



Revista de Calidad Asistencial

www.elsevier.es/calasis



ORIGINAL BREVE

La investigación biomédica, el mercado, los clínicos, la seguridad y la responsabilidad social corporativa posfase III: retener la confianza

N. Marín-Gómez*, H. Kessel-Sardiñas, B. Cervantes-Bonet, S. López-Palmero, F. Antón-Molina y L. Martínez-García

UGC Medicina Interna, Dirección Corporativa, Complejo Hospitalario Torrecárdenas, Almería, España

Recibido el 6 de octubre de 2009; aceptado el 5 de enero de 2010

Disponible en Internet el 20 de marzo de 2010

PALABRAS CLAVE

Seguridad clínica;
Biofarmacia;
Conflictos de interés

Abstract

Introducción: Los ensayos controlados aleatorios son el *gold standar* occidental respecto a la toma de decisiones, tanto para los clínicos como para los gestores o responsables de políticas comunitarias. En este poderoso despliegue de esfuerzo investigador existen grados variables de conflictos de intereses y los clínicos, que no somos ajenos a eso, estamos entrando en un mar de dudas acerca de la seguridad, dimensión que emerge como un elemento diacrítico, irrenunciable. El objeto del estudio fue toda evaluación crítica y la selección sobre editoriales, ensayos clínicos o metaanálisis publicados en soporte físico o vía web, acreditados internacionalmente, que resultaran más relevantes y que abordaran como objetivo primario la seguridad de los pacientes.

Pacientes y métodos: Investigación evaluativa que se llevó a cabo en el Complejo Hospitalario Torrecárdenas, perteneciente al Servicio Andaluz de Salud. Sistema Sanitario Público de Andalucía, en el contexto de una unidad formativa acreditada (Mejora_F) en 2008, denominada «transferencia del conocimiento biomédico desde la bibliografía».

Resultados: Los artículos analizados fueron 170 (el 75% en inglés, con predominio de New England Journal of Medicine [$>50\%$], seguida de Journal Of the American Medical Association, The Lancet, British Medical Journal, Journal of American Geriatrics, Medicina Clínica, Revista Clínica Española e Infectología). De los 170 artículos elegibles, seleccionamos 5 tópicos clave por su impacto como los más representativos por su frecuencia de citación. Representaron, a nuestro juicio, «una bandera roja» de seguridad los siguientes: betaestimulantes de acción larga y aumento de mortalidad en asma; neurolépticos en ancianos y prolongación del intervalo QT asociado a muerte súbita; tiazolidindiona en diabetes de tipo II y efectos negativos cardiovasculares; potenciación de estatinas-ezetimiba y discutible asociación con mayor mortalidad por cáncer, y tratamiento intensivo en diabetes y probable aumento de mortalidad.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: Nicasio08@telefonica.net (N. Marín-Gómez).

KEYWORDS

Clinical Safety;
Biopharmacy;
Conflict of interest

Conclusiones: Lo que realmente importa en biomedicina es qué efectos provoca una estrategia dada en los pacientes reales, no en los puntos intermedios. Los clínicos no deberíamos apoyar resultados parciales de diseños basados en datos intermedios —indudablemente menos costosos y más rápidos— sin conocer adecuadamente la seguridad de la estrategia erigida para alcanzarlos. Sólo así nos constituimos en verdaderos garantes de la seguridad, sólo así, y en ausencia de conflictos de intereses, podremos mantener la confianza dada.

© 2009 SECA. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Biomedical research, the market, clinicians, safety and corporate social responsibility post-phase III: Maintaining confidence

Abstract

Introduction: Randomised controlled trials (RCTs) are the *gold standard* in the western world for decision making, as much for the clinicians as for the agencies or managers for community policies. In this powerful deployment of investigative effort there are variable degrees of conflict of interests, and the clinicians, not foreign to this, are entering a sea of doubts on safety, a dimension that emerges like a diacritical, inalienable element. The aim of the study was to select and critically evaluate editorials, clinical trials and/or meta-analyses published on physical support, or the more important internationally credited websites, which has patient safety as their primary objective.

Patients and Methods: Evaluative study performed in the Torrecardenas Hospital, of the Andalusian Public Health Service (SSPA), in the context of an accredited training unit (Mejora_F), so called "transference of the biomedical knowledge from the bibliography" from 2008 to 2009.

Results: Analyzed articles: 170 (75 % in English, with predominance of N Eng J Med > 50 %; followed by Journal Of the American Medical Association, The Lancet, British Medical Journal, Journal of American Geriatrics; Med Clin, Rev Clin Esp.; and Infectología). From 170 eligible articles we selected 5 key *topoi* due to their impact as the most representative owing to their citation frequency. They represented, in our judgment, "a red flag" of safety: long-acting beta-stimulators or LABS and increase in mortality in asthma; neuroleptics in the elderly and extension of the QT interval associated with sudden death; thiazolidinediones in type II diabetes and negative cardiovascular effects; promotion of statins-ezetimibe and the debatable association with major mortality for cancer, and intensive treatment in diabetes and probable increase in mortality.

Conclusions: What really matters in biomedicine is that it leads to a given strategy in real patients, not the intermediate points. Clinicians should not support partial results of designs based on intermediate information — undoubtedly less costly and more rapid — without adequately knowing the safety of the strategy built to reach them. Only in this way we can be real guarantors of safety, and only in this way, and in absence of conflicts of interests we will be able to support the given confidence.

© 2009 SECA. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Tanto las guías de práctica clínica como los estándares asociados a la calidad o las medidas de desempeño clínico han ido consolidando una cultura progresiva, un paradigma de excelencia y una gestión del talento que pretende, de un modo finalista, retener las mejores prácticas para hacerlas llegar a los pacientes: prácticas efectivas, eficientes y razonablemente seguras. Los ensayos controlados aleatorizados son el *gold standar* occidental respecto a la toma de decisiones, tanto para los clínicos como para los gestores o responsables de políticas comunitarias. Mayoritariamente, estos ensayos ponen a prueba una «intervención farmacológica» dada, y centran el peso en la magnitud o la intensidad de modificación de marcadores de riesgo

relevantes con la «creencia» de que, de forma asociada, la «intervención» mejorará también los resultados finales en los pacientes. Esto ha sido especialmente cierto en investigación cardiovascular y diabetes en los 3 últimos años (por ejemplo, rosiglitazona mejora la glucemia pero puede asociarse a un incremento de riesgo cardiovascular¹) o los paradójicos resultados de los estudios ACCORD² y ADVANCE³, en que un estrecho e intensivo control de glucosa no produjo un mejor resultado cardiovascular, pero se asoció con mayor riesgo de muerte y un exceso de riesgo de hipoglucemia, respectivamente; sin olvidar cómo el ya famoso Women Health Initiative reveló que el tratamiento hormonal sustitutivo redujo el nivel de cLDL pero aumentó el riesgo de enfermedad cardiovascular⁴. Naturalmente, en este poderoso despliegue del esfuerzo investigador existen

grados variables de conflictos de intereses y los clínicos, que no somos ajenos a eso, estamos entrando en un mar de dudas acerca de la seguridad, dimensión que emerge como un elemento diacrítico, irrenunciable. El objetivo de este trabajo fue la evaluación y la selección crítica de artículos dentro de un programa formativo con interés primario centrado en la seguridad de los pacientes de las estrategias farmacológicas más citadas y relevantes.

Métodos

Investigación evaluativa llevada a cabo en Almería, desde septiembre de 2008 a mayo de 2009, en el Hospital Torrecárdenas, perteneciente al Sistema Sanitario Público Anadaluz, en cooperación con la Unidad de Gestión Clínica de Medicina y en el contexto de una unidad formativa acreditada («Mejora_F») en 2008, denominada «transferencia del conocimiento biomédico desde la bibliografía». Los profesionales implicados fueron facultativos, residentes, jefes de la Unidad de Gestión Clínica, en convergencia con la dirección corporativa sobre iniciativas relativas a calidad, seguridad y gestión del conocimiento. Estimamos que el programa formativo «Mejora_F» podría aumentar la sensibilidad sobre «el par» fármacos y prácticas inerciales con potenciales efectos graves. Se desarrollaron 39 sesiones de 1 h/semana en transferencia del conocimiento biomédico desde la bibliografía. Participaron por sesión 10 facultativos (rango: 5–16) de 20 elegibles, y al menos 4 facultativos expusieron un artículo (rango: 3–7). La difusión de la actividad se canalizó a través del plan de formación. Se obtuvo la acreditación por parte de la agencia de calidad sanitaria andaluza, que implicó superar estándares estructurados y un registro de indicadores como «satisfacción» (85%), «cumplimiento objetivos» (84%), «valor alto o muy alto de la metodología docente» (78%) o el grado de «aplicabilidad-transferencia» potencial (79%).

Participaron 41 profesionales/año en 39 sesiones, con una media de duración/sesión (h) de 1,2. El tiempo estimado en horas invertidas en la formación fue de 48,3h. Cada facultativo resumió semanalmente el contenido del artículo que libremente eligiera de las fuentes bibliográficas de su elección, seguido de una ronda de discusión que originó un número variable de aportaciones y reflejó grados de interés suscitado. Seleccionamos, finalmente, las asociaciones más citadas y firmes que relacionaran exposición a una estrategia farmacológica, riesgos destacables y episodios tangibles con aplicabilidad real directa.

Resultados

Los artículos analizados fueron 170, de ellos, el 75% estaban en inglés, con predominio de N Eng J Med (>50%), seguida de Journal Of the American Medical Association, The Lancet, British Medical Journal, Journal American Geriatrics, Med Clin, Rev Clin Esp e Infectología, por orden de cita. El total de 170 artículos elegibles generaron 5 tópicos clave por su impacto en seguridad, el criterio fue la frecuencia de citación y discusión entre los participantes de la actividad. Representaron, a nuestro juicio, «una bandera roja» de seguridad los siguientes: a) tratamiento con betaestimulantes de acción larga y aumento de mortalidad en asma; b)

neurolépticos en ancianos y prolongación del intervalo QT asociado a muerte súbita; c) tiazolidindiona en diabetes de tipo II y efectos negativos cardiovasculares; d) potenciación de estatinas-ezetimiba y discutible asociación con mayor mortalidad por cáncer, y e) tratamiento intensivo en diabetes y probable aumento de mortalidad.

Discusión

La estrategia seguida no es una búsqueda sistemática ni afirmamos que sea equivalente a una revisión en profundidad de toda fuente especializada. El diseño, en tanto que observacional, no permite, naturalmente, sino formular hipótesis. Los participantes destacaron la repercusión en seguridad. No sorprende el predominio de las fuentes en lengua inglesa, y la mayor citación del «journal». En los 5 ensayos seleccionados destacan aspectos comunes: que el énfasis estuvo en los «puntos intermedios» más que en los efectos clínicamente significativos en pacientes reales y que todos desvelaron efectos, digamos, paradójicos que suscitaban dudas razonables sobre la vigencia real de algunas de las calificadas «mejores prácticas».

Es sabido que toda intervención farmacológica «puesta a prueba» mediante un ensayo clínico es, en realidad, una evaluación parcial de una estrategia compleja en la que intervienen seres humanos reales con grados diversos de condiciones de enfermedad e interacciones casi ilimitadas. Los pacientes son, en realidad, auténticos *sistemas complejos* en este *complejo sistema* que es el ensayo clínico. Que la investigación se traslade a la arena clínica implica tiempo y oportunidad. La verdadera evaluación del beneficio neto, por ejemplo en la enfermedad cardiovascular, pasa por evitar muertes y complicaciones, y todo esto con un ratio de riesgo—o seguridad—aceptable, en el entorno real y bajo inevitable promoción económica.

Los clínicos, una vez pasada la fase III, en plena comercialización del fármaco «n» o la intervención estelar propuesta, están moralmente obligados a permanecer no sólo al lado de los enfermos, sino también «de su lado» y a hacer continuo balance de la ratio riesgo y beneficio; sólo se constituyen en verdaderos garantes de la seguridad, sólo así, y en ausencia de conflictos de intereses, pueden mantener la confianza dada. Proponemos que lo realmente importante en clínica es qué efectos provoca una estrategia dada en los pacientes reales, no en los puntos intermedios, sean éstos factores de riesgo, marcadores de enfermedad o indicadores reconocidos. Esta iniciativa de formación sobre conocimiento biomédico centrada en la seguridad clínica puede favorecer la cultura de mejora de los cuidados trasladados a los pacientes.

Conflicto de intereses

N. Marín-Gámez ha recibido un pago por conferencia de Sanofi-Aventis en 2009.

Bibliografía

1. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. N Engl J Med. 2007;356:2457–71.

2. The ACCORD Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *New Eng J Med.* 2008;358:2545–59.
3. The Advance Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *New Eng J Med.* 2008;358:2560–72.
4. Anderson GI, Limacher M, Assaf AR. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: The Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. *JAMA.* 2004;291:1701–12.