

Necesitamos una investigación clínica útil: ¿cómo cambiar para que sea de valor?

We Need a Useful Clinical Research: What Should Change to Make it Valuable?

“Si siempre haces lo que siempre hiciste, siempre obtendrás lo que siempre tienes.”

ALBERT EINSTEIN (1)

INTRODUCCIÓN

Pareciera que los últimos premiados con el Nobel reñegan del sistema que se utiliza para la publicación de artículos en las revistas más prestigiosas, y tampoco están de acuerdo con los criterios académicos con los cuales se valoran a los investigadores. (2)

El 9 de diciembre pasado (2013), Randy Schekman, que recibió el Premio Nobel de Medicina y Fisiología por su descubrimiento conjunto, con James Rothman y Thomas Südhof, de la maquinaria celular que regula el tráfico de las vesículas, escribió en *The Guardian* un artículo, cuyo título reza: “Cómo revistas como *Nature*, *Cell* y *Science* están dañando a la ciencia”. Y dice textualmente: “Estas revistas lujuriosas se suponen que son compendio de calidad, publicando solamente las mejores investigaciones. Pues los paneles de financiamiento y nombramiento a menudo utilizan el lugar de la publicación como un sustituto para la calidad de la ciencia; aparecer en esos títulos a menudo lleva a subsidios y a la cátedra profesoral. Sin embargo, la reputación de las grandes revistas está solo parcialmente garantizada. Mientras publican muchos artículos destacados, no publican solamente artículos destacados. Ni son los únicos editores de investigaciones destacadas.” (3) Schekman y su laboratorio están ahora boicoteando a aquellas revistas que él llama “lujuriosas” y está alentando a otros científicos a hacer lo mismo.

Otro laureado con el Nobel 2013, el publicitado ganador del premio de Física (al lado de Francois Englert), Peter Higgs, por el descubrimiento teórico de un mecanismo que nos ayuda a comprender el origen de la masa, en un artículo, también en *The Guardian*, se describe a sí mismo como “turbado” por su departamento de la Universidad de Edimburgo, porque él publicaba tan poco: “Hoy –dice–, no conseguiría una tarea académica, es tan simple como eso. No pienso que sería considerada lo bastante productivo.” (4)

Quizás los cuestionamientos y las discusiones provocadas por los últimos premiados por el Nobel deberían ampliarse al mundo de los investigadores básicos y

clínicos y aun a los médicos que realizan y consumen las informaciones publicadas en las revistas.

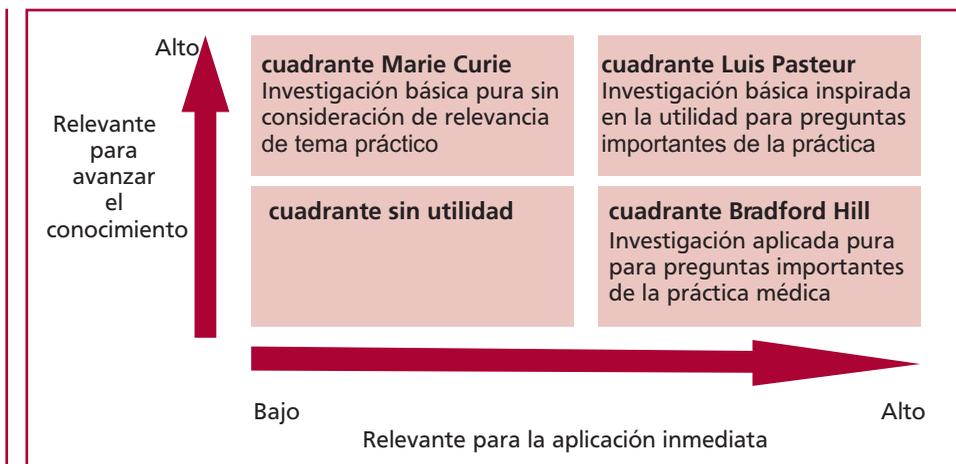
En los últimos tiempos, la inversión global en investigación biomédica continuó aumentando, alcanzando en 2010 los US\$ 240.000 millones (ajustado por la paridad del poder de compra). De esta inmensa inversión, la principal beneficiaria es la investigación básica pura, que se lleva aproximadamente el 60% al 70% de los fondos públicos y benéficos. (5) Sin embargo, los descubrimientos novedosos se han estancado o incluso han disminuido en medicina y específicamente en la disciplina de la cardiología.

En realidad, no necesitamos más investigaciones para que aparezcan en el *currículum vitae*, sino menos investigaciones pero de mejor calidad, con gran participación grupal de médicos asistenciales como investigadores y hechas por las razones correctas para responder a preguntas bien formuladas.

Hace ya 17 años (1997), D. E. Stokes delineó tres categorías de investigación diferentes: la *Investigación Básica Pura* (para avanzar el conocimiento en sí mismo), la *Investigación Aplicada Pura* (para incrementar la inmediata aplicabilidad de los resultados de la investigación en decisiones de la práctica médica y políticas de salud) y la *Investigación Básica Inspirada en la Utilidad* (tanto para avanzar el conocimiento como para, simultáneamente, incrementar la aplicabilidad). Stokes lo representó en un esquema de cuatro cuadrantes, según sea alto o bajo, en el sentido vertical, lo relevante para avanzar el conocimiento o en sentido horizontal, alto o bajo, lo relevante para la aplicación inmediata (Figura 1).

Si bien mantuvimos de Stokes el cuadrante Luis Pasteur que ejemplifica la “investigación básica inspirada en la utilidad”, debido a que la investigación básica que llevó a cabo estaba motivada para crear evidencia relevante para poder disminuir las enfermedades por infecciones, tanto en animales como en el hombre, se modificó, como propone Iain Chalmers, (5) con el nombre de Marie Curie el cuadrante de la “investigación básica pura” por sus estudios de radiación, que posteriormente por serendipia tuvieron importancia médica. Y nosotros decidimos colocar el nombre del Sr. Bradford Hill, entre otros posibles, en el cuadrante de la “investigación aplicada pura”, por el primer

Fig. 1. Clasificación de las diferentes categorías de investigación.



ensayo clínico aleatorizado moderno con un fármaco, la estreptomycin para la tuberculosis pulmonar. Y por último, el cuadrante sin nombre es el cuadrante con baja relevancia tanto para avanzar el conocimiento como para la aplicación inmediata, por lo cual quedó como cuadrante desperdiciado y sin utilidad.

RELACIÓN ENTRE INVERSIÓN EN INVESTIGACIÓN BÁSICA Y APLICADA

Este patrón de financiación que favorece la investigación básica se mantiene inalterable hace un largo tiempo, desde que hace ya casi 40 años dos científicos, Julius Comroe y Robert Dripps, afirmaban y reivindicaban en *Science* que el 62% de todas las comunicaciones juzgadas esenciales para los avances clínicos subsiguientes fueron el resultado de la investigación básica. Sin embargo, los intentos de replicar estos hallazgos por bibliometristas, con rigor y objetividad en sus búsquedas, mostró que no solamente el análisis de Comroe y Dripps era “no repetible, confiable o válido”, sino que solo el 2% al 21% de las investigaciones que apuntalan los avances clínicos se podrían describir como investigaciones básicas. (5)

Si bien todos conocemos algunas investigaciones básicas que llevaron a algunos avances notables en la salud humana, estos fueron a menudo hallazgos por serendipia. Como el que sucedió en la cardiología con el hallazgo, publicado en una revista de infectología, de que el hongo *Penicillium citrinium* producía un nuevo inhibidor de la colesterolénesis, (6) del cual resultaron las conocidas estatinas que utilizamos ampliamente los clínicos para reducir el riesgo incrementado de enfermedad cardiovascular.

Por lo tanto, la evidencia formal del valor de la investigación básica es poco consistente, ya que muchos hallazgos promisorios resultan luego exagerados o directamente falsos. Chalmers afirma: “De más de 25.000 publicaciones en seis revistas de ciencias básicas líderes entre 1979 y 1983, 101 contuvieron demandas ciertas de que los nuevos descubrimientos tenían un

claro potencial clínico, aunque solo 5 resultaron en intervenciones con licencia para el uso clínico hasta el 2003, y solamente uno llevó al desarrollo de una intervención ampliamente utilizada.

En una serie de proyectos que evaluaron la traslación de la investigación del laboratorio al lado de la cama, la investigación clínica aplicada –no la investigación básica– ha demostrado consistentemente que tiene un gran efecto en salud, social y económico. El hallazgo de que la investigación clínica tiene un impacto mayor que la investigación básica preclínica se observó en un período de 10 a 15 años en la investigación en artritis, de más de 15-20 años en investigación cardiovascular y por encima de 20-25 años en la investigación de la salud mental”. (5)

Las promesas de la investigación básica nos llevó a un cuello de botella en los avances en prevención y tratamiento, que amenaza no solo la salud nacional, sino también la economía por el cada vez más creciente gasto en la atención, por lo cual en 2006 el gobierno del Reino Unido decidió que la proporción de los fondos de investigación se debería modificar, para así fomentar una creciente capacidad para la investigación aplicada; desarrollos similares han ocurrido en algunos otros países, por ejemplo, Italia, Suecia y Estados Unidos.

EVALUACIÓN PARA LA FINANCIACIÓN DE LAS PROPUESTAS DE INVESTIGACIÓN

El sistema actual de financiación de la investigación que se basa en la clásica evaluación de una propuesta específica está en quiebra, ya que el tiempo que los científicos necesitan para investigar lo dedican a escribir protocolos para conseguir subsidios y becas, controlar y administrar estos fondos, por lo que van a ser juzgados en sus propias instituciones. Están asomando tímidamente nuevos modelos para la decisión de cuáles investigaciones apoyar. Si bien pareciera que se necesitarían revisiones mayores de los sistemas, que ponen a algunos científicos justificablemente nerviosos, esfuerzos piloto pequeños nos permitirían conocer cómo funcionan antes de adoptarlos.

Si se decide que las instituciones de asignación de fondos no funcionan y por lo tanto se planteara abolirlas, existirían dos soluciones. Compartir fondos igualitarios para todos los investigadores, por lo que cada científico recibiría una parte más pequeña y no se podrían apoyar las grandes investigaciones multicéntricas. O una financiación aleatoria, o sea la lotería de unos pocos afortunados, que no detecta a los científicos meritorios, aunque el actual sistema de adjudicación por pares parece que tampoco lo hace, ya que tanto como uno de cada tres subsidios se adjudican realmente en forma azarosa.

Otra forma sería financiar a los científicos, teniendo en cuenta sus méritos como grupo de investigación, más que considerar los proyectos aislados, dando un tiempo para desarrollos completos de su proyecto (que podría llegar hasta los 5 años) y no auditando sus gastos, sino valorarlos por sus resultados. Claro que los méritos no deberían evaluarse tan simplemente como se hace habitualmente con el número de publicaciones en revistas con revisión de pares o al factor de impacto de la revista, sino evaluando la calidad del artículo individual y teniendo en cuenta el promedio de citaciones de ese artículo –en lugar de la cantidad de artículos–, que también es una medida que captura la calidad más que la cantidad. (7)

Solamente el 0,13% de las adjudicaciones hechas por los Institutos Nacionales de la Salud de los Estados Unidos en 2011 fueron en tres nuevas categorías innovadoras que ponen el foco en financiar a los científicos individuales más que en proyectos detallados con un resultado final específico.

¿QUIÉN DECIDE LO QUE SE INVESTIGA?

Además de que no sabemos si la relación con la investigación básica es la correcta y que en la valoración de la investigación parece más importante la presencia de múltiples comunicaciones (investigaciones reales o no) que la importancia para la medicina de cada investigación específica, también deberíamos preguntarnos: ¿Quién decide lo que se investiga?

A pesar del fuerte apoyo del Estado en los países del primer mundo, los intereses comerciales más que las necesidades reales de la población establecen la agenda de lo que se va a investigar.

Si los que deberían utilizar la información desarrollada por la investigación médica, los pacientes reales, buscaran información para sus dolencias en las publicaciones médicas, expresarían preocupación porque los ensayos clínicos comunicados, en general, tienen poca relevancia en el escenario del mundo real y se quejarían, con razón, de que los investigadores no valoran, a menudo, los efectos de las intervenciones en términos de bienestar funcional, social y emocional.

La evidencia de organizaciones como la James Lind Alliance (donde los pacientes participan en el establecimiento de las prioridades de investigación)

sugiere que los utilizadores finales de la investigación están mucho menos interesados en la investigación con drogas de lo que lo están las instituciones que financian y los investigadores que hacen las investigaciones. (5)

¿Por qué no resulta evidente, a simple vista, esta discordancia entre lo que los investigadores hacen y lo que los potenciales utilizadores de la investigación quieren que hagan? Es obvio que la razón reside en que los que utilizan las evidencias de la investigación muy rara vez están implicados en el escenario de las agendas de investigación, que se deciden, como todos los médicos conocemos, por el interés comercial, académico y político, en ese orden de importancia.

Como resultado, algunas preguntas de investigación que califican como importantes para los pacientes y sus clínicos puede que nunca se les ocurran a los que diseñan las investigaciones.

También existe un problema y un desincentivo por la metodología de investigación clínica que estamos acostumbrados a utilizar, dado que la realización e interpretación de los ensayos clínicos con drogas están más estandarizados, y por lo tanto son más directos y fáciles de realizar que otras terapias en las que no se administran drogas, o tienen intervenciones psicológicas o se analiza la mejor forma de suministrar los servicios y otras de interés para los pacientes y la salud pública.

SESGOS EN EL DISEÑO, EL PROCEDIMIENTO Y EL ANÁLISIS

Muchas veces existe un uso equivocado de los métodos estadísticos, que se ven magnificados por un adiestramiento inadecuado. Ioannidis y colaboradores mencionan que, “por ejemplo, un estudio de las publicaciones del 2001 mostró que los valores de p no correspondían a los datos en las pruebas estadísticas en el 38% de los artículos publicados en *Nature* y en el 25% en el *British Medical Journal*. Los conflictos de interés prevalentes también pueden afectar el diseño, el análisis y la interpretación de los resultados. Los problemas en el diseño del estudio van más allá del análisis estadístico y están demostrados por la pobre reproducibilidad de la investigación. Los investigadores de Bayer no pudieron replicar 43 de los 67 hallazgos oncológicos y cardiovasculares comunicados en publicaciones académicas. Los investigadores de Amgen no pudieron reproducir 47 de 53 sobresalientes hallazgos oncológicos para potenciales objetivos de drogas”. (8)

Si la investigación está hecha sobre las bases de un protocolo rudimentario o un diseño pobre y aun con ausencia del todo de protocolo, nos es desconocido porque aun cuando el protocolo está escrito, a menudo no está disponible públicamente. Aunque esto se mejoró cuando las revistas de primera línea comenzaron a exigir como requisito que el protocolo se encuentre publicado por anticipado en registros de ensayos clínicos, que mantienen una detallada documentación de todas las secuencias de los cambios. Se debe distinguir

claramente la relevancia de los hallazgos especificados en forma prospectiva en el protocolo de aquellos realizados *post hoc*.

Los estudios a menudo son diseñados sin la consideración correcta del valor o la utilidad de la información que producirán. Esto sucede cuando se plantean puntos finales sucedáneos en lugar de optar por diseños pragmáticos, con resultados centrados en el paciente, que serían importantes para los que utilizan finalmente la investigación.

La necesidad de un poder estadístico adecuado puede llevar a los investigadores a elegir medidas de resultado que son clínicamente triviales o científicamente irrelevantes, como, por ejemplo, ensayos sobre Alzheimer con pequeñas variaciones de escalas cognitivas que tienen poco o ningún valor clínico. O aun utilizar resultados con puntos finales compuestos en un intento por lograr poder estadístico, pero los componentes de ese punto final compuesto pueden no mostrar el mismo proceso subyacente de la enfermedad o puede estar sujeto a decisiones clínicamente muy subjetivas; por ejemplo, el punto final compuesto de muerte, infarto de miocardio o revascularización repetida: este último componente no tiene la jerarquía clínica de los dos anteriores y puede ser el que le da la significación estadística al punto final.

La mayoría de los diseños de investigación no toman en cuenta estudios similares que se están realizando al mismo tiempo, por lo cual los que diseñan nuevos ensayos aleatorizados deben tener en consideración la revisión de toda la investigación ya publicada o aun en progreso, y efectuar una revisión completa con un metaanálisis acumulativo y colocar el nuevo trabajo en el contexto global, en la introducción o en la discusión.

Resulta necesario que alguno de los investigadores del equipo tenga conocimientos avanzados de estadística o, en su defecto, que un estadígrafo forme parte del diseño. Al investigar el uso de la prueba exacta de Fisher en 71 artículos de seis revistas médicas mayores, cuando un estadígrafo era miembro del equipo, la prueba fue utilizada más apropiadamente. (8) Estos problemas con el análisis estadístico pueden no ser identificados en la revisión por pares, especialmente cuando la comunicación no es evaluada por médicos revisores con conocimientos estadísticos y metodológicos suficientes.

Existe la necesidad de disponer en forma pública de los datos crudos (*open data*) y de los manuscritos completos de los análisis estadísticos, que deberían ser requeridos por las revistas o publicarse en repositorios *ad hoc* abiertos; además, las agencias de financiación deberían exigirlos para patrocinar nuevas investigaciones del mismo investigador o grupo de investigadores.

¿PODEMOS PERMITIRNOS QUE GRAN PARTE DE LA INFORMACIÓN SEA INACCESIBLE?

Cuando un médico actúa como paciente puede encontrar que su problema está poco estudiado, pero que

además la escasa información se encuentra inaccesible. Esto le ocurrió a Alejandro Liberati en 2010 y explicó las dificultades que encontró para tomar una decisión racional sobre un nuevo tratamiento ante el fracaso de su tratamiento inicial por mieloma múltiple. Dice textualmente: “Cuando tuve que decidir si hacer un segundo trasplante de médula ósea, encontré que había cuatro ensayos clínicos que podrían haber contestado mi pregunta, pero me vi forzado a tomar mi decisión sin conocer los resultados porque aunque los ensayos clínicos se habían completado hacía algún tiempo, no se encontraban convenientemente publicados... Creo que los resultados de la investigación deben ser vistos como un bien público que pertenece a la comunidad, especialmente a los pacientes.” (9)

Deberíamos ser claros en decir que los beneficios de una investigación clínica se trasladan a la práctica clínica solo cuando los métodos y los resultados del estudio son difundidos en forma completa, a tiempo y de una manera no sesgada. Por ello, “toda” la investigación debería ser fácilmente accesible.

A pesar de que estamos en la época de mayor comunicación digital y con más despliegue de información que nunca antes, la mitad de los estudios relacionados con la salud permanecen sin comunicar y, además, pocos protocolos y bases de datos de los estudios son accesibles. Toda información inaccesible, por supuesto, resulta perjudicial para la atención de los pacientes y despilfarra parte de los 240.000 millones de dólares (USA) anuales del gasto mundial en investigación en salud.

Por ejemplo, *The Lancet* publica que solamente la mitad de los estudios relacionados con la salud financiados por la Unión Europea entre 1998 y 2006 –un gasto de 6.000 millones de euros– llevó a publicaciones que pudieron ser identificadas. (10) En el caso del oseltamivir, los ensayos clínicos no comunicados, que incluyen al ensayo clínico más grande conocido, hacen inaccesible el 60% de los datos totales de los pacientes al 2011. (11)

Hace muy poco tiempo se pudieron revisar todos los estudios con inhibidores de la neuraminidasa para la gripe, luego de la culminación de una batalla de 4 años y medio con el laboratorio Roche para acceder a los ensayos clínicos con oseltamivir, todos financiados por la industria. Luego de una lucha iniciada en 2009 y entablada por el investigador principal, Tom Jefferson, revisor de la Cochrane, y el BMJ, se pudo acceder a los informes de los estudios clínicos (IEC), que son los que se envían a las agencias reguladoras con informes detallados y estructurados de los ensayos clínicos que implican cientos de hojas y los datos crudos; que es muy diferente que la información abreviada que se publica en un artículo de una revista médica. Estos IEC están disponibles en forma completa en un repositorio de datos llamado Dryad (<http://datadryad.org/>), que hace de esta una de las más transparentes, si no la más transparente, revisión sistemática nunca hecha.

Los revisores creen que la mayoría de los ensayos clínicos con oseltamivir tienen un riesgo alto de sesgos,

con pobre definición de puntos finales importantes como la neumonía, todos fueron contra placebo en lugar de contra las drogas estándares para aliviar los síntomas, ningún ensayo fue realizado durante la pandemia, en algunos casos las publicaciones fueron redactadas por escritores fantasmas (*ghost writers*) y ningún ensayo fue independiente de los que producían la droga. Y hace pocas semanas, la Unión Europea aprobó una nueva regulación que requerirá que todos los ensayos clínicos sean registrados, todos los resultados publicados y todos los IEC disponibles sean hechos públicos. (12)

Con la nueva revisión que abarca todos los datos, la perspectiva previa ha cambiado sustancialmente. Si bien permanece el hallazgo de que los síntomas pueden ser acortados medio día de una duración de una semana con el placebo, en toda la evidencia disponible de los estudios de profilaxis y tratamiento se ha vuelto más claro que no existe evidencia convincente para decir que produce una disminución en el riesgo de las hospitalizaciones o de las complicaciones y aun la muerte. Más aún, los revisores encontraron que el oseltamivir causa náuseas y vómitos e incrementa el riesgo de cefalea, problemas renales y síndromes psiquiátricos.

Si los pacientes conocieran esta información, resultaría difícil que solicitaran el tratamiento activo, donde el pequeño beneficio de acortamiento de los síntomas (sin usar ningún tratamiento, como por ejemplo paracetamol) se contrarresta frente a los daños del tratamiento. (13)

Al mismo tiempo, se gastaron, desde su inicio, 20.000 millones de dólares para suministrar y almacenar una droga que posiblemente no reduce las internaciones hospitalarias y las complicaciones pulmonares en pacientes que sufrieron las epidemias anuales y la pandemia de gripe, y que parece producir daño.

Se mantiene la proporción de que la mitad de los estudios preclínicos y clínicos completados no son publicados y esto no ha cambiado en los últimos 30 años.

No solamente los estudios positivos se publican más, sino que además se publican un año antes, en promedio, que los estudios negativos, que suelen llegar a publicarse varios años después de finalizados.

Por lo tanto, la literatura científica publicada representa solo a un subgrupo de los hallazgos de las investigaciones realizadas, por lo cual la información que leemos es incompleta y sesgada. Esto significa que, lamentablemente, no podemos estar seguros de que tomamos decisiones informadas con nuestros pacientes y que estas son completas.

Por ejemplo, un inhibidor selectivo más de la recaptación de la serotonina, como la reboxetina, se venía utilizando en la depresión mayor fundamentado en los resultados publicados exitosos. Pero cuando los ensayos clínicos que no se habían comunicado fueron incluidos en un metaanálisis se demostró, en realidad, que la reboxetina es más dañina y no más eficaz que el simple placebo; un hallazgo completamente diferente que cuando solo se habían incluido los ensayos publicados. (14)

Además, aun cuando los estudios fueran publicados, el acceso a la comunicación de la investigación se encuentra restringido, debido a que las suscripciones a las revistas son costosas, particularmente en países de bajos ingresos, pero aun también para aquellas instituciones privadas académicas líderes. Aunque en estos últimos años existe al acceso abierto (*open access*), el acceso al 78% de la comunicación de la investigación médica está restringida a la suscripción paga de las revistas. (9)

Otra dificultad es que las publicaciones en otras lenguas distintas del inglés son la mayor parte de las veces excluidas de las revisiones sistémicas debido al desconocimiento del idioma y a la dificultad de acceso; por ejemplo, más de 2.500 revistas biomédicas están publicadas en chino, de las cuales menos del 6% están indexadas en *Medline*.

NECESIDAD DE REGISTROS UNIVERSALES Y ENSAYOS CLÍNICOS GRANDES Y SIMPLES

Si bien las eficacias de los tratamientos, como por ejemplo en el infarto agudo de miocardio, se han estudiado extensamente en ensayos clínicos aleatorizados, se conoce mucho menos cómo la captación y la utilización de estos tratamientos probados varían con el tiempo dentro de los países y entre los países.

La investigación de la efectividad comparativa intranacional e internacional de la manera de realizar la atención en sistemas completos de salud puede producir información importante para guiar el desarrollo de las políticas públicas y la práctica clínica.

Pero esas investigaciones de efectividad comparativa nacionales e internacionales tienen tres limitaciones principales: 1) si bien hay registros voluntarios de hospitales seleccionados o encuestas transversales de corto tiempo, todos estos estudios se basan en una parte de la población, que ya es conocido que difiere en tratamientos y resultados de la población total y por lo tanto se necesitaría el registro y la comparación de sistemas completos de salud; 2) los estudios comparativos nacionales e internacionales que se han realizado, utilizando bases de datos administrativas, solo informan sobre algunos resultados sin conocer las condiciones y los tratamientos individuales; 3) se debería además intentar estandarizar la mortalidad por las diferentes características de los pacientes (*casemix*).

Cumpliendo todos estos requisitos, se termina de publicar una comparación de la sobrevivencia a corto plazo (30 días) del infarto agudo de miocardio, utilizando los registros completos nacionales de Suecia y el Reino Unido. (15) Una característica crucial para que este trabajo se haya podido realizar es que los sistemas de salud de Suecia y del Reino Unido son los únicos del mundo que tienen un registro clínico nacional continuo de síndrome coronario agudo, con participación asignada por mandato para todos los hospitales desde hace muchos años. (16, 17)

Evaluaron los datos de 119.786 pacientes en Suecia y 391.077 en el Reino Unido entre 2004 y 2010. La mortalidad a los 30 días fue del 7,6% (IC 95% 7,4-7,7) en Suecia y del 10,5% (10,4-10,6) en el Reino Unido. La mortalidad fue más alta en el Reino Unido en subgrupos clínicamente relevantes definidos por la concentración de troponina, elevación del segmento ST, edad, sexo, frecuencia cardíaca, presión arterial sistólica, diabetes y tabaquismo. En Suecia, en comparación con el Reino Unido, era más precoz y más extensa la utilización de la angioplastia primaria (59% vs. 22%) y de betabloqueantes al alta (89% vs. 78%). La mortalidad estandarizada a los 30 días era 1,37 (IC 95% 1,30-1,45) veces mayor en el Reino Unido que en Suecia, pero declinó en el tiempo, de 1,47 en 2004 a 1,20 en 2010.

Gale y Fox comentan que “Los autores revelan grandes desigualdades internacionales en el manejo y los resultados para estos pacientes. A pesar de reducciones sustanciales en la mortalidad precoz después del infarto agudo de miocardio, la enfermedad cardiovascular permanece como uno de los mayores asesinos”. (18)

Al mismo tiempo que los registros nacionales, se necesitan ensayos clínicos aleatorizados grandes, simples y poco costosos, que proporcionen estimaciones confiables con numerosos eventos (intervalos de confianza pequeños), del balance riesgo-beneficio en poblaciones representativas. Por lo tanto, más simples, con menos regulaciones administrativas y con poca recolección de datos durante el ensayo, sin criterios de inclusión restrictivos para permitir la extrapolación de las conclusiones a poblaciones más amplias y heterogéneas. (19)

Las plataformas que recolectan datos en registros representan una oportunidad nueva para facilitar el enrolamiento de pacientes en ensayos clínicos grandes y simples. El Thrombus Aspiration in ST-Elevation Myocardial Infarction in Scandinavia (TASTE) es un ejemplo de ensayo clínico aleatorizado, que enroló pacientes del Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry (SACAR) y el punto final de mortalidad de cualquier causa a los 30 días lo obtuvo de otro registro nacional. (20)

En el TASTE, 7.244 pacientes con IAMEST se asignaron aleatoriamente a aspiración manual del trombo seguida por ATC o ATC solamente. La mortalidad total fue del 2,8% (103/3.621) en el grupo aspiración del trombo y del 3,0% (110/3623) en el grupo con solo ATC (HR 0,94; IC 95% 0,72-1,22; $p = 0,63$), lo que puso fin a la controversia al demostrar que la aspiración de rutina del trombo antes de la ATC comparada con la ATC sola no reduce la mortalidad a los 30 días en pacientes con IAMEST.

Otro ejemplo es el que mencionan Salman y colaboradores cuando dicen: “La especialidad médica que tiene la más larga tradición establecida de integrar la investigación con la práctica clínica es la oncología pediátrica. Aproximadamente el 70% de los niños con cáncer se enrolan en uno o más de los ensayos clínicos, lo cual puede explicar parcialmente la notable mejora

en la supervivencia del cáncer infantil del 10% a casi el 80% en los 50 años de duración del Grupo Oncológico de Niños de Estados Unidos.” (21)

CONCLUSIONES

La mayoría de los actores implicados en la investigación biomédica básica y clínica (financiadores, investigadores, clínicos y pacientes) no están satisfechos con el *statu quo* actual, que está basado en acciones complejas e interdependientes de los diversos actores, cada cual operando dentro de su propio sistema de riesgos e incentivos. Estas acciones pueden ser entendidas como el resultado de acciones recíprocas entre la *capacidad* individual comprometida con la actividad, las *oportunidades* externas al individuo que hacen posible la acción y las *motivaciones* que producen la energía y dirigen las acciones. Solamente considerando las condiciones económicas, sociales, culturales y políticas podemos entender cómo se da forma al medio ambiente de la investigación actual.

Las fuerzas económicas de la industria buscan el máximo beneficio de los nuevos productos que trae al mercado. Como las motivaciones económicas de la industria, no podría ser de otra manera, caracterizan a la salud como un bien que debe ser comprado, esta concepción da forma y distorsiona a los otros actores, aun a los investigadores independientes y los clínicos.

También las revistas de publicaciones de investigación médica se han convertido en negocios altamente rentables para las pocas empresas existentes, y los intentos por maximizar el ingreso no siempre son consistentes con la ambición de publicar las investigaciones de la más alta calidad y relevancia, aun con la revisión por pares, que tiene defectos manifiestos.

Los financiadores no comerciales, si bien no están influidos por las ganancias, muchas veces por intereses políticos tienen que demostrar, en pocos años, que algo útil se ha hecho, cuando sabemos que los resultados de una decisión estratégica en investigación puede tomar muchos años hasta hacerse clara y manifiesta. La adjudicación de los subsidios se basa en la cantidad de trabajos y dónde se publica sin la evaluación específica del valor de una línea de investigación.

La carga reguladora es a menudo desproporcionada a los riesgos plausibles de la investigación y amenaza la capacidad y motivación de los investigadores para responder algunas preguntas importantes. (22)

¿Cómo podemos hacer las cosas diferentes? Ante estas influencias distorsivas, una protección sería la creación de un medio ambiente con influencias contrarias que traten de balancear la situación. Por ejemplo, los académicos deberían ser juzgados por su rigor metodológico, la calidad de sus publicaciones, la reproducibilidad de sus hallazgos, las veces que otros trabajos los citan y no por el factor de impacto de la revista donde sus trabajos son publicados.

El proceso científico necesita volver a ser vigorizado y guiado por principios promulgados por los propios

investigadores y las instituciones académicas para, de esa manera, promover el rigor, proteger la integridad del proceso científico y proteger a los científicos de algunas de las influencias perversas. La comunidad científica debe protegerse por sí misma de la sofistería de los políticos, desenredar las motivaciones conflictivas del capital y la ciencia, y asegurar que el dinero del impuesto de los ciudadanos se transforme en resultados útiles para la práctica de la medicina. (22)

Dr. Hernán C. Doval^{MTSAC}

Director de la Revista Argentina de Cardiología

BIBLIOGRAFÍA

1. <http://wouterdeheij.wordpress.com/2013/04/27/famous-innovation-quotes-frow-steve-jobs-gunter-pauli-einstein-henry-ford-abnd-many-others>
2. Kleinert S, Horton R. How should medical science change? *Lancet* 2014;383:197-8. <http://doi.org/f2pk89>
3. Schekman R. How journals like Nature, Cell, and Science are damaging science. *The Guardian* (London) Dec 9, 2013. <http://www.theguardian.com/commentisfree/2013/dec/09/how-journals-nature-science-cell-damage-science>
4. Aitkenhead D. Peter Higgs: I wouldn't be productive enough for today's academic system. *The Guardian* (London) Dec 6, 2013. <http://www.theguardian.com/science/2013/dec/06/peter-higgs-boson-academic-system>
5. Chalmers I, Bracken MB, Djulbegovic B, Garattini S, Grant J, Gülmezoglu AM, et al. How to increase value and reduce waste when research priorities are set? *Lancet* 2014;383:156-65. <http://doi.org/f2pgj5>
6. Endo A, Kuroda M, Tsujita Y. ML-236^a, ML-236B, and ML-236C new inhibitors of cholesterologenesis produced by Penicillium citrinium. *J Antibiot* (Tokyo) 1976;29:1346-8. <http://doi.org/sfv>
7. Ioannidis JP. More time for research: fund people not projects. *Nature* 2011;477:529-31. <http://doi.org/bffx87>
8. Ioannidis JP, Greenland S, Hlatky MA, Khoury MJ, Macleod MR, Moher D, et al. Increasing value and reducing waste in research design, conduct, and analysis. *Lancet* 2014;383:166-75. <http://doi.org/f2pgj6>
9. Chan AW, Song F, Vickers A, Jefferson T, Dickersin K, Gøtzsche PC, et al. Increasing value and reducing waste: addressing inaccessible research. *Lancet* 2014;383:257-66. <http://doi.org/f2pmbc>
10. Galsworthy MJ, Hristovski D, Lusa L, Ernst K, Irwin R, Charlesworth K, et al. Academic output of 9 years of EU investment into health research. *Lancet* 2012;380:971-2. <http://doi.org/f2fssq>
11. Jefferson T, Jones MA, Doshi P, Del Mar CB, Heneghan CJ, Hama R, et al. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;1:CD008965.
12. Loder E, Tovey D, Godlee F. The tamiflu trials. Progress toward data sharing but many battles still to fight. *BMJ* 2014;348:g2630. <http://doi.org/sfw>
13. Krumholz HM. Neuraminidase inhibitors for influenza. The whole truth and nothing but the truth. *BMJ* 2014;348:8-9. <http://doi.org/sfw>
14. Eydind E, Lelgemann M, Grouven U, Härter M, Kromp M, Kaiser T, et al. Reboxetine for acute treatment of major depression: systematic review and meta-analysis of published and unpublished placebo and selective serotonin reuptake inhibitor controlled trials. *BMJ* 2010;341:c4737. <http://doi.org/c4v8k8>
15. Chung SC, Gedeborg R, Nicholas O, James S, Jeppsson A, Wolfe C, et al. Acute myocardial infarction: a comparison of short-term survival in national outcome registries in Sweden and the UK. *Lancet* 2014;383:1305-12. <http://doi.org/f2ren8>
16. Herret E, Smeeth L, Walker L, Weston C; MINAP Academic Group. The Myocardial Ischaemia National Audit Project (MINAP). *Heart* 2010;96:1264-7. <http://doi.org/d75ksp>
17. Jernberg T, Attebring MF, Hambraeus K, Ivert T, James S, Jeppsson A, et al. The Swedish Web-system for enhancement and development of evidence-based care in heart disease evaluated according to recommended therapies (SWEDEHEART). *Heart* 2010;96:1617-21. <http://doi.org/cc2hkh>
18. Gale CP, Fox KA. International comparisons of acute myocardial infarction. *Lancet* 2014;383:1274-6. <http://doi.org/f2rend>
19. Eapen ZJ, Lauer MS, Temple RJ. The imperative of overcoming barriers to the conduct of large, simple trials. *JAMA* 2014;311:1397-8. <http://doi.org/sfz>
20. Fröbert O, Lagerqvist B, Olivecrona GK, Omerovic E, Gudnason T, Maeng M, et al. TASTE Trial. Thrombus aspiration during ST segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2013;369:1587-97. <http://doi.org/pzpm>
21. Al-Shahi Salman R, Beller E, Kagan J, Hemminki E, Phillips RS, Savulescu J, et al. Increasing value and reducing waste in biomedical research regulation and management. *Lancet* 2014;383:176-85. <http://doi.org/f2pgj7>
22. Macleod MR, Michie S, Roberts I, Dirnagl U, Chalmers I, Ioannidis JP, et al. Biomedical research: increasing value, reducing waste. *Lancet* 2014;383:101-4. <http://doi.org/f2pgj7>