



**The Evidence
*Manifesto***





Oftalmología Basada Evidencia: **“The Evidence Manifesto”**

La revista BMJ, antiguamente denominada British Medical Journal, es una de las revistas médicas generales más antiguas del Mundo. Tiene un factor de impacto de 20,7 (junio de 2017) y ocupa el cuarto lugar entre las publicaciones médicas generales. Aunque la oficina editorial se encuentra en Londres, cuenta con editores de todo el Mundo, incluidos Europa, América del Norte, el sur de Asia, China y Australia. Sus artículos son noticia en todo el Mundo a diario y se citan rutinariamente en las guías clínicas.

Recientemente ha sido publicada en BMJ una Editorial denominada **“The Evidence Manifesto”**, realizada por Carl Heneghan, Kamal R Mahtani y Ben Goldacre, del grupo Directivo del Centre for Evidence-Based Medicine de la Oxford University conjuntamente con Fiona Godlee, Helen Macdonald y Duncan Jarvies, Editores de la BMJ. (1)

¿POR QUÉ NECESITAMOS UN MANIFIESTO SOBRE LA EVIDENCIA?

En “The Evidence Manifesto”v los autores postulaban que para una correcta Toma de Decisiones Conjunta se requiere que Médicos y Pacientes identifiquen e integren la Evidencia más relevante. Sin embargo los propios autores reflexionaban sobre el hecho de que la Atención Sanitaria a los Pacientes pudiera estar viéndose afectada por serios defectos en la creación, divulgación e implementación de la Investigación Médica.

BMJ | Journals

20 MOTIVOS POR LOS QUE NECESITAMOS MEJORAR LA EVIDENCIA

1

El Sesgo de Publicación

El Sesgo de Publicación, es un tipo de alteración de los resultados de la investigación debido a la tendencia editorial de publicar mayoritariamente resultados significativos en detrimento de las investigaciones que reportan una relación no significativa entre las variables que se investigan. El sesgo de publicación resulta relevante de considerar en la interpretación de los análisis científicos, especialmente en las revisiones de Meta-análisis, en donde se revisan y sintetizan los resultados de un conjunto de investigaciones previas publicadas. El no considerarlo podría ser causa de la obtención de conclusiones erróneas y puede perjudicar a los Pacientes a través de los tratamientos que se derivan de esta publicaciones. Para mitigar el efecto de este sesgo se ha propuesto mejorar las prácticas de investigación con la introducción a nivel mundial de registro obligatorio de los Ensayos Clínicos. Esto ayudaría a cumplir con las obligaciones éticas hacia los Pacientes al permitir la publicación proactiva y revisiones independientes de los datos de ensayos Clínicos y asegurar con ello una base para la decisión plenamente informada. De lo contrario, la toma de decisiones clínicas basadas en la “Mejor Evidencia” es imposible. (2)

2

Investigación de baja calidad

Demasiados estudios de investigación están mal diseñados o ejecutados. Demasiadas pruebas de investigación resultantes se ocultan o se divulgan por partes (3) A medida que el volumen de la actividad de investigación clínica ha aumentado (4), la calidad de la Evidencia a menudo ha empeorado. (5) Todo esto significaba que “necesitamos menos investigación pero una mejor investigación”.

3

Problemas de producción de Evidencia

Bad Pharma recopiló problemas con la producción de pruebas: muchos Ensayos Clínicos son profundamente defectuosos, la Evidencia pudiera ser ocultada en ocasiones por las compañías farmacéuticas en detrimento de la atención del Paciente. Si a esto se agrega un sistema regulatorio pobre, cada vez es más claro que necesitamos un sistema radicalmente diferente al sistema defectuoso actual para producir Evidencia. (6)

20 MOTIVOS POR LOS QUE NECESITAMOS MEJORAR LA EVIDENCIA

4

La Investigación es más probable que sea falsa que verdadera

John Ionnadis señaló que es más probable que la investigación sea falsa, particularmente cuando los efectos son pequeños, cuando se presentan muchos resultados y cuando hay mayores intereses financieros. Además, “con un sesgo creciente, las posibilidades de que un hallazgo de Investigación sea cierto disminuyen considerablemente”. (7)

5

Información de Sesgos

Un análisis empírico de 102 ensayos aleatorios encontró que la mitad de la Eficacia y dos tercios de los Resultados de daños se informaron de manera incompleta y los Resultados estadísticamente significativos tuvieron más del doble de probabilidades de ser informados. Los efectos del Sesgo de notificación incluyen la sobreestimación de la Eficacia y la subestimación de la Seguridad y es un fenómeno generalizado. (8)

6

La autoría fantasma

Una proporción sustancial de Ensayos Clínicos tiene una autoría fantasma, que a menudo no se revela, y socava la validez de los resultados. (9)

7

Conflictos de intereses financieros y no financieros

Los conflictos de intereses financieros y no financieros están muy extendidos entre las instituciones académicas y los investigadores y se asocian con conclusiones pro-industria, restricciones a la publicación e intercambio de datos e “intereses privados”. (10)

20 MOTIVOS POR LOS QUE NECESITAMOS MEJORAR LA EVIDENCIA

8

Aumento de costes de nuevos tratamientos

En un análisis de 32 medicamentos contra el cáncer informados, los costes de los medicamentos en 2014 fueron, en promedio, seis veces más altos que en 2000, costando en promedio \$ 11,325 en comparación con los \$ 1,869 por mes en 2000. (11)

9

Bajo reporte de daños

El 86% de las 92 Revisiones Cochrane analizadas por un estudio no incluyeron datos de resultados del daño principal y el resultado de daño primario se informó de manera inadecuada en el 76% de los 931 ensayos incluidos en estas Revisiones. (12)

10

Retraso en la retirada de medicamentos con reacciones adversas

El análisis de 462 medicamentos retirados del mercado halló que solo 43 (9%) se retiraron en todo el Mundo y el intervalo entre la primera reacción adversa comunicada y el primer año de retirada del mercado fue una mediana de 6 años. (13)

11

La falta de estrategias de Toma de Decisiones Compartidas

Una Revisión Sistemática de 39 estudios informó que no hay estudios sólidos que hayan evaluado las estrategias de Toma de Decisiones Compartidas, lo que significa que es difícil aconsejar qué estrategias, si corresponde, adoptar cuando se trata de informar a los Pacientes en la práctica del mundo real. (14)

20 MOTIVOS POR LOS QUE NECESITAMOS MEJORAR LA EVIDENCIA

12

Ensayos Clínicos con carencia de validez externa

El análisis de 20.000 Pacientes de Medicare con un diagnóstico principal de insuficiencia cardíaca informó que solo el 13-25% cumplió con los criterios de 3 de los Ensayo Clínicos fundamentales. (15) Una Revisión Sistemática del muestreo de los criterios de elegibilidad de 283 Ensayos Clínicos publicados entre 1994 y 2006, en revistas médicas generales de alto impacto, informó que las afecciones médicas comunes llevaron a exclusiones en el 81% de los Ensayos. (16) Entre los 155 Ensayos Clínicos de medicamentos usados con frecuencia por pacientes de edad avanzada con afecciones médicas crónicas, solo tres estudios incluyeron exclusivamente pacientes de edad avanzada. (17)

13

Controles reglamentarios

La influencia de la industria farmacéutica puede haber conducido en cierta medida a tiempos de revisión más cortos, revisiones rápidas y revisiones menos exhaustivas de aprobación de los órganos reguladores de medicamentos. (18)

14

Sanciones judiciales

De 2009 a 2014, algunas compañías de la industria farmacéutica recibieron multas por un total de 13.000 millones \$ por conducta delictiva e infracciones civiles, comportamiento que ha pasado desapercibido. (19)

15

Aumento de los resultados subrogados ó sustitutos

Los resultados subrogados ó sustitutos entendidos como “biomarcadores destinados a sustituir a un punto final clínico y que se espera que prediga el beneficio clínico (o daño...) basado en la evidencia científica” son más fáciles de medir que los resultados finales clínicos del Paciente y su uso está en aumento. Sin embargo, la sobreinterpretación de sus efectos puede llevar a una mala interpretación de la Evidencia, a menudo ignorando daños importantes. (20)

20 MOTIVOS POR LOS QUE NECESITAMOS MEJORAR LA EVIDENCIA

16 Volumen de Evidencia inmanejable

Solo una pequeña minoría de los Ensayos Clínicos realizados se analiza en Revisiones Sistemáticas actualizadas. (21)

17 Guías Clínicas acosadas por grandes problemas estructurales

A pesar de los repetidos llamamientos para prohibir o limitar los Conflictos de Intereses entre autores y patrocinadores de guías clínicas, el problema persiste. (22)

18 Demasiada Medicina

El sobrediagnóstico es común y se produce con mayor frecuencia con el cribado del cáncer y actualmente los Profesionales de la Salud están poco informados. (23)

19 Costes prohibitivos de los Ensayos Clínicos

El coste de los Ensayos Clínicos con medicamentos ha aumentado significativamente hasta el punto de obstaculizar el desarrollo de nuevos medicamentos y prevenir la replicación de los Ensayos Clínicos. (24)

20 Ensayos Clínicos que se interrumpen de una manera temprana

Un número significativo de Ensayos Clínicos se detiene antes de lo planificado debido a beneficios aparentes que sobreestiman su verdadera Efectividad. Estos Ensayos Clínicos a menudo reciben una mayor atención de los medios y afectan la práctica clínica. Esto es particularmente cierto cuando la cantidad de eventos es pequeña. (25)



**9 PASOS PARA DESARROLLAR
UNA EVIDENCIA MÁS CONFIABLE**

Informar e involucrar a Pacientes en el diseño de la Investigación.

Cada vez está más claro que las decisiones sobre cómo utilizar la Evidencia en la práctica clínica deben incluir e informar a los Pacientes: uno de los principios fundadores de la Medicina Basada en la Evidencia. Además, la Investigación informada e involucrando a los Pacientes y al público es más probable que sea relevante. Explícitamente, debemos comprender mejor el papel de la investigación realizada EN Pacientes en comparación con la Investigación realizada CON y PARA los Pacientes.

Aumentar el uso sistemático de la Evidencia existente.

La síntesis de la Evidencia ha sido esencial para informar y respaldar la toma de decisiones en el cuidado de la salud. (26) El uso de Revisiones Sistemáticas tiene varias ventajas: (27) el respaldo de la incorporación de nuevas tecnologías sanitarias que demuestren una mejora de la Eficacia, sin que causen daños innecesarios o malgasto de los escasos recursos económicos. Las Revisiones Sistemáticas también reducen el riesgo de desperdiciar recursos valiosos en nuevas investigaciones, cuando las respuestas a la preguntas de Investigación ya podrían existir. (27) Sin embargo, las Revisiones Sistemáticas no están exentas de posibles fallos. En 2014, una importante Revisión Cochrane sobre los inhibidores de la neuraminidasa, destacó la necesidad de considerar mayores fuentes de Evidencia, a menudo más complejas (como informes de estudios clínicos, documentos normativos y datos de Pacientes individuales). (28) Esta Revisión mostró que las decisiones informadas deben basarse en una síntesis de todas las pruebas, no solo de fuentes limitadas, como las publicaciones periódicas.

Hacer que la Investigación sea relevante, replicable y accesible.

La Investigación que les importa a los Pacientes debe ser la clínicamente relevante. Por lo tanto, tiene sentido que los Pacientes sean esenciales para desarrollar Investigaciones relevantes y accesibles. La replicación de los resultados de los Ensayos Clínicos es importante para garantizar que los resultados sean confiables y válidos. Además, una gran cantidad de hallazgos de investigación se desperdician si son inaccesibles o se comunican de manera deficiente a los usuarios finales.

Reducir las prácticas de Investigación cuestionables y los conflictos de intereses.

Demasiada Investigación está plagada de sesgos que están enraizados en métodos deficientes, lo que lleva a resultados y conclusiones erróneos y evita la adopción en la práctica. Por ejemplo, un Ensayo Clínico podría llevarse a cabo sin problemas, pero esto es en vano si los resultados no se informan completamente como se planeó. Hacemos ensayos para detectar diferencias modestas y gastar grandes cantidades de dinero específicamente para excluir el sesgo, pero permitimos que el sesgo vuelva a fluir a través de prácticas de investigación cuestionables, como la publicación selectiva. Esto decepciona a los participantes, engaña a los Pacientes y al público, y desperdicia dinero.

Asegurar que la regulación de medicamentos y dispositivos médicos sea robusta, transparente e independiente.

Para permitir evaluaciones sólidas por parte de las agencias reguladoras, como la FDA y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), se requiere Evidencia de alta calidad. Sin embargo, una cantidad sustancial de medicamentos aprobados presenta problemas importantes que podrían haberse descubierto y abordado en el momento de la aprobación. Para acelerar la adopción de nuevos medicamentos en la práctica, existe una presión creciente para reducir la carga de la Evidencia requerida para la aprobación, lo que pone a los Pacientes en un riesgo innecesario. Sin embargo, necesitamos un sistema que ofrezca la oportunidad mientras se producen pruebas de alta calidad con resultados que importan a los Pacientes, en el momento de la aprobación y en la fase posterior a la comercialización, para garantizar que los medicamentos seguros y efectivos tengan acceso al mercado.

Producir mejores Guías Clínicas.

Las Guías Clínicas han proliferado, sin embargo, a menudo se contradicen entre sí y contienen poca información sobre la implementación para el individuo. El desarrollo de la Guía Clínica debe ser un proceso completamente transparente, que muestre quién hizo la Guía, por qué estuvieron involucrados, con qué Evidencia y por qué se alcanzaron las recomendaciones.

Apoyar la Innovación, la mejora de la Calidad y la Seguridad mediante un mejor uso de los datos del mundo real.

El uso de datos del mundo real tiene el potencial de mejorar la Salud, pero también puede empeorarla si se utiliza de forma incorrecta. Las decisiones informadas requieren una variedad de pruebas, para informar su incorporación a la práctica clínica. Por lo tanto, necesitamos un mejor uso y comprensión del papel de la Investigación cualitativa, observacional y cuantitativa para informar aquellas decisiones que realmente importan.

Educar a los Profesionales, los responsables Políticos y el Público en la Medicina Basada en la Evidencia.

Todos los investigadores, editores y periodistas tienen un papel en la comunicación de Evidencia al público. La Evidencia puede ser malinterpretada, exagerada e inexacta. La mala calidad o los estudios preliminares pueden destacarse a expensas de la investigación que les importa a los Pacientes. Tal práctica puede dar lugar a falsas esperanzas o daños. Por lo tanto, la investigación de alta calidad e importante debe ser comprensible e informativa para una gran audiencia. Sin embargo, gran parte de lo que se produce actualmente no está dirigido a un público no especializado, a menudo está mal construido y se basa en la falta de capacitación y orientación en esta área. Para hacer juicios justos e informados sobre el valor y la relevancia de la Evidencia, las personas deben tener acceso a la investigación y tener las habilidades para tomar decisiones informadas que respalden su propia salud.

Alentar a la próxima generación de Líderes en la Medicina Basada en la Evidencia

La experiencia clínica es fundamental para la atención efectiva Basada en la Evidencia. Además, lidiar con la incertidumbre al aplicar la Evidencia a la atención individual del Paciente requiere habilidades de evaluación crítica para evaluar la Evidencia y reconocer la Evidencia de baja calidad. Para brindar un buen cuidado de salud, necesitamos una generación de líderes de atención médica, médicos y formuladores de políticas con habilidades para evaluar y aplicar evidencia a la atención del Paciente.



- (1) Heneghan Carl, Mahtani Kamal R, Goldacre Ben, Godlee Fiona, Macdonald Helen, Jarvies Duncan et al. Evidence based medicine manifesto for better healthcare BMJ 2017; 357 :j2973
- (2) Song F, Parekh S, Hooper L, et al. Dissemination and publication of research findings: an updated review of related biases. *Health Technol Assess* 2010;357:iii, ix-xi, 1-193. doi:10.3310/hta14080 pmid:20181324.
- (3) Goldacre B, Heneghan C. How medicine is broken, and how we can fix it. *BMJ* 2015;357:h3397. doi:10.1136/bmj.h3397 pmid:26105810.
- (4) Bastian H, Glasziou P, Chalmers I. Seventy-five trials and eleven systematic reviews a day: how will we ever keep up? *PLoS Med* 2010;357:e1000326. doi:10.1371/journal.pmed.1000326 pmid:20877712.
- (5) Goldacre B. Bad pharma: how drug companies mislead doctors and harm patients. *Macmillan*, 2014.
- (6) Rang H. Bad Pharma: how drug companies mislead doctors and harm patients. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2013;75(5):1377-1379. doi:10.1111/bcp.12047.
- (7) Ioannidis JPA (2005) Why Most Published Research Findings Are False. *PLoS Med* 2(8): e124. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0020124>
- (8) McGauran N, Wieseler B, Kreis J, Schuler YB, Kolsch H, et al. (2010) Reporting bias in medical research—a narrative review. *Trials* 11: 37.
- (9) Ross JS, Hill KP, Egilman DS, Krumholz HM. Guest Authorship and Ghostwriting in Publications Related to Rofecoxib: A Case Study of Industry Documents From Rofecoxib Litigation. *JAMA*. 2008;299(15):1800-1812. doi:10.1001/jama.299.15.1800
- (10) The PLoS Medicine Editors (2008) Making Sense of Non-Financial Competing Interests. *PLoS Med* 5(9): e199. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0050199>
- (11) Dusetzina SB. Drug Pricing Trends for Orally Administered Anticancer Medications Reimbursed by Commercial Health Plans, 2000-2014. *JAMA Oncol*. 2016;2(7):960-961. doi:10.1001/jamaoncol.2016.0648
- (12) Saini Pooja, Loke Yoon K, Gamble Carrol, Altman Douglas G, Williamson Paula R, Kirkham Jamie J et al. Selective reporting bias of harm outcomes within studies: findings from a cohort of systematic reviews *BMJ* 2014; 349 :g6501
- (13) Igbo J. Onakpoya, Carl J. Heneghan, Jeffrey K. Aronson. Post-marketing withdrawal of 462 medicinal products because of adverse drug reactions: a systematic review of the world literature. *BMC Medicine*, 2014, Volume 14, Number 1, Page 1
- (14) Shay LA, Lafata JE. Where is the evidence? A systematic review of shared decision making and patient outcomes. *Medical decision making - an international journal of the Society for Medical Decision Making*. 2015;35(1):114-131. doi:10.1177/0272989X14551638.
- (15) Masoudi, Frederick A et al. Most hospitalized older persons do not meet the enrollment criteria for clinical trials in heart failure. *American Heart Journal* , Volume 146, Issue 2 , 250 - 257
- (16) Van Spall HGC, Toren A, Kiss A, Fowler RA. Eligibility Criteria of Randomized Controlled Trials Published in High-Impact General Medical Journals: A Systematic Sampling Review. *JAMA*. 2007;297(11):1233-1240. doi:10.1001/jama.297.11.1233
- (17) Konrat C, Boutron I, Trinquart L, Auleley G-R, Ricordeau P, Ravaud P (2012) Underrepresentation of Elderly People in Randomised Controlled Trials. The Example of Trials of 4 Widely Prescribed Drugs. *PLoS ONE* 7(3): e33559. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0033559>
- (18) Light, Donald W. and Lexchin, Joel and Darrow, Jonathan J., Institutional Corruption of Pharmaceuticals and the Myth of Safe and Effective Drugs (June 1, 2013). *Journal of Law, Medicine and Ethics*, 2013, Vol. 14, No. 3: 590-610.
- (19) Mark Kessel, Restoring the pharmaceutical industry's reputation. *Nature Biotechnology* 32, 983-990 (2014) doi:10.1038/nbt.3036
- (20) Yudkin John S, Lipska Kasia J, Montori Victor M. The idolatry of the surrogate *BMJ* 2011; 343 :d7995
- (21) Bastian H, Glasziou P, Chalmers I (2010) Seventy-Five Trials and Eleven Systematic Reviews a Day: How Will We Ever Keep Up? *PLoS Med* 7(9): e1000326. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000326>
- (22) Lenzer Jeanne. Why we can't trust clinical guidelines *BMJ* 2013; 346 :f3830
- (23) Moynihan Ray, Heneghan Carl, Godlee Fiona. Too Much Medicine: from evidence to action *BMJ* 2013; 347 :f7141
- (24) Collier R. Rapidly rising clinical trial costs worry researchers. *CMAJ : Canadian Medical Association Journal*. 2009;180(3):277-278. doi:10.1503/cmaj.082041.
- (25) Montori VM, Devereaux PJ, Adhikari NKJ, Burns KEA, Eggert CH, Briel M, Lacchetti C, Leung TW, Darling E, Bryant DM, Bucher HC, Schünemann HJ, Meade MQ, Cook DJ, Erwin PJ, Sood A, Sood R, Lo B, Thompson CA, Zhou Q, Mills E, Guyatt GH. Randomized Trials Stopped Early for Benefit: A Systematic Review. *JAMA*. 2005;294(17):2203-2209. doi:10.1001/jama.294.17.2203
- (26) Christopher J. M. Whitty. What makes an academic paper useful for health policy? *BMC Medicine*, 2015, Volume 13, Number 1, Page 1
- (27) Kamal R Mahtani. All health researchers should begin their training by preparing at least one systematic review. *Journal of the Royal Society of Medicine*. Vol 109, Issue 7, pp. 264 - 268
- (28) Heneghan CJ, Onakpoya I, Jones MA, Doshi P, Del Mar CB, Hama R, et al. Neuraminidase inhibitors for influenza: a systematic review and meta-analysis of regulatory and mortality data. *Health Technol Assess* 2016;20(42)



QVISION.ES

Cita previa 950 217 171

 **vithas hospital**
Virgen del Mar

Hospital Vithas Virgen del Mar: Ctra. del Mamí km 1, 04120 Almería. Tel: 950 217 171

Vithas Salud Retinum: C/ Río Júcar 8, 04700 El Ejido (Almería). Tel: 950 489 688