease mongering) [4] se crea una percepción ficticia de la carga de enfermedad en personas sanas. En tales circunstancias, las personas tratadas, por definición, no pueden beneficiarse, porque no hay una verdadera enfermedad a tratar.

Los datos muestran sólo correlaciones débiles o moderadas entre la cantidad de investigación realizada y la carga de diversas enfermedades [5,6]. Por otra parte, la exageración de la enfermedad afecta a múltiples especialidades médicas [4,7,8].

Contexto y aporte de información. La investigación clínica útil provee información clínicamente relevante [9]: añade a lo que ya sabemos. Esto significa que, en primer lugar, tenemos que ser conscientes de lo que ya sabemos para poder poner en contexto la información nueva [10]. En segundo lugar, los estudios deben ser diseñados para proporcionar cantidades suficientemente grandes de datos para que los pacientes, médicos y decisores puedan estar seguros de la magnitud y características específicas de los beneficios y daños, y estos estudios deben ser evaluados en función de su impacto clínico y su capacidad para cambiar la práctica. Idealmente, los estudios que se inician deben ser clínicamente útiles, independientemente de sus eventuales resultados. Si se espera que los resultados de un estudio sean clínicamente útiles sólo si se obtiene un resultado determinado, puede haber presión para obtener ese resultado o para interpretar los datos como si se hubiera obtenido el resultado deseado.

La mayoría de las nuevas investigaciones no van precedidas o acompañadas de una revisión sistemática [10,11]. Las intervenciones se comparan a menudo con placebos o con el cuidado habitual, a pesar de haber intervenciones cuya eficacia haya sido previamente demostrada. El tamaño de la muestra se

suele calcular para cada ensayo de forma aislada, haciendo caso omiso de otros estudios. La mediana del tamaño de la muestra de los ensayos aleatorios publicados en 2006 y archivados en PubMed fue del 36 por cada rama del estudio [12]. Con frecuencia se utilizan medidas de impacto secundarias, no validadas y carentes de importancia clínica [13] y medidas compuestas que combinan variables con pronóstico clínico muy diferente [14] para que los autores pueden afirmar que los estudios tienen el poder estadístico deseado. Cuando se diseñan los estudios clínicos rara vez se discute el valor de los resultados "negativos".

Pragmatismo. Las inferencias de la investigación deben ser aplicables a las circunstancias de la vida real. Cuando el contexto de los estudios de investigación clínica se desvía de las circunstancias típicas de la vida real, la pregunta que los investigadores críticos deben hacerse es ¿en qué medida estas diferencias invalidan las principales conclusiones del estudio? Un error común es que para que los resultados sean generalizables la población del ensayo debe ser totalmente representativa de la población general de pacientes (en estudios de tratamientos) o de la comunidad (en estudios de prevención). Los estudios clínicos aleatorizados dependen del consentimiento; por lo tanto, ningún ensayo es una muestra aleatoria perfecta de la población general. Sin embargo, los efectos del tratamiento pueden ser similares en los no participantes, y mediante la utilización de estudios con diseño pragmático se pueden captar las circunstancias de la vida real, independientemente de la representatividad de la muestra en estudio.

Hace mucho tiempo que se habla de la importancia del pragmatismo en la investigación clínica [15], pero casi no se utiliza. Según una revisión sistemática de la literatura [16], entre 1996 y 2010 solo se publicaron nueve ensayos pragmáticos financiados por la industria para determinar la efectividad comparativa de medicamentos, y durante el mismo periodo se habían publicado miles de ensayos de eficacia que exploraban la optimización de las circunstancias de las pruebas.

Estudiar el efecto del tratamiento en las condiciones idealizadas de los ensayos clínicos es atractivo, pero persisten las preguntas sobre la generalización de sus resultados a las circunstancias de la vida real. La capacidad de los estudios observacionales (hay miles) de responder a preguntas sobre los efectos causales del tratamiento a menudo se interpretan precariamente [17]. El uso de los datos que se recopilan de forma habitual suele presentarse como más representativo de la vida real, pero a menudo no es cierto. La mayoría de los estudios observacionales más utilizados son de poblaciones especiales (por ejemplo, enfermeras, médicos, o trabajadores) y / o en circunstancias especiales (por

ejemplo, los pacientes tratados en sistemas de atención especializada o cubiertos por un seguro específico o que cumplen con ciertos criterios para ser incluidos en un registro). Con el tiempo, los estudios observacionales a menudo sobreestiman sustancialmente los efectos del tratamiento [18,19].

Centrados en el paciente. La investigación útil se centra en el paciente [20]. Se realiza para beneficiar a los pacientes o para preservar su salud y mejorar su bienestar, no para responder a las necesidades de los médicos, investigadores o patrocinadores. La investigación clínica útil debe estar alineada con las prioridades de los pacientes, con el valor que los pacientes asignan a diferentes problemas y resultados, y con el nivel de aceptabilidad de las intervenciones durante el tiempo prescrito. Las medidas secundarias de resultados que se utilicen en la investigación deben correlacionarse estrechamente con los resultados verdaderamente relevantes para los pacientes y para los pacientes en la clínica.

En este momento hay mucho interés en la investigación centrada en el paciente, como lo demuestra el instituto de investigación de resultados centrados en el paciente (Patient-Centered Outcomes Research Institute PCORI), que fue lanzado en 2012 en Estados Unidos para promover la investigación que responde a las necesidades del paciente [21]. En el Reino Unido y en otros lugares se están realizando actividades similares. Sin embargo, los pacientes rara vez participan en establecer las prioridades de investigación, a pesar de la frecuente falta de correspondencia entre las prioridades de los pacientes y la agenda de investigación. Frecuentemente, los pacientes y los médicos son bombardeados con información que intenta convencerlos de que las medidas secundarias de impacto u otros resultados irrelevantes son importantes, tales atajos o bien acarrear beneficios comerciales o facilitan su rápida publicación y el avance académico.

Relación calidad-precio. Una consideración importante es que la relación calidad-precio sea buena, especialmente en una época en que los recursos son limitados, y esto se puede evaluar utilizando técnicas formales de modelado (valor de la información) [22]. Diferentes estudios pueden requerir niveles muy diferentes de inversión financiera y pueden diferir sustancialmente en lo que de ellos se puede aprender. Sin embargo, los beneficios de la investigación clínica útil son muy superiores al coste de su realización [23].

La mayoría de los métodos para calcular la relación valor-precio siguen siendo construcciones teóricas. La importancia práctica de los métodos para valorar la información, se cuentan en números de un solo dígito [24,25]. La investigación clínica sigue siendo extremadamente cara, a pesar de que un 90% del coste actual de los ensayos podría eliminarse de forma segura [26,27]. Reducir los costos mediante la racionalización de la investigación podría hacer algo más que simplemente permitir que se haga más investigación. Podría ayudar a hacer mejor investigación reduciendo la presión para encontrar atajos, lo que conduce a estudios que carecen de suficiente potencia, precisión y duración, y que no proporcionan resultados para cambiar de forma convincente la práctica.

Viabilidad. Incluso si se cumplen todas las demás características, algunos estudios pueden ser muy difíciles o

prácticamente imposibles de realizar. La viabilidad de la investigación a veces puede ser difícil de predecir por adelantado, y entre los investigadores y financiadores podría haber un optimismo injustificado.

Muchos ensayos clínicos se terminan porque son inútiles. El veinticinco por ciento de los ensayos aprobados por seis comités de ética de investigación entre 2000 y 2003 en Canadá, Alemania y Suiza fueron discontinuados [28], y la tasa de abandono fue del 43% para una cohorte de los ensayos quirúrgicos registrados entre 2008 y 2009 [29]. Los problemas de viabilidad de otros tipos de investigación se conocen con menos precisión pero probablemente aún son más comunes.

Transparencia (Confianza). La utilidad disminuye cuando la investigación no es transparente, cuando los datos del estudio, los protocolos y otros procesos no están disponibles para su verificación o para su uso posterior por otros. La confianza también se erosiona cuando se producen sesgos importantes en el diseño, la realización y divulgación de la investigación.

Sólo el 61% de los ensayos publicados en revistas clínicas en 2010 estaban registrados [30], y las tasas son mucho más bajas para las intervenciones no reguladas [31] (por ejemplo, 21% y 29% de los ensayos publicados en revistas del campo de la psicología o de las ciencias del comportamiento [32] y de terapia física [33], respectivamente). En el 2012, sólo 55/200 (28%) de las revistas que publican ensayos clínicos exigían que los ensayos estuvieran registrados [34]. Se registran muy pocos protocolos completos, los planes de análisis casi nunca se especifican de antemano, y los resultados completos de los estudios rara vez están disponibles [35]. La confianza se ha ido erosionando al descubrirse en los juicios legales que los datos han sido alterados [36] o los análisis posteriores [37] han llegado a conclusiones diferentes (por ejemplo, como en el caso de los inhibidores de la neuraminidasa de la influenza) [38]. Los sesgos en el diseño, análisis, generación de informes, y la interpretación siguen siendo altamente prevalentes [39-41].

Otras Consideraciones

Incertidumbre. Para cada una de las características de la investigación clínica descritas anteriormente puede haber cierto nivel de incertidumbre, a pesar de que es menor que la incertidumbre inherente a la investigación visionaria y a la investigación preclínica. La incertidumbre también evoluciona con el tiempo, especialmente cuando se han invertido muchos años de esfuerzo en la investigación. Las preguntas pueden perder su importancia cuando las circunstancias cambian. La pregunta en uno de mis primeros trabajos, una revisión sistemática sobre el uso de zidovudina en monoterapia [42], era extremadamente relevante cuando comenzamos a trabajar en 1993 y seguía siendo importante cuando el artículo se aceptó a finales de 1994. Sin embargo, para cuando el estudio se publicó a mediados de 1995, la pregunta ya no tenía ningún valor pues habían surgido nuevos regímenes de tratamiento altamente eficaces los avances tecnológicos hicieron que perdiera su utilidad clínica.

Hay otras fuentes de evidencia, además de los ensayos. Los estudios observacionales a menudo añaden confusión en lugar de llenar los déficits de información [18,19]. Los meta-análisis, análisis de decisión, y las guías en realidad no puede solucionar

el problema cuando utilizan estudios en gran parte inútiles y pueden agregar sus propios problemas y sesgos [43-45].

Centrándose en las principales revistas. Algunos médicos prefieren leer sólo la investigación que publican las principales revistas de medicina general (The New England Journal of Medicine, The Lancet, BMJ, JAMA, y PLoS Medicine). Sin embargo, estas publicaciones cubren una pequeña minoría de toda la investigación clínica que se publica. De los 730,447 artículos disponibles el 26 de mayo de 2016 en PubMed que estaban etiquetados como "ensayo clínico" solamente 18,231 fueron publicados en las principales revistas médicas. La mayor parte de los artículos que se utilizan para elaborar guías de diagnóstico clínico y contribuyen a mejorar la práctica clínica se publicaron en otro lugar. Los estudios que se publican en las principales revistas médicas puede que se centren más en abordar problemas importantes, pero dada su visibilidad, también pueden contribuir más a propagar enfermedades inventadas /exageradas

que las revistas con menor visibilidad. Los ensayos clínicos que se publican en las principales revistas médicas tienen tamaños muestrales promedio más grandes (por ejemplo, el tamaño promedio de las muestras de los artículos publicados en The Lancet y BMJ en septiembre de 2007 fue 3.116 y 3.104, respectivamente [46]). Sin embargo, los pequeños estudios clínicos publicados en las principales revistas generales suelen presentar resultados más exagerados, en promedio, que los estudios del mismo tamaño publicados en otra parte [47]. The Lancet exige rutinariamente que los ensayos se ubiquen en el contexto, y cada vez más las revistas más importantes solicitan que se presenten los protocolos completos de los ensayos que publican. El pragmatismo, la centralidad del paciente, las evaluaciones de la relación calidad-precio, la transparencia y la protección de sesgo sigue siendo subóptima para la mayoría de las investigaciones clínicas publicadas en las principales revistas (Cuadro 2).

Cuadro 2

Característica	Estudios publicados en las revistas médicas más prestigiosas	Toda la investigación clínica
Magnitud del problema	Varía mucho	Minoría
Contexto	Depende de la revista (en general poco frecuente)	Poco común
Aporte de información	La mayoría	Rara vez
Pragmatismo	Rara vez	Rara vez
Centrado en el paciente	Raro/poco común	Raro
Valor por el dinero	Desconocido, pocas evaluaciones	Desconocido, pocas evaluaciones
Viabilidad	Casi siempre	Mayoría
Transparencia	Raro/poco frecuente (compartir información**, casi siempre (registro del ensayo clínico), poco común (registro de otros estudios)	Raro/poco frecuente, excepto el registro de ensayos clínicos (solo una minoría)

*Raro: sucede en <1% de los estudios; poco común: 1-20% de los estudios; minoría: 20-50% de los estudios; mayoría: 50-80% de los estudios; muy común/frecuente: en el 80-99% de los ensayos; casi siempre: en >99% de los ensayos. Las referencias de estas evaluaciones se han citado en el texto.

** La situación ha mejorado para los ensayos clínicos

Panorama general

En última instancia, la mayoría de los estudios de investigación clínica no cumplen con las características de utilidad, quizás con la excepción de viabilidad (Cuadro 2). Los estudios que cumplen todas o casi todas las características de utilidad son extremadamente raros, incluso los publicados en las revistas más selectivas.

Mejorando la situación

El problema de la investigación inútil no debe verse como un juego para adjudicar la culpa a un grupo específico (por ejemplo, los investigadores clínicos) sino como una oportunidad para mejorar. Los desafíos y los problemas que hay que resolver involucran no sólo a los investigadores sino también a las instituciones, los mecanismos de financiación, la industria, las revistas, y muchas otros grupos interesados, incluyendo a los pacientes y el público. El esfuerzo conjunto de múltiples partes interesadas puede contribuir a la identificación de soluciones con mayor probabilidad de ser exitosas y ampliamente adoptadas [3].

Expertos en Investigación Clínica y Médicos. La cantidad de gente que se dedica a la investigación clínica es enorme: millones de personas han sido coautores de al menos un artículo biomédico, y la mayoría solo han publicado una vez [48]. A menudo se espera que los estudiantes, residentes y becarios

hagan investigación. Esta exposición puede ser interesante, pero la evaluación de estos individuos se basa en su capacidad para publicar, un criterio que no contribuye a la producción de estudios de gran tamaño, de largo plazo, realizados en equipo, que son los que se necesitan para obtener información sobre la salud, la enfermedad y la atención sanitaria. Dichos investigadores pueden llegar a ser explotados como personal voluntario o mal remunerado [49], y mano de obra poco entrenada y poco comprometida no puede producir investigación de alta calidad. Otros comportamientos perversos en la investigación clínica se originan en las universidades e instituciones que simplemente exigen más publicaciones (por ejemplo, artículos menos publicables) en vez de artículos clínicamente útiles; y el impacto clínico no forma parte de la métrica de publicación que a menudo se utiliza para juzgar el desempeño académico. En lugar de tratar de convertir a todos los médicos en investigadores prolíficos, formar a los médicos para que entiendan los métodos de investigación y la medicina basada en la evidencia también puede ayudar a mejorar la situación al instilar un sano escepticismo y pensamiento crítico.

El Dipolo Industria-Regulador y los socios académicos. La industria y los reguladores son un dipolo estrechamente conectado en la comercialización de medicamentos y otros productos. La industria responde a lo que le exige la regulación,

y las agencias reguladoras actúan cada vez más como guardianes del bien común y facilitadores para la industria. Esto crea tensión y ambigüedad en su misión. La industria debería tener las condiciones para liderar la realización de investigación clínica útil, y los reguladores podrían otorgar recompensas comerciales según la utilidad clínica de los productos de la industria, ayudando así a que las buenas empresas superen a las malas y alineando los intereses de los accionistas con los de los pacientes y el público. Las agencias reguladoras tendrían que asumir un papel más enérgico y garantizar la realización de grandes mega ensayos, clínicamente útiles.

Los mecanismos de financiación existentes incentivan la realización de estudios pequeños, de corta duración, que puedan realizarse y generar resultados publicables rápidamente, mientras que para responder preguntas importantes a veces se pueden requerir estudios a largo plazo, cuyas necesidades financieras exceden los recursos disponibles durante los ciclos de financiación existentes. Las asociaciones con iniciativas de investigación centradas en el paciente [50] y el mundo académico podrían resolver algunos de los desafíos para que se diseñen y ejecuten más ensayos pragmáticos [51]. Se debe reconocer que si varios ensayos requieren fondos públicos, incluso en el caso de los ensayos aleatorios simplificados, el

costo puede ser considerable. La industria todavía podría participar aportando recursos a un fondo común, controlado por una entidad pública, para que investigadores académicos sin conflictos de interés realicen los ensayos. Si uno a dos por ciento de las ventas de medicamentos de mayor éxito se destinara al fondo común [52] habría suficiente financiación.

Programa de financiación para investigación visionaria y estudios preclínicos y clínicos. La investigación para innovar sin pre-especificar los productos –ciencia visionaria o básica– es importante y requiere apoyo público. Sin embargo, se pueden prever los resultados de una gran cantidad de investigación "básica", como la investigación para el desarrollo de nuevas dianas de medicamentos o nuevas pruebas. Esta investigación puede ser financiada por la industria y los que se beneficiarían del descubrimiento de un producto eficaz. Gran parte de financiación pública actual podría transferirse de la investigación preclínica a la investigación clínica útil, sobre todo en los muchos casos en que la falta de protección por patente significa que la industria no tiene motivos comerciales para financiar estudios que podrían, no obstante, ser útiles para mejorar la atención. La reasignación de fondos podría ayudar a mejorar toda la investigación (básica, preclínica y clínica) (Cuadro 3).

Cuadro 3

Tipo de investigación	Resultados pre-especificados	Utilidad	Financiador más importante	Ideal financiador principal
Descubrimiento: investigación visionaria, básica	No (mucha incertidumbre)	Posible, pero de forma totalmente impredecible, quizás décadas más tarde, tasas de fracaso muy altas por cada idea o proyecto explorado	Público	Público
Investigación preclínica aplicada	Sí (hay bastante incertidumbre, pero los objetivos deben estar definidos)	Posible, tasa de fracaso elevada en los proyectos aislados, pero eventualmente la acumulación de resultados debería compensar	Público	Empresarios e industria que se beneficiará de los productos que resulten útiles. El financiamiento existente debería invertirse en investigación clínica.
Investigación clínica	Sí (la incertidumbre es manejable, hay que establecer objetivos específicos)	Sí, los resultados serán útiles tanto si son positivos como negativos	Industria	Público. La industria podría contribuir recursos a un fondo común. Las agencias reguladoras, universidades/centros de investigación deben vigilar la independencia de la investigación y dirigir la agenda de investigación

Revistas. Las revistas pueden influir mucho en establecer los criterios de lo que se considera investigación aceptable. Los grupos externos también podrían evaluar la utilidad clínica de los trabajos publicados en revistas. Por ejemplo, se podría hacer seguimiento utilizando un indicador como el "Factor de utilidad de la revista" utilizando algunas de las características mencionadas anteriormente.

Los pacientes y los grupos de defensa de los pacientes. Los pacientes y los grupos de defensa de los pacientes podrían beneficiarse mucho si aumentase la investigación clínicamente útil. Estos grupos pueden influir positivamente en la utilidad de la investigación cuando son diestros en el proceso científico y

están protegidos de influencias sesgadas. Los medios públicos y comentaristas de noticias relacionadas con la salud [53] también pueden ayudar centrándose en la necesidad de obtener la investigación clínicamente útil y no contentarse con menos.

Conclusión

En general, no sólo la mayoría de los resultados de las investigaciones son falsos, lo que es peor, la mayor parte de los resultados verdaderos no son útiles. Las intervenciones médicas deben y pueden aportar grandes beneficios a los seres humanos. Hacer investigación clínica que no tenga utilidad clínica no tiene sentido. Hace tiempo que se debería haber reformado y mejorado el sistema.

Contribuciones de los autores: El autor ha leído, y confirma que conoce los criterios de autoría del International Committee of Medical Journal Editors.

Referencias

- Macleod MR, Michie S, Roberts I, Dirnagl U, Chalmers I, et al. Biomedical research: increasing value, reducing waste. *Lancet*. 2014;383(9912):101–4. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62329-6. pmid:24411643
- Ioannidis JP. Why most published research findings are false. *PLoS Med*. 2005;2(8):e124. pmid:16060722 doi: 10.1371/journal.pmed.0020124
- Ioannidis JP. How to make more published research true. *PLoS Med*. 2014;11(10):e1001747. doi: 10.1371/journal.pmed.1001747. pmid:25334033
- Moynihan R, Doran E, Henry D. Disease mongering is now part of the global health debate. *PLoS Med*. 2008;5(5):e106. doi: 10.1371/journal.pmed.0050106. pmid:18507498
- Evans JA, Shim JM, Ioannidis JP. Attention to local health burden and the global disparity of health research. *PLoS ONE*. 2014;9(4):e90147. doi: 10.1371/journal.pone.0090147. eCollection 2014. pmid:24691431
- Viergever RF, Terry RF, Karam G. Use of data from registered clinical trials to identify gaps in health research and development. *Bull World Health Organ*. 2013;91(6):416–425C. doi: 10.2471/BLT.12.114454. pmid:24052678
- Moynihan R, Heath I, Henry D. Selling sickness: the pharmaceutical industry and disease mongering. *BMJ* 2002;324(7342):886–91. pmid:11950740 doi: 10.1136/bmj.324.7342.886
- Frances A. Saving normal: an insider's revolt against out-of-control psychiatric diagnosis, DSM-5, big pharma, and the medicalization of ordinary life. HarperCollins, New York, 2013.
- Evangelou E, Siontis KC, Pfeiffer T, Ioannidis JP. Perceived information gain from randomized trials correlates with publication in high-impact factor journals. *J Clin Epidemiol*. 2012; 65(12):1274–81. doi: 10.1016/j.jclinepi.2012.06.009. pmid:22959593
- Clarke M, Chalmers I. Discussion sections in reports of controlled trials published in general medical journals: islands in search of continents? *JAMA*. 1998;280(3):280–2. pmid:9676682 doi: 10.1001/jama.280.3.280
- Clarke M1, Hopewell S, Chalmers I. Reports of clinical trials should begin and end with up-to-date systematic reviews of other relevant evidence: a status report. *J R Soc Med*. 2007;100(4):187–90. pmid:17404342 doi: 10.1258/jrsm.100.4.187
- Hopewell S, Dutton S, Yu LM, Chan AW, Altman DG. The quality of reports of randomised trials in 2000 and 2006: comparative study of articles indexed in PubMed. *BMJ*. 2010;340:c723. doi: 10.1136/bmj.c723. pmid:20332510
- Fleming TR, DeMets DL. Surrogate end points in clinical trials: are we being misled? *Ann Intern Med*. 1996;125(7):605–13. pmid:8815760 doi: 10.7326/0003-4819-125-7-199610010-00011
- Ferreira-González I, Busse JW, Heels-Andell D, Montori VM, Akl EA, et al. Problems with use of composite end points in cardiovascular trials: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ*. 2007;334(7597):786. pmid:17403713 doi: 10.1136/bmj.39136.682083.ae
- Tunis SR, Stryer DB, Clancy CM. Practical clinical trials: increasing the value of clinical research for decision making in clinical and health policy. *JAMA*. 2003;290(12):1624–32. pmid:14506122 doi: 10.1001/jama.290.12.1624
- Buesching DP, Luce BR, Berger ML. The role of private industry in pragmatic comparative effectiveness trials. *J Comp Eff Res*. 2012;1(2):147–56. doi: 10.2217/ce.12.9. pmid:24237375
- Prasad V, Jorgenson J, Ioannidis JP, Cifu A. Observational studies often make clinical practice recommendations: an empirical evaluation of authors' attitudes. *J Clin Epidemiol*. 2013;66(4):361–366.e4. doi: 10.1016/j.jclinepi.2012.11.005. pmid:23384591
- Hemkens LG, Contopoulos-Ioannidis DG, Ioannidis JP. Routinely collected data and comparative effectiveness evidence: promises and limitations. *CMAJ*. 2016 May 17;188(8):E158–64. doi: 10.1503/cmaj.150653.
- Hemkens LG, Contopoulos-Ioannidis DG, Ioannidis JP. Agreement of treatment effects for mortality from routinely collected data and subsequent randomized trials: meta-epidemiological survey. *BMJ*. 2016;352:i493. doi: 10.1136/bmj.i493. pmid:26858277
- Mullins CD, Vandigo J, Zheng Z, Wicks P. Patient-centeredness in the design of clinical trials. *Value Health*. 2014;17(4):471–5. doi: 10.1016/j.jval.2014.02.012. pmid:24969009
- Selby JV, Lipstein SH. PCORI at 3 years—progress, lessons, and plans. *N Engl J Med*. 2014;370(7):592–5. doi: 10.1056/NEJMp1313061. pmid:24521104
- Meltzer DO, Hoomans T, Chung JW, Basu A. Minimal modeling approaches to value of information analysis for health research. *Med Decis Making*. 2011;31(6):E1–E22. doi: 10.1177/0272989X11412975. pmid:21712493
- Detsky AS. Are clinical trials a cost-effective investment? *JAMA* 1989;262(13):1795–1800. pmid:2506366 doi: 10.1001/jama.262.13.1795
- Soares MO, Welton NJ, Harrison DA, Peura P, Shankar-Hari M, et al. An evaluation of the feasibility, cost and value of information of a multicentre randomised controlled trial of intravenous immunoglobulin for sepsis (severe sepsis and septic shock): incorporating a systematic review, meta-analysis and value of information analysis. *Health Technol Assess*. 2012;16(7):1–186. doi: 10.3310/hta16070. pmid:22361003
- Reith C, Landray M, Devereaux PJ, Bosch J, Granger CB, et al. Randomized clinical trials—removing unnecessary obstacles. *N Engl J Med*. 2013;369(11):1061–5. doi: 10.1056/NEJMs1300760. pmid:24024845
- Minelli C, Baio G. Value of information: a tool to improve research prioritization and reduce waste. *PLoS Med*. 2015;12(9):e1001882. doi: 10.1371/journal.pmed.1001882. pmid:26418866
- Eisenstein EL, Collins R, Cracknell BS, Podesta O, Reid ED, et al. Sensible approaches for reducing clinical trial costs. *Clin Trials*. 2008;5(1):75–84. doi: 10.1177/1740774507087551. pmid:18283084
- Kasenda B, von Elm E, You J, Blümle A, Tomonaga Y, et al. Prevalence, characteristics, and publication of discontinued randomized trials. *JAMA*. 2014;311(10):1045–51. doi: 10.1001/jama.2014.1361. pmid:24618966
- Chapman SJ, Shelton B, Mahmood H, Fitzgerald JE, Harrison EM, et al. Discontinuation and non-publication of surgical randomised controlled trials: observational study. *BMJ*. 2014;349:g6870. doi: 10.1136/bmj.g6870. pmid:25491195
- Van de Wetering FT, Scholten RJ, Haring T, Clarke M, Hooft L. Trial registration numbers are underreported in biomedical publications. *PLoS ONE*. 2012;7:e49599. doi: 10.1371
- Dal-Ré R, Bracken MB, Ioannidis JP. Call to improve transparency of trials of non-regulated interventions. *BMJ*. 2015;350:h1323. doi: 10.1136/bmj.h1323. pmid:25820265
- Millette K, Roseman M, Thombs BD. Transparency of outcome reporting and trial registration of randomized controlled trials in top psychosomatic and behavioral health journals: a systematic review. *J Psychosom Res*. 2011;70:205–17. doi: 10.1016/j.jpsychores.2010.09.015. pmid:21334491
- Babu AS, Veluswamy SK, Rao PT, Maiya AG. Clinical trial registration in physical therapy journals: a cross-sectional study. *Phys Ther*. 2014;94:83–90. doi: 10.2522/ptj.20120531. pmid:24009345
- Wager E, Williams P, for the OPEN Project. “Hardly worth the effort”? Medical journals' policies and their editors' and publishers' views on trial registration and publication bias: quantitative and qualitative study. *BMJ* 2013;347:f5248. doi: 10.1136/bmj.f5248. pmid:24014339
- Doshi P, Goodman SN, Ioannidis JP. Raw data from clinical trials: within reach? *Trends Pharmacol Sci*. 2013 Dec;34(12):645–7. doi: 10.1016/j.tips.2013.10.006. pmid:24295825

36. Vedula SS, Bero L, Scherer RW, Dickersin K. Outcome reporting in industry-sponsored trials of gabapentin for off-label use. *N Engl J Med*. 2009;361(20):1963–71. doi: 10.1056/NEJMsa0906126. pmid:19907043
37. Jefferson T, Doshi P. Multisystem failure: the story of anti-influenza drugs. *BMJ*. 2014;348:g2263. doi: 10.1136/bmj.g2263. pmid:24721793
38. Abramson JD, Rosenberg HG, Jewell N, Wright JM. Should people at low risk of cardiovascular disease take a statin? *BMJ*. 2013;347:f6123. Erratum in: *BMJ*. 2014;348:g3329. doi: 10.1136/bmj.f6123. pmid:24149819
39. Ioannidis JP, Greenland S, Hlatky MA, Khoury MJ, Macleod MR, et al. Increasing value and reducing waste in research design, conduct, and analysis. *Lancet*. 2014;383(9912):166–75. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62227-8. pmid:24411645
40. Glasziou P, Altman DG, Bossuyt P, Boutron I, Clarke M, et al. Reducing waste from incomplete or unusable reports of biomedical research. *Lancet*. 2014;383(9913):267–76. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62228-X. pmid:24411647
41. Chan AW, Song F, Vickers A, Jefferson T, Dickersin K, et al. Increasing value and reducing waste: addressing inaccessible research. *Lancet*. 2014;383(9913):257–66. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62296-5. pmid:24411650
42. Ioannidis JP, Cappelleri JC, Lau J, Skolnik PR, Melville B, et al. Early or deferred zidovudine therapy in HIV-infected patients without an AIDS-defining illness. *Ann Intern Med*. 1995;122(11):856–66. pmid:7741372 doi: 10.7326/0003-4819-122-11-199506010-00009
43. Jørgensen AW, Hilden J, Gøtzsche PC. Cochrane reviews compared with industry supported meta-analyses and other meta-analyses of the same drugs: systematic review. *BMJ*. 2006;333(7572):782. pmid:17028106 doi: 10.1136/bmj.38973.444699.0b
44. Bell CM, Urbach DR, Ray JG, Bayoumi A, Rosen AB, Greenberg D, Neumann PJ. Bias in published cost effectiveness studies: systematic review. *BMJ*. 2006;332(7543):699–703. pmid:16495332 doi: 10.1136/bmj.38737.607558.80
45. Lenzer J, Hoffman JR, Furberg CD, Ioannidis JP; Guideline Panel Review Working Group. Ensuring the integrity of clinical practice guidelines: a tool for protecting patients. *BMJ*. 2013;347:f5535. doi: 10.1136/bmj.f5535. pmid:24046286
46. Altman DG. ISIS and the emergence of large, simple trials. *Lancet*. 2015;386(9994):636–7. doi: 10.1016/S0140-6736(15)61450-7. pmid:26334142
47. Siontis KC, Evangelou E, Ioannidis JP. Magnitude of effects in clinical trials published in high-impact general medical journals. *Int J Epidemiol*. 2011;40(5):1280–91. doi: 10.1093/ije/dyr095. pmid:22039194
48. Ioannidis JP, Boyack KW, Klavans R. Estimates of the continuously publishing core in the scientific workforce. *PLoS ONE*. 2014;9(7):e101698. doi: 10.1371/journal.pone.0101698. eCollection 2014. pmid:25007173
49. Emanuel EJ. Reinventing American health care. PublicAffairs, New York, 2014.
50. Fleurence RL, Curtis LH, Califf RM, Platt R, Selby JV, et al. Launching PCORnet, a national patient-centered clinical research network. *J Am Med Assoc*. 2014;21(4):578–82. doi: 10.1136/amiajnl-2014-002747. pmid:24821743
51. Sugarman J, Califf RM. Ethics and regulatory complexities for pragmatic clinical trials. *JAMA*. 2014;311(23):2381–2. doi: 10.1001/jama.2014.4164. pmid:24810723
52. Ioannidis JP. Mega-trials for blockbusters. *JAMA*. 2013;309(3):239–40. doi: 10.1001/jama.2012.168095. pmid:23321760
53. Schwitzer G. A guide to reading health care news stories. *JAMA Intern Med*. 2014;174(7):1183–6. doi: 10.1001/jamainternmed.2014.1359. pmid:24796314

La industria farmacéutica continúa defraudando a los gobiernos federales y estatales

(*Pharmaceutical industry continues to defraud Federal, State Governments*)

Sammy Almashat, M. D., M.P.H.

Health Letter, Abril de 2016

<http://www.citizen.org/Page.aspx?pid=6709>

Traducido por Salud y Fármacos

El marketing de fármacos para usos no probados y a menudo peligrosos. El pago de sobornos a los médicos para que aumenten las prescripciones de medicamentos caros. Ocultar información crítica sobre la seguridad de los medicamentos a la FDA.

Estos son, según revela un informe de Public Citizen publicado en marzo [1], sólo algunos ejemplos de las actividades ilegales que las compañías farmacéuticas han cometido en los últimos 25 años. El informe recopila todos los acuerdos extrajudiciales que la industria farmacéutica se ha visto obligada a firmar con los gobiernos federal y estatales por haber participado en actividades ilegales entre 1991 y hasta el 2015 - y los autores han observado que durante los últimos dos años ha habido una disminución preocupante en el número de acuerdos para evitar los juicios y de multas.

Resultados generales

El informe de Public Citizen es una actualización de dos informes anteriores (de 2010 y 2012) que rastrearon las páginas web del gobierno federal y de los gobiernos estatales para identificar los comunicados de prensa anunciando los acuerdos alcanzados con los fabricantes de medicamentos por comportamiento ilegal [2]. El último informe indica que 92

empresas diferentes han llegado a 373 acuerdos y han pagado casi US\$36.000 millones a los gobiernos federal y estatales entre 1991 y 2015 [3].

Aunque parezca ser una suma grande, no representa nada para una industria en que solo las 11 empresas principales generaron US\$711.000 millones en ganancias durante solo 10 (2003-2012) de esos 25 años [4].

Investigaciones federales y promoción ilegal

La violación más común que ocasionó acuerdos extrajudiciales a nivel federal fue la promoción ilegal, y la causa principal fue la promoción de los medicamentos a los médicos para usos no aprobados.

Por ejemplo, en 2013, Johnson & Johnson llegó a un acuerdo extrajudicial y pagó una multa de \$2.000 millones por la promoción de Risperdal, su antipsicótico, para su uso fuera de indicación en pacientes de edad avanzada con demencia, a pesar de que la empresa supuestamente conocía - según los resultados de sus propios estudios que nunca fueron publicados ni compartidos - que el medicamento puede causar accidentes cerebrovasculares en estos pacientes [5].