





# ELS TRACTAMENTS, A PROVA

---

MILLOR RECERCA PER  
MILLORAR LA SALUT

**Imogen Evans, Hazel Thornton,  
Iain Chalmers i Paul Glasziou**

PRIMERA EDICIÓ EN CATALÀ

TRADUCCIÓ DE LA SEGONA EDICIÓ ANGLESA DE:

***TESTING TREATMENTS  
BETTER RESEARCH FOR BETTER HEALTHCARE***

Aquest llibre està dedicat a William Silverman (1917-2004), qui ens va animar reiteradament a desafiar l'autoritat.

Edició original en anglès:

***Testing Treatments***  
***Better Research for Better Healthcare***  
***Second edition.***  
ISBN 978-1-905177-48-6

Segona edició publicada per Pinter & Martin Ltd, 2011  
Primera edició publicada per The British Library, 2006

© Imogen Evans, Hazel Thornton, Iain Chalmers i Paul Glasziou  
© Pròleg a la segona edició de *Testing Treatments*, Ben Goldacre  
© Pròleg a la primera edició de *Testing Treatments*, Nick Ross

Tots els drets reservats

Es pot consultar gratuïtament la versió web de *Testing Treatments Interactive* a:  
[www.testingtreatments.org](http://www.testingtreatments.org)

Primera edició en català. Traducció de la segona edició anglesa de *Testing Treatments*:

***Els tractaments, a prova***  
***Millor recerca per millorar la salut***  
Dipòsit legal: B 19092-2016  
ISBN: 978-84-608-9747-7

Traducció: Aleix Bonfill  
Revisió: Marta Gorgues i Xavier Bonfill

© FINPECS, Fundació Institut per a l'Excel·lència Clínica i Sanitària, 2016.  
© Pròleg a la primera edició en català, Xavier Bonfill.  
© Disseny: La Colmena, comunicació & diseño, 2016.

Tots els drets reservats

Es pot consultar gratuïtament la versió web de *Els tractaments, a prova* a:  
<http://ca.testingtreatments.org>

# ELS TRACTAMENTS, A PROVA

---

## ÍNDEX GENERAL

Sobre els autors.....	i
Agraïments a la segona edició de <i>Testing Treatments</i> .....	iii
Pròleg de Xavier Bonfill a la primera edició en català.....	v
Pròleg de Ben Goldacre a la segona edició de <i>Testing Treatments</i> .....	vii
Pròleg de Nick Ross a la primera edició de <i>Testing Treatments</i> .....	xi
Prefaci.....	xv
Introducció.....	xvii
1. Això és nou... però, és millor?.....	1
2. Beneficis esperats que no es materialitzen.....	13
3. Més no necessàriament vol dir millor.....	21
4. Abans no necessàriament vol dir millor.....	31
5. Com afrontar la incertesa sobre els efectes dels tractaments.....	49
6. Els estudis imparcials dels tractaments.....	63
7. Tenir en compte el paper de l'atzar.....	85
8. Avaluació de tota l'evidència científica pertinent i fiable.....	93
9. La regulació dels estudis terapèutics: ajuda o obstacle?.....	105
10. Recerca: bona, dolenta i innecessària.....	115
11. Que es faci la recerca correcta és cosa de tots.....	131
12. Aleshores, com s'aconsegueix una millor atenció sanitària?.....	143
13. Fer recerca per les raons correctes: projecte per a un futur millor.....	161

Referències.....	171
Llista de vinyetes.....	185
Llista de punts clau.....	191
Índex temàtic.....	195

## Sobre els autors

---

**Imogen Evans** va exercir com a metgessa i professora de medicina al Canadà i al Regne Unit abans de dedicar-se al periodisme mèdic a *The Lancet*. Des del 1996 fins al 2005 va col·laborar amb el Medical Research Council. Els últims anys ha treballat en el camp de l'ètica de la investigació i ha representat el govern del Regne Unit al Consell del Comitè Europeu d'Ètica Biomèdica.

**Hazel Thornton**, després de passar per una mamografia de rutina, la van convidar a participar en un assaig clínic però va rebutjar la proposta perquè va considerar que la informació que li proporcionaven era inadequada. No obstant això, aquest fet també la va encoratjar a propugnar la participació del públic en la recerca per tal d'aconseguir resultats convenients per als pacients. Hazel ha escrit i impartit conferències sobre aquest tema abastament.

**Iain Chalmers** va exercir com a metge al Regne Unit i Palestina abans d'esdevenir investigador dels serveis de salut, de dirigir la National Perinatal Epidemiology Unit i, posteriorment, el Centre Cochrane del Regne Unit. Des del 2003 coordina la James Lind Initiative, l'objectiu de la qual és promoure millors assajos controlats per a una atenció sanitària adient, particularment a través d'una major participació del públic.

**Paul Glasziou** és investigador mèdic i metge d'atenció primària a temps parcial. Després d'observar les diferències entre les seves dues ocupacions, va centrar el seu treball en la identificació i l'eliminació d'obstacles per a l'ús de la recerca d'alta qualitat en la pràctica clínica diària. Va ser editor del *Journal of Evidence-Based Medicine* del British Medical Journal i director del Centre for Evidence-Based Medicine a Oxford des del 2003 fins al 2010. És autor de diversos llibres relacionats

amb la pràctica basada en l'evidència. Actualment, gaudeix d'una beca al National Health and Medical Research Council d'Austràlia que va obtenir a la Bond University el juliol de 2010.



## **Agraïments a la segona edició de *Testing Treatments***

---

Agraïm a les següents persones els seus valuosos comentaris i altres aportacions que ens han ajudat a desenvolupar la segona edició de *Testing Treatments*:

Claire Allen, Doug Altman, Patricia Atkinson, Alexandra Barratt, Paul Barrow, Ben Bauer, Michael Baum, Sarah Boseley, Joan Box, Anne Brice, Rebecca Brice, Amanda Burls, Hamish Chalmers, Jan Chalmers, Yao-Long Chen, Olivia Clarke, Catrin Comeau, Rhiannon Comeau, Katherine Cowan, John Critchlow, Sally Crowe, Philipp Dahm, Chris Del Mar, Jenny Doust, Mary Dixon-Woods, Ben Djulbegovic, Iain Donaldson, George Ebers, Diana Elbourne, Murray Enkin, Chrissy Erueti, Curt Furberg, Mark Fenton, Lester Firkins, Peter Gøtzsche, Muir Gray, Sally Green, Susan Green, Ben Goldacre, Metin Gülmezoğlu, Andrew Herxheimer, Jini Hetherington, Julian Higgins, Jenny Hirst, Jeremy Howick, Les Irwig, Ray Jobling, Bethan Jones, Karsten Juhl Jørgensen, Bridget Kenner, Debbie Kennett, Gill Lever, Alessandro Liberati, Howard Mann, Tom Marshall, Robert Matthews, Margaret McCartney, Dominic McDonald, Scott Metcalfe, Iain Milne, Martin McKee, Sarah Moore, Daniel Nicolae, Andy Oxman, Kay Pattison, Angela Raffle, June Raine, Jake Ranson, James Read, Kiley Richmond, Ian Roberts, Nick Ross, Peter Rothwell, Karen Sandler, Emily Savage-Smith, Marion Savage-Smith, John Scadding, Lisa Schwartz, Haleema Shakur, Ruth Silverman, Ann Southwell, Pete Spain, Mark Starr, Melissa Sweet, Tilli Tansey, Tom Treasure, Ulrich Tröhler, Liz Trotman, Liz Wager, Renee Watson, James Watt, Hywel Williams, Norman Williams, Steven Woloshin, Eleanor Woods i Ke-hu Yang.

Iain Chalmers i Paul Glasziou agraeixen al National Institute for Health

Research (Regne Unit) el seu suport. Paul Glasziou també estén l'agraïment al National Health and Medical Research Council (Austràlia).

Finalment, un agraïment especial al nostre editor, Martin Wagner de Pinter & Martin, per la seva paciència, ànim alegre i cap fred en tot moment.

## Pròleg a la primera edició en català

---

«El coneixement és el gran enemic de les malalties», diu el prestigiós sanitari britànic Muir Gray, i segurament gairebé tots estarem d'acord amb aquesta afirmació. El coneixement ens ha portat a eradicar algunes malalties que havien turmentat la humanitat fins fa ben poc, com és el cas de la verola. El coneixement ens ha permès prevenir o curar malalties que eren mortals fins recentment, com ara una gran varietat de tumors malignes, afeccions cardiovasculars, respiratòries o de molts altres tipus. Fins i tot quan la curació no és possible, sovint el coneixement disponible està en condicions d'allargar la supervivència, la qualitat de vida o totes dues coses alhora. Però el coneixement és un bé que gairebé mai apareix per sorpresa i ni ho fa d'una manera definitiva i tampoc es distribueix lliurement ni equitativament arreu. Al contrari: l'esforç i la lluita pel control del coneixement és una de les constants al llarg de la història, especialment aguditzada quan la capacitat de produir-lo i aplicar-lo a gran escala ha esdevingut una possibilitat real.

El coneixement no és pur ni absolut i per això necessitem del mètode científic per depurar-lo contínuament, tot esquivant els notables perills de ser anul·lat o desvirtuat. John Ioannidis, investigador grec de referència sobre la generació i transmissió dels coneixements mèdics, ho ha il·lustrat molt bé amb metàfores inspirades al seu propi país: a l'antiguitat, quan es volia destruir el coneixement s'anorreava el lloc on estava dipositat, com ara la biblioteca d'Alexandria, cremada unes quantes vegades; o bé s'eliminaven els savis que atresoraven el coneixement, com fou el cas d'Hipàtia. En els nostres dies, continua Ioannidis, no cal incendiar biblioteques ni assassinar ningú, ni tampoc seria pràctic: són més efectives les estratègies que distorsionen, manipulen, tergiversen o oculten aquell coneixement que algú impersonal considera contrari als seus interessos, els quals habitualment són contraris als interessos col·lectius.

La medicina no és aliena a aquestes tensions pròpies de les societats

on s'insereix i es practica, com les acabades d'esmentar. Per això, el llibre que teniu a les mans, o el text que llegiu per Internet, pretén ser un instrument que ajudi a entendre millor com es genera el coneixement mèdic, a quins reptes o amenaces està sotmès i quins conceptes o habilitats s'han de dominar per moure's millor pels universos de l'atenció o de la recerca mèdiques. Està dirigit a tothom —pacients i ciutadans en general, estudiants i professionals de la salut, investigadors, periodistes, gestors i polítics— atès que no hi ha ningú que pugui considerar-se aliè a com es produeix i s'aplica el coneixement per millorar la salut.

El text desgrana i exemplifica en detall els principals reptes de la recerca clínica, el motor que produeix el coneixement més fiable, per poder aprofitar tot el seu potencial. Igualment, apunta alguns dels obstacles i barreres que existeixen per aplicar els seus resultats a la pràctica clínica i assistencial. En darrer terme, persegueix reforçar una mica més el pensament crític i científic tant a nivell individual com col·lectiu per així ser capaços entre tots de generar un coneixement de més qualitat i d'aplicar-lo millor per augmentar la salut del màxim nombre possible de persones.

Des que aquest text fou publicat en anglès per primera vegada (*Testing Treatments*, 2006) tant en llibre com a Internet, el seu èxit ha portat a reeditar-lo i a traduir-lo a nombrosos idiomes, entre aquests el castellà i l'eusquera. Ens hi mancava el català i, per això, i gràcies a l'inestimable ajut de les institucions i entitats que llistem a continuació, hem pogut fer possible aquesta traducció i edició, de la qual esperem en gaudiu i ens ajudeu a difondre.

- Institut per a l'Excel·lència Clínica i Sanitària ([www.inpecs.com](http://www.inpecs.com))
- Centre Cochrane Iberoamericà ([www.cochrane.es](http://www.cochrane.es))
- Institut d'Estudis Catalans ([www.iec.cat](http://www.iec.cat))
- Fundació Privada Hospital de la Santa Creu i Sant Pau ([www.fundacioprivada-santpau.cat](http://www.fundacioprivada-santpau.cat)).

**Xavier Bonfill**

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau  
Universitat Autònoma de Barcelona

**Barcelona, setembre de 2016**

## Pròleg a la segona edició de *Testing Treatments*

---

La medicina no hauria de ser una qüestió d'autoritat. La pregunta més important que es pot formular sobre qualsevol afirmació és simple: “com ho sap?”. Aquest llibre tracta sobre la resposta a aquesta pregunta.

El canvi que s'ha produït en la manera en què les persones que treballen en el camp de la medicina es relacionen amb els pacients és immens. En un passat llunyà, la “capacitació en habilitats de comunicació” consistia en aprendre com no dir-li a un pacient que s'estava morint de càncer. Avui dia, ensenem als estudiants —i aquesta és una cita textual del material de classe— com «treballar en col·laboració amb el pacient per obtenir un resultat de salut òptim». Actualment, en una medicina ideal els pacients participen, si ho desitgen, en l'anàlisi i l'elecció dels seus propis tractaments.

Perquè això passi, és fonamental que tothom entengui com esbrinem si un tractament funciona, com sabem si té desavantatges i com sospesem els beneficis i els danys per determinar el risc. Lamentablement, els metges mostren deficiències en aquest punt, tant com qualsevol altra persona. I el que és encara més trist, hi ha tot un exèrcit camuflat d'individus esperant per enganyar-nos.

Primer i abans que a cap altre en aquesta corrua de malfactors, podem enganyar-nos a nosaltres mateixos. La majoria de les malalties tenen una història natural, durant la qual milloren i empitjoren en cicles o aleatòriament. Per això, si s'actua quan els símptomes estan en el seu moment més àlgid, qualsevol cosa que es faci pot propiciar que un tractament sembli eficaç, ja que la malaltia no podria fer altra cosa que millorar.

L'efecte placebo també pot enganyar tothom: les persones certament poden millorar, en alguns casos, simplement per prendre una pastilla placebo sense cap principi actiu i per creure que els seus tractaments

són eficaços. Com sosté Robert M. Pirsig a *Zen and the Art of Motorcycle Maintenance*: «la veritable finalitat del mètode científic és assegurar-se que la natura no ens porti erròniament a pensar que sabem alguna cosa que en realitat no sabem».

Però també hi ha aquells que presumeixen dels estudis científics. Si hi ha un missatge clau en aquest llibre, una frase que he agafat en prèstec i que utilitzo incansablement, és el concepte de “prova imparcial”. No tots els estudis es conceben de la mateixa manera, atès que hi ha moltes maneres de fer que un estudi estigui esbiaixat i donar equivocadament el que algú, en algun lloc, entindrà que és la resposta “correcta”.

De vegades l'evidència científica es pot distorsionar per distracció o pels motius més innocents (per això els motius són importants). Certs metges, pacients, professors, infermers, terapeutes ocupacionals i directius poden assumir que un tractament determinat, en el qual han invertit molta energia personal, és or pur.

Altres vegades, l'evidència científica pot ser distorsionada per altres raons. Seria desencertat caure en teories superficials de conspiració de la indústria farmacèutica, la qual ha aportat avenços importantíssims que salven vides. Tanmateix, també hi ha molts diners en joc en alguns estudis i, per raons que podrà descobrir en aquest llibre, el 90% dels assajos són duts a terme per la indústria. Això pot ser un problema quan els estudis finançats per la indústria tenen una probabilitat quatre vegades més gran d'obtenir un resultat positiu per al medicament del patrocinador que els assajos que compten amb fons independents. Llançar un medicament nou al mercat costa fins a 800 milions de dòlars: la major part d'aquesta suma es gasta abans que el medicament arribi al mercat, i encara que el medicament no resulti bo, els diners ja s'han desemborsat. Quan les despeses són tan altes, de vegades els ideals de la prova imparcial poden fallar.<sup>1</sup>

Així mateix, la forma en què es comunica l'evidència científica pot estar distorsionada i portar a conclusions errònies. En alguns casos, això pot donar-se a l'hora de presentar dades i xifres, quan s'explica només una part de la història, en restar importància als defectes o en seleccionar només aquella evidència científica que mostra el tractament sota una llum favorable.

Amb tot, en la cultura popular hi pot haver processos més interessants que també entren en joc. Tenim un comprensible desig de cures miraculoses, per més que la recerca moltes vegades detecta només millores modestes, alguna reducció del risc i moltes decisions subjectives. En els mitjans de comunicació tot això sol ser bandejat massa sovint

per un reguitzell de paraules com “cura”, “miracle”, “esperança”, “avançament transcendental” i “víctima”.<sup>2</sup>

En una època en què molta gent està tan desitjosa d’agafar les regnes de les seves vides i d’involucrar-se en les decisions sobre la seva pròpia atenció sanitària, és trist veure tanta informació distorsionada que no fa més que prendre’ns poder de decisió. En alguns casos, aquestes distorsions es concentren al voltant d’un medicament en particular: la presentació als mitjans de comunicació del Regne Unit de l’Herceptin com a cura miraculosa per al càncer de mama potser sigui l’exemple més contundent dels últims temps.<sup>3</sup>

No obstant això, en promocionar els seus propis tractaments i en confrontar l’evidència científica contrària a aquests, els promotors interessats i els seus amics dels mitjans de comunicació de vegades poden provocar un dany encara més gran, ja que soscaven activament la comprensió de la població sobre com esbrinem si alguna cosa és beneficiosa o perjudicial.

Les pastilles de sucre homeopàtiques no donen un millor resultat que les pastilles placebo quan se les compara en la majoria d’estudis imparcials. Però quan se’ls confronta a aquesta evidència científica, els homeòpates addueixen que hi ha alguna cosa equivocada en la idea de realitzar un assaig, que hi ha una raó complexa per la qual les seves pastilles, de manera exclusiva entre les altres, no es poden avaluar mitjançant proves. Els polítics, a l’enfrontar-se a l’evidència científica que demostra que el programa educatiu per prevenir l’embaràs adolescent al qual donen suport ha fracassat, poden caure en el mateix tipus de defensa especial. En realitat, com aquest llibre mostrarà, qualsevol afirmació sobre l’efecte d’una intervenció pot ser objecte d’una prova imparcial i transparent.<sup>4</sup>

En ocasions, aquelles distorsions poden ser més profundes encara i afectar la comprensió de la ciutadania en general. En una revisió sistemàtica recent de totes les proves més imparcials, es va observar que no hi ha proves que demostrin que prendre vitamines antioxidants pugui allargar la vida (de fet, fins i tot la pot escurçar). Amb aquest tipus de síntesi, tal com s’explica molt bé en aquest llibre, se segueixen unes regles clares i es descriu on buscar l’evidència científica, quines proves es poden incloure i com s’ha d’avaluar la seva qualitat. Tanmateix, quan les revisions sistemàtiques produeixen un resultat que qüestiona les asseveracions dels fabricants de suplementos antioxidants, els diaris i les revistes s’omplen de crítiques falses que sostenen que es van triar de manera selectiva els estudis individuals per fer la revisió sistemàtica; que delibera-

dament i per raons de filiacions polítiques o de franca corrupció, s'ha fet cas omís d'aquesta evidència científica favorable; i així successivament.<sup>5</sup>

És una situació lamentable. Es pot dir tranquil·lament que el concepte de revisió sistemàtica —analitzar la totalitat de l'evidència científica— ha suposat una de les innovacions més importants de la medicina dels darrers 30 anys. En defensar el seu negoci, obstaculitzant l'accés de la població a aquestes idees, els periodistes i les empreses farmacèutiques poden provocar-nos un gran perjudici.

I aquí rau el problema. Són moltes les raons per utilitzar aquest llibre. En primera instància, l'ajudarà a prendre les seves pròpies decisions sobre salut d'una manera molt més informada. Si treballa en medicina, els capítols que segueixen probablement superaran de bon tros qualsevol formació que hagi rebut en medicina basada en l'evidència. Pel que fa a la població, si hi ha més persones que entenen com fer comparacions imparcials i determinar si una intervenció és millor que una altra, llavors, com els autors argumenten, en lloc de sentir recança per la recerca, el públic podria lluitar activament per tenir una major participació en la reducció de les incerteses que envolten els tractaments que li interessin.

Però hi ha una raó final per llegir aquest llibre: aprendre els trucs del nostre ofici. Aquesta raó no té res a veure amb la qüestió pràctica: senzillament aquest és un tema interessant, atractiu i intel·ligent. En aquest llibre això s'explica millor que en qualsevol altre lloc, gràcies a l'experiència, el coneixement i l'empatia dels seus autors.

*Els tractaments, a prova* aporta un enfocament humà a preguntes de la vida real. La medicina té a veure amb el patiment humà i la mort, però també amb la debilitat humana dels investigadors i dels responsables de prendre decisions: això es plasma en aquest llibre, en les històries personals i en els dubtes dels investigadors, en les seves motivacions, inquietuds i canvis d'opinió. És inusual que es faciliti l'accés del públic a aquest vessant de la ciència, en el qual els autors es mouen amb comoditat, des dels articles científics seriosos fins als racons més efímers de la bibliografia mèdica: es poden trobar perles inesperades en els fils de discussió sobre els articles científics, en els comentaris, les autobiografies i les digressions informals.

Aquest llibre s'hauria de llegir en totes les escoles i en totes les sales d'espera. Fins aleshores, està a les seves mans. Segueixi llegint.

**Ben Goldacre**  
**Agost de 2011**



## **Pròleg a la primera edició de *Testing Treatments***

---

Aquest llibre és bo per a la salut. Aporta llum sobre els misteris de com es prenen les decisions sobre la vida i la mort. Mostra com aquests criteris generalment tenen moltes falles i desafia els metges de tot el món a modificar les seves pràctiques.

Això ho aconseguix sense provocar pors innecessàries i admirant sincerament molts dels èxits de la medicina moderna. En tot moment el seu objectiu és millorar la pràctica mèdica, no desacreditar-la.

Els anys vuitanta vaig tenir la primera visió reveladora de l'arrelada deixadesa en la medicina, quan em van convidar a participar com a membre profà d'un comitè de consens format per avaluar les millors pràctiques en el tractament del càncer de mama. Vaig quedar impactat (com potser ho quedi el lector quan llegeixi més sobre aquest tema al capítol 2 [ara capítol 3]). Vam considerar l'evidència científica dels investigadors i metges més destacats i vam descobrir que alguns dels consultors més eminents treballaven basant-se en pressentiments o en flagrants prejudicis i que la probabilitat que una dona sobrevisqués o quedés deformada per una operació depenia en gran mesura de qui la tractava i de quins eren aquests prejudicis. Un cirurgià era partidari de la mutilació heroica, un altre preferia una tumorectomia senzilla, un tercer optava per la radioteràpia agressiva i així successivament. Era com si l'era de l'avaluació científica els hagués passat de llarg.

En realitat, moltes vegades aquest era el cas i per a molts metges encara ho és. Si bé les coses han millorat, molts professionals mèdics amb talent, sincers i competents són sorprenentment ignorants respecte el que constitueix la bona evidència científica. Fan el que fan perquè els ho van ensenyar a la facultat de medicina, o perquè és el que fan altres metges, o perquè la seva experiència els diu que funciona. Però l'experiència personal, si bé és seductora, sovint és terriblement enganyosa,

tal com es mostra en aquest llibre amb una claredat brutal.

Alguns metges diuen que és ingenu aplicar el rigor científic en el tractament de pacients individuals. La medicina, sostenen, és tant una ciència com un art. Tanmateix, per més noble que soni la frase, és contradictòria. Per descomptat, el coneixement mèdic és finit i en qualsevol persona les complexitats són gairebé infinites, de manera que sempre hi ha un element d'incertesa. A la pràctica, la bona medicina sistemàtica requereix un bon treball d'intuïció. Però en el passat, molts professionals mèdics han desdibuixat massa sovint la distinció entre la conjectura i l'evidència científica sòlida. De vegades fins i tot proclamen certesa on en realitat hi ha un dubte considerable. Eviten les dades fiables perquè no saben exactament com avaluar-les.

En aquest llibre s'explica la diferència entre l'experiència personal i les formes més complexes, però millors, de distingir el que és eficaç del que és ineficaç i el que és segur del que no ho és. Els autors eviten els termes tècnics en la mesura del que és possible i empen expressions senzilles com “proves imparcials”. Adverteixen que la ciència, de la mateixa manera que tot el que afecta l'ésser humà, és propensa a l'error i al biaix (a través d'equivocacions, de vanitat o, especialment perniciosos en medicina, d'interessos comercials); també ens recorden que, tot i així, és l'aproximació meticulosa de la ciència la que ha creat gairebé tots els avenços més notoris del coneixement humà. Els metges (i els professionals dels mitjans de comunicació com jo) han de deixar de desacreditar la investigació clínica “com assajos amb conillots d'Índies”; per contra, hi ha un imperatiu moral perquè tots els professionals mèdics promoguin els estudis imparcials amb els seus pacients per tal que aquests hi participin.

Aquest és un llibre important per a tots aquells interessats en la pròpia salut, en la de la seva família o en la política sanitària. En general, els pacients es veuen com els receptors de l'atenció sanitària, més que com a participants. La tasca que tenim per davant és responsabilitat tant nostra —els profans en el nom dels quals es practica la medicina i de les butxaques dels quals surt la remuneració dels professionals de la salut— com dels metges i els investigadors d'aquest camp. Si només som usuaris passius de la medicina, mai no millorarem els estàndards. Si preferim les respostes simplistes, obtindrem una pseudociència. Si no fomentem els estudis rigorosos dels tractaments, obtindrem tractaments inútils i en alguns casos perillosos barrejats amb allò que realment sí que funciona.

Aquest llibre és un veritable manifest per millorar les coses i els pa-

cients en són l'eix central. També és un llibre important per a metges, estudiants de medicina i investigadors, els quals es beneficiarien amb els seus ensenyaments. En un món ideal, seria obligatòria la lectura per a tots els periodistes i estaria disponible per a tots els pacients, perquè si els metges són incompetents a l'hora de sospesar l'evidència científica, en general nosaltres, que posem la nostra vida en joc, encara som pitjors.

Li dono la meua paraula: si aquest tema de posar a prova els tractaments li ve de nou, després d'haver llegit el llibre ja no tornarà a pensar igual respecte a qualsevol consell del seu metge.

**Nick Ross**  
**Periodista, presentador de ràdio i televisió**  
**16 de novembre de 2005**



## Prefaci

---

La primera edició de *Testing Treatments (Els tractaments, a prova)*, publicada el 2006, estava inspirada per una pregunta: «Com assegurar que la investigació dels tractaments mèdics coincideixi amb les necessitats dels pacients?». La nostra experiència col·lectiva —que en aquest cas incloïa l’Imogen Evans, doctora en medicina, exinvestigadora i periodista; la Hazel Thornton, pacient i defensora llega independent de la qualitat en la recerca i l’atenció sanitària; i l’Iain Chalmers, investigador dels serveis de salut— constatava que sovint la investigació no abordava aquesta qüestió clau. Més encara, teníem plena consciència que molts tractaments mèdics, tant nous com vells, no estaven basats en evidència científica sòlida. Aleshores ens vam plantejar escriure un llibre per promoure una avaluació pública dels efectes dels tractaments que fos més crítica i que servís per encoratjar el diàleg entre el pacient i el professional.

Ens va animar el nivell d’interès que va suscitar *Testing Treatments*, tant en la impressió original de la British Library com quan vam posar el text a disposició gratuïta a Internet a [www.jameslindlibrary.org](http://www.jameslindlibrary.org), així com el fet que va resultar atractiu per als lectors professionals i per als no professionals. La primera edició de *Testing Treatments* s’ha utilitzat com a material didàctic en molts països i es poden descarregar moltes traduccions completes de forma gratuïta a [www.testingtreatments.org](http://www.testingtreatments.org).

Des del principi vam pensar en *Testing Treatments* com un treball en curs; gairebé sempre hi haurà incerteses sobre els efectes dels tractaments, nous o vells, i, per tant, una necessitat contínua que tots els tractaments siguin posats a prova de manera adequada. Per això, és fonamental consultar una vegada i una altra l’evidència científica, revisar críticament i de manera sistemàtica l’evidència científica existent abans de començar una investigació nova i, de la mateixa manera, interpretar els nous resultats a la llum de les revisions sistemàtiques actualitzades.

En embarcar-nos en la segona edició de *Testing Treatments*, el nostre trio s'ha transformat en quartet amb la incorporació del Paul Glasziou, un metge general i investigador que havia assumit el compromís d'aplicar les dades científiques de qualitat a la pràctica clínica diària. Tenim una editorial nova —Pinter & Martin, que s'ha encarregat de la reimpressió de la primera edició del 2010— i el text nou es pot consultar a Internet de manera gratuïta, com abans.

Mentre que la nostra premissa bàsica segueix essent la mateixa, el text original s'ha revisat exhaustivament i s'ha actualitzat. Per exemple, ampliem la cobertura dels beneficis i danys del cribratge en un capítol a part (capítol 4) titulat “Abans no necessàriament vol dir millor”. I a “La regulació dels estudis terapèutics: ajuda o obstacle?” (capítol 9) descrivim com la recerca pot ser controlada en excés en detriment dels pacients. A la penúltima secció (capítol 12) preguntem: “Llavors, com s'aconsegueix una millor atenció sanitària?” i mostrem com es pot utilitzar l'evidència científica de manera que pugui marcar una veritable diferència per a tots nosaltres. Tanquem amb el nostre projecte per a un futur millor i un pla d'acció (capítol 13).

Esperem que el nostre llibre contribueixi a una millor comprensió sobre com els tractaments es poden i s'han de posar a prova de manera imparcial, i com tothom hi pot contribuir perquè això succeeixi. Aquesta no és una “guia sobre els millors tractaments” considerats de manera individual. Més aviat remarca temes que són fonamentals per aconseguir que la investigació tingui bases sòlides, es realitzi correctament, sigui capaç de distingir entre tractaments nocius i útils, i es dissenyi amb l'objectiu de respondre les preguntes que importen als pacients, a la població i als professionals de la salut.

**Imogen Evans, Hazel Thornton,  
Iain Chalmers, Paul Glasziou**  
Agost de 2011

## Introducció

---

«No hi ha manera de saber quan les nostres observacions sobre els complexos esdeveniments de la natura són completes. Com bé va assenyalar Karl Popper, el nostre coneixement és finit, però la nostra ignorància és infinita. En medicina, mai no podem estar segurs de les conseqüències de les nostres intervencions; tan sols podem reduir el marge d'incertesa. Aquesta confessió no és tan pessimista com sona: les afirmacions que resisteixen un escrutini intens i repetit sovint resulten molt fiables. Tals “veritats funcionals” són els elements amb què es construeixen les estructures raonablement sòlides en què es recolzen les nostres accions diàries a la capçalera del pacient.»

William A. Silverman. *Where's the evidence?*  
Oxford: Oxford University Press; 1998. 165 p.

---

La medicina moderna ha reeixit summament. Resulta difícil imaginar com hauria estat la vida sense els antibiòtics. El desenvolupament d'altres medicaments eficaços ha revolucionat el tractament dels atacs cardíacs i la hipertensió; també ha transformat la vida de moltes persones amb esquizofrènia. En la majoria dels països, la vacunació dels nens ha fet de la poliomielitis i la diftèria un record llunyà, i les pròtesis artificials han alleujat el dolor i disminuït la discapacitat d'una infinitat de persones. Les tècniques modernes de diagnòstic per la imatge, com l'ecografia, la tomografia computada (TC) i les imatges per ressonància magnètica (IRM), han contribuït que es diagnostiqui amb precisió els pacients i que se'ls administri el tractament correcte. El diagnòstic de molts tipus de càncer solia significar una sentència de mort, mentre que avui dia els pacients generalment viuen amb el seu càncer en lloc de morir a causa d'aquest. A més, la sida/VIH ha deixat de ser una malaltia que mata ràpidament per convertir-se en una malaltia crònica

(prolongada).

Per descomptat, moltes millores en la salut són conseqüència dels progressos realitzats en matèria social i de salut pública, com l'accés a l'aigua potable, el sanejament i les millores en l'habitatge. Però fins i tot per als escèptics seria difícil passar per alt les notables repercussions de l'atenció mèdica moderna. En l'últim mig segle, aproximadament, la millora de l'atenció sanitària ha contribuït en gran mesura a l'augment en l'esperança de vida i en la qualitat de vida, especialment per a les persones amb malalties cròniques.<sup>1,2</sup>

No obstant això, els triomfs de la medicina moderna fàcilment poden portar-nos a passar per alt molts dels seus problemes persistents. Fins i tot en l'actualitat, es prenen massa decisions mèdiques sobre la base d'una evidència científica deficient. Encara existeix una quantitat excessiva de tractaments mèdics que perjudiquen els pacients; alguns dels quals tenen escàs benefici comprovat, o cap, i altres són útils però no s'utilitzen prou. Com pot succeir això quan, cada any, els estudis sobre els efectes dels tractaments generen una allau de resultats? Lamentablement, les proves solen ser poc fiables i, a més, moltes de les investigacions que es duen a terme no aborden les preguntes que els pacients necessiten que responguin.

Part del problema és que, molt poques vegades, els efectes d'un tractament són realment obvis o notables. Generalment, hi haurà incerteses sobre l'eficàcia dels tractaments nous o sobre si a la pràctica seran més beneficiosos que perjudicials. Per això, per identificar de manera fiable els efectes dels tractaments, es necessiten estudis imparcials dissenyats a consciència, és a dir, estudis que estiguin pensats per reduir els biaixos i que tinguin en compte la intervenció de l'atzar (vegeu capítol 6).

La impossibilitat de predir amb exactitud què passarà quan una persona contreu una malaltia o rep un tractament es coneix com la llei de Franklin, anomenada així per l'estadista nord-americà del segle XVII Benjamin Franklin, qui encertadament va sostenir que: «No hi ha res més segur en el món que la mort i els impostos».<sup>3</sup> No obstant això, la llei de Franklin no és un raonament habitual a la societat. A les escoles no es posa èmfasi suficient en la inevitabilitat de la incertesa, com tampoc en altres conceptes fonamentals, com per exemple, la manera d'obtenir i interpretar evidència científica o la manera d'entendre la informació sobre probabilitats i riscos. Tal com ho va expressar un comentarista: «A l'escola, els van ensenyar sobre substàncies químiques en tubs d'assaig, amb equacions per descriure el moviment i potser una mica sobre fotosíntesi. Però, segurament, no els van ensenyar res sobre la



## NO N'ESTIGUI TAN SEGUR

«A través de la recerca podem conèixer millor les coses. Però pel que fa a la veritat certa, cap home no l'ha coneguda, ja que tot no és sinó una teranyina de suposicions.»

Xenòfanes, segle VI AC.

«Sempre estic segur d'allò que és una qüestió d'opinió.»

Charlie ("Peanuts") Brown, segle XX.

«Els nostres nombrosos errors mostren que la pràctica de la inferència causal... segueix essent un art. Si bé per ajudar-nos hem desenvolupat tècniques analítiques, convencions i mètodes estadístics i criteris lògics, en última instància les conclusions a les quals arribem són qüestió d'opinió.»

Susser M. *Causal thinking in the health sciences*.  
Oxford: Oxford University Press, 1983.

mort, el risc, les estadístiques ni sobre els avenços científics que poden matar o curar». <sup>4</sup> I si bé la pràctica de la medicina basada en evidència científica sòlida ha salvat in comptables vides, ens veuríem en dificultats si haguéssim de trobar en algun museu de ciència una exposició que expliqués els principis bàsics de la investigació científica.

Tanmateix, els conceptes d'incertesa i risc realment són importants. Prenguem, per exemple, la impossibilitat lògica de "provar un negatiu", és a dir, de demostrar que alguna cosa no existeix o que un tractament no té cap efecte. No es tracta merament d'un argument filosòfic; també té conseqüències pràctiques importants, tal com ho il·lustra l'experiència amb Bendectin, un medicament que combina els principis actius doxilamina i piridoxina (vitamina B6). Bendectin (també comercialitzat com Debendox i Diclectin) era una prescripció d'ús molt difós per alleujar les nàusees en el primer trimestre de l'embaràs. Posteriorment hi va haver denúncies que Bendectin causava defectes congènits, que aviat van desembocar en una allau de demandes judicials. Pressionats per tots els judicis, els fabricants de Bendectin el van retirar del mercat el 1983. En diverses revisions posteriors de totes les proves, no es va poder comprovar cap associació del medicament amb les anomalies congènites, és a dir, no va ser possible demostrar de forma concloent

que no va produir cap mal, però tampoc no hi havia proves que demostrassin que sí que en causés. Irònicament, com a conseqüència de la retirada de Bendectin, es coneix considerablement menys el potencial per causar anomalies congènites dels únics medicaments disponibles per tractar les nàusees matinals a les embarassades.<sup>5</sup>

Normalment, el màxim que la investigació pot fer és minimitzar les incerteses. Els tractaments poden ser perjudicials i, al mateix temps, útils. Les investigacions de qualitat i realitzades correctament poden indicar la probabilitat que un determinat tractament per a un problema de salut produeixi beneficis o danys en comparar-lo amb un altre tractament o amb cap tractament. Ja que les incerteses sempre hi són, és útil tractar d'evitar la temptació de veure-ho tot en blanc i negre. A més, raonar en funció de les probabilitats atorga poder.<sup>6</sup> La gent necessita conèixer la probabilitat que ocorri un determinat desenllaç d'una malaltia (com un accident cerebrovascular en algú amb pressió arterial alta), els factors que afecten la probabilitat que ocorri un accident cerebrovascular i la probabilitat que un tractament canviï les possibilitats que ocorri un accident cerebrovascular. Si compten amb prou informació fiable, els pacients i els professionals de la salut poden treballar junts per avaluar el balanç entre els beneficis i els danys dels tractaments. D'aquesta manera, podran triar l'opció que, probablement, sigui la més adequada a les circumstàncies particulars i les preferències del pacient.<sup>7</sup>

El nostre objectiu a *Els tractaments, a prova* és millorar la comunicació i fomentar la confiança que els pacients dipositen en els professionals de la salut, no pas socavar-la. Però això només s'aconseguirà quan els pacients puguin ajudar-se a si mateixos i ajudar els professionals de la salut a avaluar críticament les opcions de tractament.

Al capítol 1, es descriu breument per què són necessaris els estudis imparcials dels tractaments i com alguns tractaments nous han tingut efectes perjudicials inesperats. Al capítol 2 es descriu com els efectes esperats d'altres tractaments no van arribar a materialitzar-se, i es destaca el fet que molts tractaments d'ús freqüent no s'han avaluat adequadament. Al capítol 3 s'exemplifica per què un tractament més intensiu no necessàriament és millor. Al capítol 4 s'explica per què sotmetre persones sanes a cribratge (detecció sistemàtica) a la cerca d'indicis primers d'una malaltia pot ser tant perjudicial com beneficiós. Al capítol 5 es destaquen algunes de les moltes incerteses que prevalen en gairebé tots els aspectes de l'atenció sanitària i s'explica com abordar-les.

En els capítols 6, 7 i 8 es presenten alguns "detalls tècnics" sense recórrer a tecnicismes. Al capítol 6 es descriuen les bases per a la rea-

lització d'estudis imparcials dels tractaments, posant l'èmfasi en la importància de comparar elements similars. Al capítol 7 es plantegen les raons per les quals és indispensable tenir en compte la intervenció de l'atzar. Al capítol 8 s'explica per què és tan important avaluar sistemàticament tota l'evidència científica pertinent i fiable.

Al capítol 9 es descriu per què els sistemes que regulen la recerca sobre els efectes dels tractaments, a través dels comitès ètics d'investigació i altres òrgans, poden obstaculitzar la possibilitat de realitzar estudis adequats, i s'explica per què és possible que aquella reglamentació no aconseguixi promoure els interessos dels pacients. El capítol 10 contrasta les diferències fonamentals entre la bona recerca, la dolenta i la innecessària en relació amb els efectes dels tractaments; s'explica com moltes vegades les prioritats comercials i acadèmiques distorsionen la recerca i aquesta no aborda qüestions que podrien tenir una veritable repercussió en el benestar dels pacients.

En el capítol 11 es detalla què poden fer els pacients i la població en general perquè els tractaments siguin sotmesos a millors proves. Al capítol 12 s'analitza com les proves sòlides que s'han obtingut de la recerca terapèutica poden millorar l'atenció sanitària que s'ofereix als pacients. Finalment, al capítol 13 es presenta un projecte per a un futur millor i es conclou amb un pla d'acció.

Nosaltres, els autors, estem compromesos amb el principi d'accés equitatiu a una atenció sanitària eficaç que respongui a les necessitats de les persones. Al seu torn, aquesta responsabilitat social depèn de la informació fiable i accessible obtinguda d'investigacions sòlides sobre els efectes de les proves diagnòstiques i els tractaments. Com que enlloc abunden els recursos destinats a l'atenció sanitària, els tractaments han d'estar basats en proves consistents i se'ls ha d'emprar de manera eficient i justa, per tal que tota la població tingui la possibilitat de beneficiar-se dels avenços de la medicina. És irresponsable malgastar recursos valuosos en tractaments que ofereixen un benefici escàs, o malgastar, sense una bona raó, les oportunitats per avaluar tractaments sobre els quals es coneix poc. Els estudis imparcials dels tractaments són, per tant, de vital importància per garantir la igualtat d'accés a les opcions terapèutiques.

Esperem que, en acabar de llegir *Els tractaments, a prova*, vostè, lector, comparteixi en certa mesura el nostre profund interès pel tema i, en conseqüència, formuli preguntes incòmodes sobre els tractaments, reconegui les àrees on falten coneixements mèdics i participi en els estudis de recerca per tal d'obtenir respostes per al seu benefici i el de qualsevol altri.



# 1 Això és nou... però, és millor?

---

## PER QUÈ SÓN NECESSARIS ELS ESTUDIS IMPARCIALS DELS TRACTAMENTS?

Sense una avaluació justa i imparcial, és a dir, no esbiaixada, és possible que es prescriuin tractaments inútils o fins i tot perjudicials perquè es pensa que són útils o, per contra, que es rebutgin tractaments útils perquè es creu que són inútils. Els estudis imparcials s'han d'aplicar a tots els tractaments, sense tenir en compte l'origen ni la seva classificació com a convencionals, complementaris o alternatius. Les teories no verificades sobre els efectes dels tractaments, per convinents que semblin, senzillament no són suficients. Algunes teories predeien que certs tractaments funcionarien, però els estudis imparcials van revelar el contrari; altres teories van preveure amb seguretat que un tractament no serviria quan, de fet, els estudis van indicar que sí.

Encara que hi ha una tendència natural a pensar que “nou” significa “millor”—com succeeix a la publicitat de detergents per a rentadores—quan es duen a terme estudis imparcials per avaluar nous tractaments, realment és tan probable que es demostrï que són pitjors com que es demostrï que són millors que els existents. Hi ha una tendència igualment natural a pensar que, pel fet que alguna cosa ha existit durant molt de temps, hauria de ser innòcua i eficaç. Però l'atenció sanitària està plena de tractaments que es basen en l'hàbit o en creences molt arrelades, en lloc d'estar basats en dades científiques: tractaments que en molts casos no fan cap bé i que de vegades ocasionen un dany considerable.

No hi ha res de nou pel que fa a la necessitat de disposar d'estudis imparcials: al segle XVIII, James Lind va utilitzar un estudi imparcial per comparar sis dels remeis que es feien servir llavors per tractar l'escorbut, una malaltia que acabava amb la vida d'un gran nombre de mariners durant els viatges llargs. Va demostrar així que les taronges i les

## LES ANÈCDOTES SÓN SIMPLEMENT ANÈCDOTES

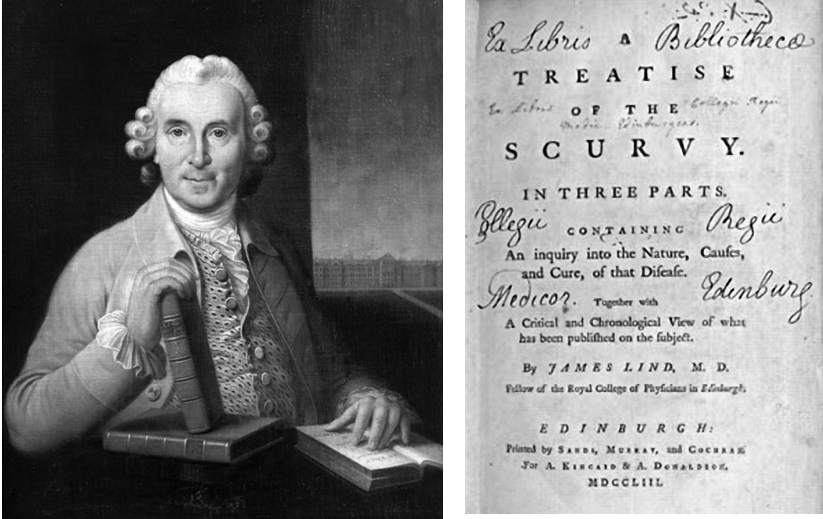
«Els nostres cervells semblen estar dissenyats per a les anècdotes i aprenem més fàcilment a través d'històries convincents, però m'aterreix pensar que hi hagi tantes persones, inclosos molts dels meus amics, que no s'adonin dels riscos d'aquest enfocament. La ciència sap que les anècdotes i les experiències personals poden induir a errors fatals, per això exigeix resultats que siguin avaluable i repetibles. Per altra banda, la medicina només pot confiar en la ciència fins a cert punt. La variabilitat humana és massa gran com per estar completament segurs d'alguna cosa pel que fa als pacients individuals, de manera que, efectivament, sovint són moltes les possibilitats de deixar-se portar per una suposició. Siguem clars pel que fa als límits perquè, si hom se n'aparta, ràpidament es traeix l'essència de la ciència: es prenen els camins més fàcils i es barregen els fets i les opinions, fins que es torna difícil distingir els uns de les altres.»

Ross N. Foreword. A: Ernst E, ed. *Healing, hype, or harm? A critical analysis of complementary or alternative medicine*. Exeter: Societas, 2008:vi-vii.

llimonas, que ara se sap que contenen vitamina C, eren una cura molt eficaç.

El 1747, quan prestava servei com a cirurgià de bord al vaixell de guerra HMS Salisbury, James Lind va reunir dotze dels seus pacients amb escorbut que estaven en estadis similars de la malaltia, els va allotjar a la mateixa part del vaixell i es va assegurar que tots rebessin la mateixa alimentació. Això va ser fonamental; estava creant condicions similars per a tots (vegeu el capítol 6 i el requadre [Harrison] en el capítol 3). De seguida, Lind va assignar als mariners, de dos en dos, un dels sis tractaments per a l'escorbut que estaven en voga: sidra, àcid sulfúric, vinagre, aigua de mar, nou moscada o dues taronges i una llimona. Les fruites van ser les guanyadores, sense cap dubte. Més endavant, l'Almirallat ordenà que es proveïssin tots els vaixells amb suc de llimona, amb la qual cosa, a la fi del segle XVIII, la temible malaltia havia desaparegut de l'Armada Reial.

Entre els tractaments que Lind va comparar, el Reial Col·legi de Metges recomanava l'àcid sulfúric, mentre que l'Almirallat s'inclinava pel vinagre. L'estudi imparcial de Lind va demostrar que les dues au-



**Figura 1.** James Lind (1716-1794), cirurgià naval escocès, retratat amb els llibres que va escriure i la pàgina que conté el títol del seu llibre més famós, en el qual va documentar un assaig comparatiu del 1747 en què es demostrava que les taronges i les llimones eren el tractament més eficaç contra l'escorbut, en comparació amb altres sis tractaments utilitzats en aquells temps (vegeu [www.jameslindlibrary.org](http://www.jameslindlibrary.org)).

toritats estaven equivocades. És sorprenent la freqüència amb què les autoritats influents s'equivoquen. El fet de confiar massa en opinions, costums o precedents en lloc de recolzar-se en els resultats d'estudis imparcials segueix causant greus problemes en l'atenció sanitària (vegeu més endavant i el capítol 2).

Avui dia, les incerteses sobre els efectes dels tractaments sovint es posen de relleu quan els metges i altres professionals de la salut discrepen respecte del millor mètode per tractar una malaltia (vegeu el capítol 5). Els pacients i la població en general, així com els metges, tenen un important paper a exercir en l'abordatge d'aquestes incerteses. És del màxim interès, tant per als pacients com per als professionals de la salut, que la investigació sobre els tractaments sigui rigorosa. Així com els professionals de la salut han d'assegurar-se que les seves recomanacions terapèutiques estan basades en dades científiques sòlides, els pacients tenen l'obligació d'exigir que això sigui així. El públic només podrà confiar en tot el que la medicina moderna ofereix creant aquesta associació indispensable (vegeu els capítols 11, 12 i 13).

## EFECTES NEGATIUS INESPERATS

### La talidomida

La talidomida és un exemple particularment esgarrifós d'un nou tractament que va fer més mal que bé.<sup>1</sup> Aquest somnífer es va introduir a finals dels anys cinquanta com una opció aparentment més segura que els barbitúrics que es prescrivien regularment en aquella època; a diferència d'aquests, les sobredosis de talidomida no provocaven coma. La talidomida es va recomanar sobretot a dones embarassades, a les quals també se'ls administrava talidomida per a les nàusees matinals.

A principis dels anys seixanta, els obstetres van començar a observar un augment molt marcat de casos de nadons amb greus malformacions en braços i cames. Aquesta alteració, abans molt rara, produïa un escurçament tal de les extremitats que les mans i els peus semblaven brotar directament del tronc. Alguns metges d'Alemanya i Austràlia van relacionar aquestes malformacions en nounats amb el fet que les mares havien pres talidomida al principi de l'embaràs.<sup>2</sup>

A finals de 1961, el fabricant va retirar la talidomida del mercat. Uns

### UNA TRÀGICA EPIDÈMIA DE CEGUESA EN ELS NADONS

«En el període immediatament posterior a la Segona Guerra Mundial es van introduir molts tractaments nous per millorar el pronòstic dels nadons prematurs. En els anys següents, es va reconèixer amb dolor que alguns d'aquests tractaments havien produït efectes perjudicials completament inesperats. La més notable d'aquestes experiències clíniques tràgiques va ser una 'epidèmia' de ceguesa, la fibroplàsia retrolenticular, entre els anys 1942 i 1954. Es va descobrir que aquest trastorn s'associava amb la manera en què s'havia anat administrant oxigen suplementari en l'atenció dels recent nascuts amb un desenvolupament incomplet. Els esforços per aturar aquesta epidèmia, que es va perllongar dotze anys, van oferir una trista demostració de la necessitat de planificar i realitzar avaluacions de totes les innovacions mèdiques abans que s'acceptin per a l'ús general.»

Silverman WA. *Human experimentation: a guided step into the unknown*. Oxford: Oxford University Press, 1985:vii-viii.



anys més tard, després d'una sèrie de campanyes públiques i demandes judicials, les víctimes van començar a rebre indemnitzacions. El nombre de víctimes amb aquestes terribles anomalies va ser immens: en els gairebé 46 països on es va prescriure la talidomida (en alguns dels quals fins i tot es venia sense recepta mèdica), hi va haver milers de nadons afectats. La tragèdia de la talidomida va commocionar igualment els metges, la indústria farmacèutica i els pacients, i va donar peu a una transformació radical del procés de desenvolupament i aprovació de medicaments a tot el món.<sup>3</sup>

## Vioxx

Tot i que s'han endurit considerablement les normes que regulen la recerca sobre els efectes dels medicaments, ni tan sols amb les millors pràctiques de recerca no es pot garantir una seguretat absoluta. Els anti-inflamatoris no esteroïdals (AINE) són un bon exemple de per què és necessària la vigilància en relació amb els medicaments (farmacovigilància). Els AINE generalment s'usen per alleujar el dolor i reduir la inflamació en diverses malalties (per exemple, l'artritis) i també per reduir la temperatura en els pacients amb febre. Els AINE "tradicionals" inclouen molts fàrmacs de venda lliure, com l'aspirina i l'ibuprofèn. Entre els seus efectes secundaris reconeguts hi consten la irritació gastrointestinal, que deriva en dispèpsia ("indigestió"), i de vegades en hemorràgies o fins i tot úlceres gàstriques (a l'estómac). Per tant, hi havia una bona raó perquè les companyies farmacèutiques miressin de desenvolupar AINE que no causessin aquestes complicacions.

El rofecoxib (més conegut pel seu nom comercial, Vioxx, però també comercialitzat com Ceoxx i Ceeoxx) es va introduir el 1999 com una alternativa suposadament més segura que els compostos tradicionals. En poc temps es va convertir en una prescripció freqüent. Al cap d'uns cinc anys més tard, el fabricant de Vioxx el va retirar del mercat a causa de l'augment del risc de complicacions cardiovasculars, com atacs cardíacs i accidents cerebrovasculars. Aleshores, què havia passat?

L'FDA (Food and Drug Administration), que és l'organisme encarregat de vetllar pels aliments i els medicaments als Estats Units, va aprovar el Vioxx el 1999 per a l'«alleujament dels signes i símptomes de l'artrosi, el tractament del dolor agut en els adults i el tractament dels símptomes mensuals [és a dir, dels dolors mensuals]». Posteriorment, l'FDA va autoritzar l'ús de Vioxx per tractar els signes i símptomes de l'artritis reumatoide en adults i nens. Durant el desenvolupament del Vioxx, els científics de l'empresa farmacèutica es van adonar

dels efectes potencialment nocius en els mecanismes de coagulació de la sang, els quals podien augmentar el risc de formació de coàguls. No obstant això, els estudis que es van presentar a l'FDA, generalment de petita magnitud, es van concentrar en l'evidència científica de l'efecte antiinflamatori del Vioxx, ja que no estaven dissenyats per analitzar les possibles complicacions.<sup>4</sup>

Abans de l'aprovació de l'FDA, l'empresa ja havia iniciat un gran estudi dissenyat principalment per comparar els efectes secundaris intestinals amb aquells produïts per un altre AINE, el naproxèn, en pacients amb artritis reumatoide. Una vegada més, l'estudi no estava dissenyat específicament per detectar complicacions cardiovasculars. A més, amb posterioritat van sorgir dubtes respecte els conflictes d'interessos entre els membres del comitè de vigilància de les dades i la seguretat de l'estudi (aquests comitès s'encarreguen de supervisar els resultats acumulats dels estudis per determinar si hi ha alguna raó per aturar la investigació).

No obstant això, els resultats van demostrar que el Vioxx causava menys episodis d'úlceres gàstriques i hemorràgies gastrointestinals que el naproxèn, encara que es va detectar un nombre més gran d'atacs cardíacs en el grup que va rebre el Vioxx. Tot i així, l'informe de l'estudi, publicat en una important revista mèdica, va rebre moltes crítiques. Entre els defectes de l'estudi, cal destacar que els resultats es van analitzar i es van presentar de tal manera que es minimitzés la gravetat dels riscos cardiovasculars. El director de la revista va al·legar posteriorment que els investigadors havien amagat dades decisives sobre aquests efectes secundaris. Malgrat això, els resultats que es van presentar a l'FDA el 2000, i que el Comitè Assessor sobre Artritis (Arthritis Advisory Committee) va analitzar el 2001, van avalar la decisió de l'FDA de modificar la informació sobre la seguretat del Vioxx a l'etiqueta, per advertir sobre el major risc d'atacs cardíacs i d'accidents cardiovasculars.

La companyia farmacèutica va seguir estudiant altres usos del Vioxx i el 2000 va començar un estudi per determinar si el fàrmac prevenia la formació de pòlips (petits tumors benignes que, amb el temps, poden esdevenir malignes) colorectals (al budell gros). El 2004 el fabricant va retirar el Vioxx del mercat com a conseqüència d'aquest estudi, el qual es va aturar de forma prematura quan els resultats provisionals van demostrar que el fàrmac s'associava amb un augment del risc de complicacions cardiovasculars. A l'informe publicat, els autors de l'estudi, que eren empleats del fabricant o consultors externs remunerats per l'empresa, van afirmar que les complicacions cardiovasculars només van

aparèixer després de 18 mesos de començar a prendre el Vioxx. Aquesta asseveració es fonamentava en una anàlisi plena d'errors, la qual després va ser corregida formalment per la revista que havia publicat l'informe.<sup>4</sup> Enfront de les nombroses demandes legals subsegüents per part dels pacients, el fabricant segueix al·legant que va actuar responsablement en tot moment, des dels estudis previs a l'aprovació fins al procés de vigilància de la seguretat posterior a la comercialització del Vioxx. També va reafirmar que considera que l'evidència científica demostrarà que la responsabilitat no va ser del Vioxx, sinó de factors preexistents de risc cardiovascular.<sup>5</sup>

Cinquanta anys després de la talidomida, l'escàndol Vioxx indica que encara hi ha molta feina a fer per garantir que els tractaments siguin avaluats de manera imparcial, que el procés sigui transparent i l'evidència científica, consistent. Tal com ho expressa un grup de comentaristes: «El nostre sistema ha de situar en primer lloc els interessos dels pacients. Les col·laboracions entre investigadors, metges en actiu, la indústria i les revistes mèdiques són fonamentals per desenvolupar el coneixement i millorar l'atenció dels pacients. En aquesta aliança, la confiança és un element necessari, però l'evidència científica recent demostra que cal establir sistemes adequats que protegeixin els interessos dels pacients. L'única manera d'extreure alguna cosa positiva d'aquest cas desafortunat és a través del compromís renovat de totes les parts interessades i de la institució d'aquells sistemes».<sup>4</sup>

## **Avandia**

El 2010, un altre fàrmac, la rosiglitazona, més conegut pel seu nom comercial, l'Avandia, va aparèixer en els titulars a causa dels efectes secundaris indesitjables que afectaven l'aparell cardiovascular. Deu anys abans, les autoritats sanitàries reguladores d'Europa i dels Estats Units havien autoritzat la comercialització de l'Avandia com un nou mètode de tractament de la diabetis tipus 2. Aquest tipus de diabetis apareix quan el cos no produeix suficient insulina o quan les cèl·lules del cos no responen a la insulina. És molt més freqüent que la diabetis tipus 1, en la qual el cos no produeix gens d'insulina. La diabetis tipus 2, que comunament s'associa a l'obesitat, en general pot ser tractada de manera satisfactòria mitjançant una alimentació adequada, activitat física i la presa de medicaments orals en comptes de la injecció d'insulina. Les complicacions a llarg termini de la diabetis tipus 2 inclouen l'augment del risc de patir atacs cardíacs o accidents cerebrovasculars; l'objectiu principal dels tractaments és reduir el risc d'aquestes complicacions.

L'Avandia es va promocionar com un medicament amb un mecanisme d'acció que ajudava en la regulació de la insulina del propi cos; també s'afirmava que era més eficaç en el control dels nivells de sucre a la sang que els fàrmacs anteriors. L'atenció estava posada en la concentració de sucre en sang, no en les greus complicacions que causen patiment als pacients i que a la llarga els pot matar.

Quan es va autoritzar la comercialització de l'Avandia, l'evidència científica sobre la seva eficàcia era limitada i no hi havia proves sobre el seu efecte pel que fa al risc dels pacients de patir atacs cardíacs i accidents cerebrovasculars. Les autoritats sanitàries reguladores van demanar al fabricant que realitzés estudis addicionals però, mentrestant, l'Avandia va esdevenir un medicament receptat de manera massiva i entusiasta a tot el món. Van començar a aparèixer i a acumular-se les notificacions d'efectes cardiovasculars adversos a un ritme constant; l'any 2004, a l'Organització Mundial de la Salut estaven prou preocupats com per demanar al fabricant que tornés a revisar l'evidència científica d'aquestes complicacions. Ho va fer i es va confirmar un augment en el risc.<sup>6</sup>

Van passar sis anys més fins que les autoritats sanitàries reguladores van estudiar detingudament l'evidència científica i van actuar en conseqüència. El setembre de 2010, l'FDA va anunciar que restringiria l'ús de l'Avandia estrictament a aquells pacients que no poguessin controlar la seva diabetis tipus 2 amb altres fàrmacs; aquell mateix mes, l'Agència Europea de Medicaments va recomanar que, en el transcurs dels dos mesos següents, se suspengués l'ús de l'Avandia. Les dues autoritats van adoptar aquesta decisió després de comprovar l'augment en el risc d'atacs cardíacs i accidents cerebrovasculars associat a l'ús d'aquest fàrmac. Mentrestant, uns investigadors independents van destapar una llarga llista d'oportunitats per intervenir que s'havien desaprofitat. Arran d'això, un grup de professionals de la salut va remarcar la imperiosa necessitat que les autoritats sanitàries i els metges «exigissin millors proves abans d'embarcar-se en la medicació massiva d'una gran quantitat de pacients que recorren a nosaltres cercant consell i tractament».<sup>7</sup>

### **Vàlvules cardíques mecàniques**

Els medicaments no són els únics tractaments que poden tenir efectes negatius imprevistos: els tractaments no farmacològics també poden implicar riscos greus. En l'actualitat, les vàlvules cardíques mecàniques són el tractament convencional per als pacients amb valvulopatia

cardíaca greu, i amb el pas dels anys s'han incorporat moltes millores en el seu disseny.

No obstant això, l'experiència amb un tipus determinat de vàlvula cardíaca mecànica va demostrar les conseqüències catastròfiques d'un intent de millorar-ne el disseny. Al començament dels anys setanta, es va introduir un dispositiu conegut com la vàlvula cardíaca de Björk-Shiley, però en els primers models es van observar complicacions associades amb la trombosi (formació de coàguls) que perjudicaven el seu funcionament. Per solucionar aquesta deficiència, a finals d'aquella dècada es va modificar el disseny per reduir la possibilitat de formació de coàguls.

El nou dispositiu consistia en un disc limitat per dos suports metàl·lics i d'aquest model se'n van implantar milers i milers arreu del món. Lamentablement, l'estructura de les vàlvules presentava defectes seriosos: un dels suports era propens a partir-se, defecte conegut com a "fractura del suport del disc", la qual cosa va comportar un funcionament valvular catastròfic i moltes vegades letal.

La fractura del suport del disc s'havia identificat com un problema durant les proves del dispositiu prèvies a la comercialització, però es va atribuir la causa a una soldadura defectuosa i no es va investigar a fons. Tot i així, l'FDA va acceptar aquesta explicació, juntament amb l'afirmació del fabricant, que el menor risc de trombosi valvular compensava amb escreix qualsevol risc de fractura del suport del disc. Quan el desastrós fracàs de les vàlvules va esdevenir massa evident, l'FDA finalment va actuar i va obligar a retirar la vàlvula del mercat el 1986, quan aleshores centenars de pacients ja havien mort innecessàriament. Encara que ara els sistemes de regulació dels productes han millorat i inclouen un millor seguiment dels pacients després de la comercialització, així com registres exhaustius dels pacients, encara existeix la necessitat urgent d'una major transparència per a la introducció de nous dispositius.<sup>8</sup>

## MASSA BO PER SER REAL

### Herceptin

Les empreses comercials no són les úniques a pregonar els avantatges dels nous tractaments, al mateix temps que en minimitzen els desavantatges. El desplegament publicitari professional i una cobertura mediàtica entusiasta també poden promocionar els beneficis mentre passen per alt els possibles inconvenients. Aquest costat negatiu pot incloure

tant efectes secundaris perjudicials com dificultats diagnòstiques, tal com ho demostren les proves científiques relatives al fàrmac trastuzumab (més conegut pel seu nom comercial Herceptin), que s'utilitza per al tractament del càncer de mama (vegeu també el capítol 3).

Al començament del 2006, les fortes pressions d'associacions de pacients i professionals, alimentades per la indústria farmacèutica i els mitjans de comunicació, van portar al Servei Nacional de Salut del Regne Unit a administrar l'Herceptin a pacients amb càncer de mama en estadi inicial. Va triomfar el “poder de la insistència dels pacients” —l'Herceptin es va presentar com un medicament miraculós (vegeu el capítol 11).

Tanmateix, en aquell moment l'ús de l'Herceptin només s'havia autoritzat per al tractament del càncer de mama metastàtic (disseminat) i no s'havia avaluat prou per al càncer de mama en estadi inicial. En realitat, els fabricants havien començat a tramitar l'autorització perquè el fàrmac es pogués emprar en el tractament dels estadis inicials de la malaltia en un subgrup de dones molt petit, aquelles amb anàlisis positives per a una proteïna coneguda com HER2. Tan sols una de cada cinc dones té aquest perfil genètic. La premsa, entusiasta però mancada de sentit crític, gairebé mai no destacava les dificultats i els costos de determinar amb precisió si una pacient era HER2 positiva i la possibilitat que rebés un diagnòstic incorrecte i, per tant, un tractament inadequat a causa d'un resultat “fals positiu”. Tampoc es feia èmfasi que almenys quatre de cada cinc pacients amb càncer de mama no són HER2 positives.<sup>9-12</sup>

No va ser fins mesos després d'aquell any que l'Institut Nacional per a la Salut i l'Excel·lència Clínica (NICE en les sigles angleses) —organització que s'encarrega d'analitzar imparcialment la informació científica i emetre recomanacions— va poder establir l'Herceptin com una opció de tractament per a les dones amb càncer de mama en estadi inicial HER2 positiu. Fins i tot en aquell moment, hi va haver una advertència important. A causa de l'acumulació de dades que indicaven que l'Herceptin podia tenir efectes adversos en la funció cardíaca, el NICE va recomanar als metges avaluar la funció cardíaca abans de prescriure el fàrmac i no oferir-lo a dones amb diferents problemes cardíacs, des d'una angina de pit fins a ritmes cardíacs anormals. El NICE va considerar que era necessari actuar amb prudència a causa dels efectes secundaris a curt termini, alguns d'ells greus. Els resultats a llarg termini, tant beneficiosos com perjudicials, triguen més a aparèixer.<sup>13</sup>

En altres països també hi va haver pressions similars pel que fa a

## QUE LA VORÀGINE NO ENS SUCCIONI

El 2006, una pacient del Regne Unit que per casualitat tenia formació en medicina es va veure arrossegada per la marea de l'Herceptin. L'any anterior li havien diagnosticat un càncer de mama HER2 positiu.

«Abans de rebre el diagnòstic, sabia poc sobre el tractament modern del càncer de mama i, igual que moltes pacients, vaig consultar a Internet. El lloc web de l'organització Breast Cancer Care duia a terme una campanya perquè totes les dones HER2 positives tinguessin accés a l'Herceptin, i m'hi vaig inscriure, ja que senzillament no podia entendre, segons la informació disponible en el lloc web i en els mitjans, com es podia negar un medicament tan eficaç a dones que, si presentaven una recidiva, el rebrien de totes maneres... Vaig començar a pensar que si no rebia aquest fàrmac tindria molt poques possibilitats de sobreviure al meu càncer! Periodistes del diari *The Sun* també es van posar en contacte amb mi, ja que donaven suport a la campanya d'Herceptin i els interessava el meu cas, com a metgessa i com a "víctima del càncer".

En acabar la quimioteràpia, vaig analitzar el tractament amb l'Herceptin amb el meu oncòleg. Va expressar la seva preocupació sobre els efectes cardíacs a llarg termini que havien sorgit en alguns estudis però que havien rebut escassa atenció al lloc web i en els mitjans, especialment si es considerava que el fàrmac s'estava administrant a dones que, d'altra banda, eren sanes. A més, l'anàlisi més acurada del "benefici del 50%", que havia estat molt citat i que havia quedat gravat al meu cap, en realitat, al meu entendre, es traduïa en un benefici del 4% al 5%... que és igual al risc cardíac! Per tant, vaig optar per no rebre el fàrmac i no me'n penediré encara que el meu tumor reaparegui. Aquesta història il·lustra com (fins i tot) una dona amb formació mèdica i normalment racional és vulnerable quan li diagnostiquen una malaltia potencialment mortal. [...] Gran part de la informació entorn de l'ús de l'Herceptin en el càncer de mama en estadi inicial va ser una campanya de promoció generada artificialment a so de bombo i platerets pels mitjans i la indústria, i alimentada per casos individuals com el meu.»

Cooper J. Herceptin (resposta ràpida). *BMJ*. Publicat el 29 de novembre de 2006 a: [www.bmj.com](http://www.bmj.com).

l'ús de l'Herceptin. Per exemple, a Nova Zelanda, els grups de defensa dels pacients, la premsa i els mitjans, les companyies farmacèutiques i els polítics van exigir que es prescrivís l'Herceptin a les pacients amb càncer de mama. L'Agència de Gestió Farmacèutica (coneguda per les sigles PHARMAC) de Nova Zelanda, que funciona com ho fa el NICE

al Regne Unit, va revisar de manera similar les dades científiques sobre l'ús de l'Herceptin en el càncer de mama en estadi inicial. Al juny de 2007, tenint en compte aquesta revisió, la PHARMAC va decidir que era adequat que les pacients amb càncer de mama en estadi inicial rebessin nou setmanes d'Herceptin, administrat de manera simultània a d'altres fàrmacs oncològics, en lloc d'administrar-ne un després de l'altre. Aquest cicle de nou setmanes era un dels tres tractaments que s'estaven provant al món. La PHARMAC també va decidir aportar fons a un estudi internacional dissenyat per determinar la durada ideal del tractament amb l'Herceptin. No obstant això, el novembre de 2008, el govern recentment elegit va fer cas omís de la decisió de la PHARMAC basada en dades científiques i va anunciar que finançaria un cicle de 12 mesos del fàrmac.<sup>14</sup>

Són moltes les incerteses no resoltes sobre l'Herceptin; per exemple, quan prescriure el fàrmac, durant quant de temps, si a llarg termini els danys superen els beneficis en algunes dones, i si el fàrmac retarda o prevé la reaparició del càncer. Una altra preocupació que va sorgir és que si s'administra l'Herceptin en combinació amb altres fàrmacs per al càncer de mama, com les antraciclins i la ciclofosfamida, pot augmentar el risc que entre un 4 i un 27 per cent de les pacients, aproximadament, pateixin efectes cardíacs adversos.<sup>15</sup>

### PUNTS CLAU

- Cal posar a prova els nous tractaments, perquè les probabilitats que siguin pitjors són iguals a les que siguin millors que els tractaments existents.
- Els estudis esbiaixats o tendenciosos (parcials) poden ocasionar el patiment i la mort dels pacients.
- El fet que un tractament hagi estat autoritzat no garanteix que sigui segur.
- Els efectes secundaris dels tractaments sovint apareixen al cap d'un temps.
- Freqüentment s'exagereu els efectes beneficiosos dels tractaments mentre que es treu importància als efectes perjudicials.



## 2 Beneficis esperats que no es materialitzen

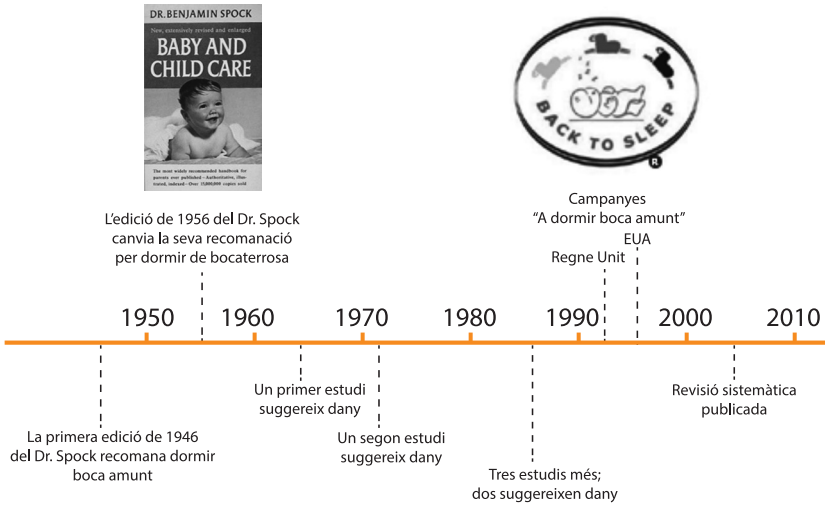
---

Alguns tractaments s'utilitzen durant molt de temps abans no es demostra que són més perjudicials que beneficiosos. Fins i tot és possible que els beneficis esperats no es materialitzin; en aquest capítol s'explica com és que això succeeix.

### CONSELL SOBRE LA POSICIÓ PER DORMIR DELS NADONS

No pensin els lectors que només els medicaments poden perjudicar; els consells també poden ser letals. Moltes persones han sentit parlar del doctor Benjamin Spock, un especialista nord-americà en la criança dels nadons i dels nens. El seu llibre *Baby and Child Care* va tenir un gran èxit de vendes i durant diverses dècades va esdevenir una Bíblia tant per als professionals com per als pares, especialment als Estats Units i el Regne Unit. No obstant això, amb un dels seus consells ben intencionats, el doctor Spock va cometre un greu error. Amb una lògica que semblava irrefutable —i realment amb un cert grau d'autoritat—, a l'edició del seu llibre de 1956 i a les successives sostenia que «hi ha dos desavantatges en el fet que un nadó dormi boca amunt. Si vomita, és més probable que s'ofegui amb el vòmit. A més, tendirà a mantenir el cap girat cap a un sol costat [...] això pot aplanar aquest costat del cap [...]. Crec que és preferible acostumar el nadó a dormir de bocaterrosa des del principi.»

Posar als nadons a dormir de bocaterrosa (en decúbit pron) va esdevenir una pràctica generalitzada en els hospitals, que va ser seguida obedientment a casa per milions de pares. No obstant això, ara sabem que aquesta pràctica, que mai no es va avaluar de manera rigorosa, va ocasionar desenes de milers de casos de mort sobtada del lactant (també anomenada “mort al bressol”) que es podrien haver evitat.<sup>1</sup> Encara que



**Figura 2.** Com va canviar amb el temps el consell sobre la posició per dormir dels nadons.

no totes les morts sobtades del lactant poden atribuir-se a aquest consell desafortunat, hi va haver una dràstica reducció en aquestes defuncions quan es va abandonar aquesta pràctica i es va difondre el consell de posar a dormir als nadons boca amunt (decúbit supí). Quan als anys vuitanta van sorgir proves científiques clares dels efectes perjudicials que tenia per als nadons dormir de bocaterrosa, tant els metges com els mitjans de comunicació van advertir sobre els riscos, i el nombre de morts sobtades de lactants va començar a disminuir extraordinàriament. El missatge es va reforçar més endavant amb campanyes que exhortaven “a dormir boca amunt”, per eliminar, d’una vegada per totes, la influència negativa d’aquell lamentable consell del doctor Spock.

## MEDICAMENTS PER CORREGIR ELS TRASTORNS DEL RITME CARDÍAC EN ELS PACIENTS QUE HAVIEN SOFERT ATACS CARDÍACS

La recomanació del doctor Spock podria semblar lògica, però es basava en una teoria sense verificar. No és difícil trobar altres exemples dels perills que això implica. Després d’un atac cardíac, algunes persones presenten trastorns del ritme cardíac anomenats arítmies. Els qui les pateixen corren més risc de morir que aquells que no les pateixen. Atès que hi ha medicaments que suprimeixen les arítmies, semblava lògic

suposar que aquests medicaments també reduïrien el risc de mort després de patir un atac cardíac.

En realitat, els antiarítmics van tenir exactament l'efecte oposat. Aquests fàrmacs s'havien provat en assajos clínics, però només per veure si reduïen les anomalies del ritme cardíac. Quan el 1983 es va avaluar per primera vegada de forma sistemàtica l'evidència provinent dels assajos, no es van trobar indicis que aquests medicaments reduïssin les taxes de mortalitat.<sup>2</sup>

No obstant això, se'ls va seguir emprant —i van seguir provocant la mort de moltes persones— durant gairebé una dècada. Es calcula que en el moment de major utilització, a finals dels anys vuitanta, causaven desenes de milers de morts prematures cada any només als Estats Units. Mataven a més nord-americans cada any que els que havien mort en combat durant tota la guerra del Vietnam.<sup>3</sup> Més endavant es va saber que, per raons comercials, mai no s'havien publicat els resultats d'alguns estudis que indicaven que els antiarítmics eren letals (vegeu el capítol 8).<sup>4</sup>

## DIETILESTILBESTROL

Feia temps els metges dubtaven de si un estrogen sintètic (artificial) anomenat dietilestilbestrol (conegut per les sigles en anglès DES) podia ser beneficiós per a les embarassades que havien tingut avortaments espontanis i parts de nadons nascuts morts. Alguns metges en prescrivien i d'altres no. El DES es va popularitzar a principis dels anys cinquanta, ja que es va creure que podia corregir un trastorn de la placenta al qual s'atribuïen aquests problemes. Els metges que el prescrivien es van sentir encoratjats pels casos anecdòtics de les dones que, després d'haver patit avortaments espontanis i parts de nadons nascuts morts, havien tingut nadons vius després de rebre el tractament amb DES.

Per exemple, un obstetra britànic, a qui va consultar una dona que havia tingut dos parts de nadons nascuts morts, va prescriure el medicament des dels inicis del tercer embaràs. Aquest va culminar amb el naixement d'un nadó viu. Suposant que la capacitat “natural” de la pacient per procrear amb èxit podria haver millorat durant aquest lapse, l'obstetra no li va indicar DES durant el quart embaràs; el nadó va morir a l'úter, a causa “d'insuficiència placentària”. Així doncs, durant el cinquè i el sisè embaràs, ni el metge ni la pacient no van dubtar gens que calia administrar DES novament, i tots dos embarassos van tenir com a resultat el naixement de nadons vius. Tant l'obstetra com la dona van

arribar a la conclusió que el DES era un medicament útil. Lamentablement, en estudis rigorosos mai no s'ha demostrat que aquesta conclusió basada en una anècdota hagi estat correcta. De fet, durant el mateix període en què es va tractar aquesta dona, es van realitzar i publicar alguns estudis imparcials que no van trobar indicis que el DES fos beneficiós.<sup>5</sup>

Encara que no es va obtenir cap evidència científica a partir d'estudis imparcials que demostrés que el DES era útil en la prevenció de la mortalitat natal, la història del DES no va acabar allà. Vint anys més tard, va començar a sorgir evidència científica sobre els efectes secundaris nocius quan la mare d'una dona jove amb un càncer de vagina poc comú va fer una observació molt important. La mare havia rebut DES durant l'embaràs i va suggerir que el càncer de la seva filla podria haver estat causat pel medicament.<sup>6</sup> Aquest cop l'observació va ser correcta, i el que és més important, es va demostrar que ho era. Des de llavors, nombrosos estudis han revelat una multitud d'efectes secundaris greus del DES, tant en homes com en dones que van estar exposats a aquest medicament abans de néixer. Aquests efectes secundaris inclouen no només una major freqüència de càncers rars, sinó també altres anomalies de l'aparell reproductor.

Quan es va declarar oficialment que el DES no s'havia d'emprar en l'embaràs, milions de persones ja havien estat exposades a aquest medicament. Atès el que sabem ara, si els metges haguessin aplicat les investigacions més fiables sobre el DES existents als anys cinquanta, l'haurien prescrit molt menys perquè en realitat mai no es va provar que el DES fos eficaç per al trastorn per al qual s'havia prescrit en primer lloc. Lamentablement, una gran quantitat de metges van passar per alt aquesta manca de fonaments científics sobre la seva utilitat.<sup>7</sup>

## TERÀPIA HORMONAL SUBSTITUTIVA

En les dones que estan en el procés de la menopausa, la teràpia hormonal substitutiva (THS) és molt eficaç per reduir els molestos fogots o xafogors que solen experimentar. També hi havia alguna evidència inicial que indicava que podria ajudar a prevenir l'osteoporosi (aprimament dels ossos). A poc a poc, se li van atribuir cada vegada més efectes beneficiosos, entre ells, la prevenció dels atacs cardíacs i dels accidents cerebrovasculars. Milions de dones, per recomanació dels seus metges, van començar a emprar la THS durant períodes més llargs davant

## COM NO HAVIA D'ESTAR CONFOSA

El gener del 2004, una pacient sotmesa a una histerectomia va enviar aquesta carta a la revista *The Lancet*:

«El 1986 em vaig sotmetre a una histerectomia perquè tenia fibromes. El cirurgià també em va extreure els ovaris i va descobrir que, a més, tenia endometriosi. Com que en aquell temps jo tenia tot just 45 anys i hauria patit una menopausa immediata, em van prescriure una teràpia hormonal substitutiva (THS). El primer any vaig prendre estrògens conjugats (Premarin), però des del 1988 fins al 2001 el cirurgià que em va operar em col·locava implants d'estrògens cada 6 mesos en el seu consultori particular. Sempre vaig tenir alguns dubtes sobre el tractament, ja que sentia que no podia controlar res una vegada que em posaven l'implant, i a més, al cap d'alguns anys vaig començar a patir molts mals de cap. Fora d'això, em trobava amb bona salut.

Malgrat tot, el meu cirurgià m'assegurava que la THS tenia molts avantatges i que m'anava bé, per la qual cosa jo ho acceptava. Amb el pas del temps, es reconeixien cada vegada més beneficis de la THS i ja no era només un medicament amb finalitats cosmètiques, com s'havia emprat en els seus primers anys. Ara era útil per al cor i l'osteoporosi, i oferia certa protecció contra els accidents cerebrovasculars. Cada vegada que anava a veure el meu cirurgià, semblava comptar amb més dades científiques sobre els avantatges d'utilitzar la THS.

El meu cirurgià es va jubilar el 2001 i llavors em va visitar el metge de la sanitat pública (National Health Service). Quina commoció! Em va dir exactament el contrari que el meu cirurgià particular: que seria recomanable deixar la THS; que la THS podia augmentar el risc de patir malalties del cor, d'accidents cerebrovasculars i de càncer de mama, i que podia ser la causa dels meus mals de cap. Em van posar un altre implant i després vaig prendre el Premarin durant un temps breu, però des de llavors no he pres la THS durant gairebé 8 mesos. El metge em va dir que era jo qui havia de decidir si la seguia prenent o no. Em vaig sentir tan confosa!

No puc comprendre com la THS i tots els seus avantatges meravellosos poden convertir-se en el contrari en tan poc temps. Com podem prendre una decisió clara les persones corrents? He passat moltes hores comentant-ho i pensant si hauria d'haver continuat amb la THS, encara que fins al moment no he patit gaires efectes negatius. Estic molt confosa sobre tot l'assumpte en general, i estic segura que altres dones senten el mateix.»

Huntingford CA. Confusion over benefits of hormone replacement therapy.  
*Lancet* 2004;363:332.

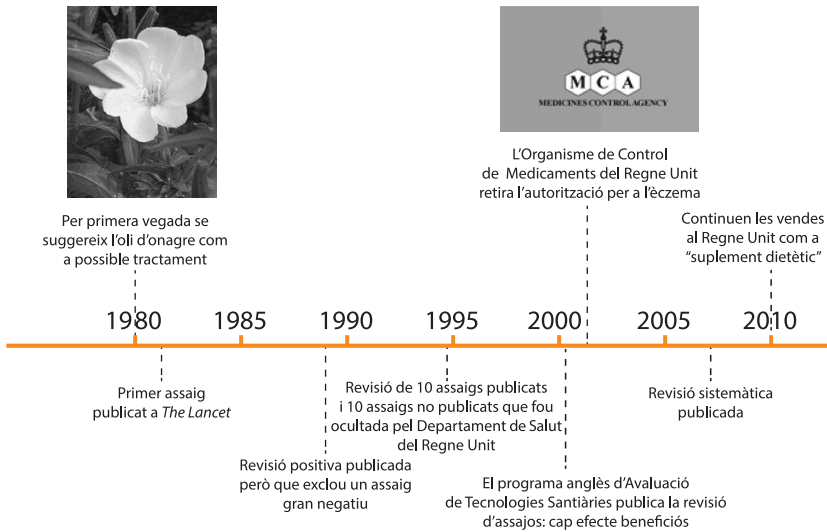
els potencials beneficis que li atribuïen. No obstant això, la justificació d'aquesta recomanació era molt feble.

Durant més de 20 anys es va dir a les dones que la THS reduiria el seu risc de patir un atac cardíac. De fet, aquesta recomanació es basava en els resultats d'estudis esbiaixats o tendenciosos, és a dir, parcials (vegeu els capítols 1 i 6). Després, el 1997 es va publicar un avís que la recomanació potser estava equivocada: alguns investigadors de Finlàndia i el Regne Unit van examinar de forma sistemàtica els resultats d'estudis ben realitzats.<sup>8</sup> Van descobrir que, lluny de reduir les malalties cardíaques, la THS potser les augmentava. Algunes personalitats destacades van rebutjar aquesta conclusió, però dos assajos grans ben realitzats van confirmar aquells resultats provisionals. Si els efectes de la THS s'haguessin avaluat de forma adequada quan es va introduir originalment, les dones no haurien estat mal informades i moltes d'elles no haurien mort de manera prematura. Per agreujar la situació, ara sabem que la THS també augmenta el risc d'accidents cerebrovasculars i de càncer de mama.<sup>9</sup>

En termes generals, la THS segueix essent un tractament útil per a les dones amb símptomes menopàusics.<sup>10</sup> No obstant això, és tràgic que se l'hagi promogut amb tanta vehemència específicament com un mitjà per reduir els atacs cardíacs i els accidents cerebrovasculars. Encara que l'augment de les probabilitats que apareguin aquestes greus conseqüències és moderat, el nombre total de dones afectades és immens perquè la THS s'ha prescrit de manera massiva.

## OLI D'ONAGRE PER L'ÈCZEMA

Tot i que els tractaments mal avaluats no produeixin la mort ni facin mal, poden fer que es perdin diners. L'èczema és una molesta malaltia de la pell que afecta tant a nens com a adults. Les lesions cutànies tenen un aspecte desagradable i causen molta picor. Encara que l'ús de cremes amb corticosteroides és útil per a aquesta afecció, van sorgir dubtes sobre els seus efectes secundaris, com l'aprimament de la pell. A principis dels anys vuitanta, un extracte vegetal natural, l'oli d'onagre, va aparèixer com una possible alternativa als corticosteroides, ja que tenia pocs efectes secundaris.<sup>11</sup> L'oli d'onagre conté un àcid gras essencial anomenat àcid gamma linolènic (AGL) i, per tant, hi havia raons versemblants per emprar-lo. Una explicació que es va donar, per exemple, era que els pacients amb èczema tenien alterada la manera en la qual es metabolitza (es transforma) l'AGL en el cos. Així doncs, teòricament, hauria de ser útil administrar suplementes d'AGL. L'oli de borratja conté



**Figura 3.** Descripció cronològica de l'evidència científica i l'ús de l'oli d'onagre per l'èczema.

quantitats encara més grans d'AGL i també es recomanava per l'èczema.

Es creia que l'AGL era innoeu, però era eficaç? Es van dur a terme nombrosos estudis per esbrinar-ho, però van proporcionar resultats contraposats. A més, l'evidència publicada estava notablement influenciada per estudis patrocinats per les companyies que fabricaven els suplementes. El 1995, el Departament de Salut del Regne Unit va sol·licitar la revisió de 20 estudis, tant publicats com no publicats, a diversos investigadors sense relació amb els fabricants de l'oli d'onagre. No es van trobar proves que en demostressin els beneficis. El Departament mai no va fer públic l'informe a causa de les objeccions dels fabricants del producte. No obstant això, cinc anys després, una altra revisió sistemàtica sobre l'oli d'onagre i l'oli de borraja realitzada pels mateixos investigadors, que en aquesta ocasió sí que es va publicar, va demostrar que en els estudis més extensos i complets no hi havia evidència científica convincent que aquests tractaments produïssin cap efecte.<sup>12</sup>

Faltava una cosa per confirmar: potser l'AGL només servia en dosis molt altes. El 2003, un estudi imparcial i minuciós va rebutjar aquesta última afirmació.<sup>13</sup> Irònicament, quan es van publicar aquests resultats l'octubre de 2002, la Medicines Control Agency (organisme de control de medicaments del Regne Unit, que posteriorment es va transformar en Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, organisme

regulador de medicaments i productes sanitaris) finalment va retirar les llicències a dos importants preparats d'oli d'onagre perquè no existien proves de la seva eficàcia.

No obstant això, atès que no es van plantejar dubtes sobre la seguretat de l'oli d'onagre, encara és possible aconseguir-lo fàcilment sense recepta mèdica com a “suplement dietètic” per diverses afeccions. Pel que fa al seu ús per l'eczema, les afirmacions sobre la seva eficàcia s'expressen en termes vagues, com “les persones amb eczema poden trobar alleujament”, “pot ser útil” i “té certes propietats medicinals que poden actuar com antiinflamatori en casos d'afeccions com l'eczema”.

### PUNTS CLAU

- Ni les teories ni les opinions professionals són una guia fiable de tractaments innocus i eficaços.
- Que un tractament estigui “establert” no significa que sigui més beneficiós que perjudicial.
- Encara que els pacients no pateixin efectes adversos per rebre tractaments que no s'han provat adequadament, el seu ús pot ser un malbaratament de recursos individuals i comunitaris.



## 3 Més no necessàriament vol dir millor

---

Hi ha una opinió errònia molt estesa segons la qual, si un tractament és bo, aleshores rebre'n més encara haurà de ser millor. Això senzillament no és veritat; en realitat, més pot ser pitjor. La recerca de la dosi “correcta”, la que ofereixi amples beneficis i causi pocs efectes adversos (secundaris), és un repte comú a tots els tractaments. A mesura que la dosi s'incrementa, els efectes beneficiosos arriben a un sostre, però generalment els efectes adversos augmenten. Per tant, “més” pot disminuir el benefici real o fins i tot causar un dany important.

Els diürètics són un bon exemple d'això: en dosis baixes, disminueixen la pressió arterial i tenen pocs efectes adversos. Una dosi més alta no disminueix més la pressió arterial, sinó que provoca efectes indesitjats, com micció freqüent, impotència i hiperglucèmia. De la mateixa manera, l'aspirina en dosis baixes (entre un quart i la meitat d'un comprimit de 500 mg per dia) ajuda a prevenir els accidents cerebrovasculars i té molt pocs efectes adversos. No obstant això, encara que diversos comprimits d'aspirina al dia poden alleujar un mal de cap, no serviran per prevenir més accidents cerebrovasculars i augmentaran el risc d'úlceres gàstriques.

Aquest principi de la “dosi correcta” abasta no solament el tractament farmacològic sinó també molts altres, inclosa la cirurgia.

### TRACTAMENTS INTENSIVS PER AL CÀNCER DE MAMA

Els tractaments recomanats per al càncer de mama, que solen aparèixer a les notícies, ofereixen algunes lliçons especialment valuoses sobre els perills de suposar que els tractaments més intensius són necessàriament beneficiosos.

Al llarg del segle XX i al XXI, les dones amb càncer de mama han reclamat i alhora han hagut de suportar alguns tractaments excessiva-

## PER QUÈ FEM EL QUE FEM?

«Nosaltres [els metges] fem el que fem perquè els altres metges ho fan i no volem ser diferents, de manera que ho fem; o perquè ens ho van ensenyar així (els professors, els col·legues o els metges residents més joves), o perquè ens van obligar a fer-ho (els professors, els gestors, les autoritats governamentals, els qui desenvolupen guies de pràctica clínica) i pensem que hem de fer-ho igualment; o perquè el pacient així ho vol i pensem que l'hem de satisfer; o ens sembla que ho hem de fer perquè hi ha més incentius (reduir les proves diagnòstiques innecessàries —solicidades per metges especialment inclinats cap als procediments diagnòstics— així com les visites mèdiques); o per por (dels judicis i de les auditories) ho fem d'aquella manera (és a dir, ens cobrim les espatlles); o perquè necessitem un temps (perquè la naturalesa segueixi el seu curs) ho fem així; per últim, que és el més habitual, fem el que fem perquè alguna cosa hem de fer (justificació) i no utilitzem el sentit comú.»

Parmar MS. We do things because (resposta ràpida).  
*BMJ*. Publicat l'1 de març de 2004 a: [www.bmj.com](http://www.bmj.com).

ment brutals i angoixants. Alguns d'aquests tractaments, tant quirúrgics com mèdics, van superar de llarg allò que realment era necessari per combatre la malaltia. Però també van ser innegablement populars entre algunes pacients i els seus metges. Les pacients estaven convençudes que, com més radical o tòxic fos el tractament, més probabilitat tindrien de “dominar” el càncer. Van transcórrer molts anys abans que alguns metges i pacients preparats per qüestionar les visions ortodoxes de la malaltia no comencessin a canviar el curs d'aquesta creença equivocada. No només van haver d'obtenir proves científiques fiables per acabar amb el mite de “com més, millor”, sinó que també van patir escarni per part dels seus col·legues i la resistència de molts professionals eminents.

Avui dia, la por combinada amb la creença que “més” segurament és millor encara guia l'elecció del tractament, fins i tot quan no s'ha demostrat que el tractament escollit és millor que altres mètodes més simples, i també en aquells casos en què els danys coneguts són considerables, inclosa la possibilitat de morir a causa del tractament. Per exemple, aquesta manera de pensar encara porta a algunes pacients i

## EL TRACTAMENT MÉS AGRESSIU NO SEMPRE ÉS EL MILLOR

«És molt fàcil per als qui tractem pacients amb càncer imaginar que un millor resultat es deu a un tractament més agressiu. Els assajos aleatoritzats que comparen el tractament agressiu amb un que ho és menys són indispensables per protegir els pacients d'un risc innecessari i dels efectes secundaris precoços o tardans d'un tractament innecessàriament radical. La comparació és ètica perquè aquells a qui se'ls nega un possible benefici també estan protegits d'un possible dany innecessari... i ningú no sap quin dels dos tractaments, al capdavall, resultarà millor.»

Brewin T a Rees G, ed. *The friendly professional: selected writings of Thurstan Brewin*. Bognor Regis: Eurocomunica, 1996.

els seus metges a optar per la cirurgia “tradicional” mutiladora. Altres trien la quimioteràpia en dosis altes, amb els seus coneguts efectes secundaris desagradables i dolorosos, o el medicament Herceptin, que pot causar problemes cardíacs greus (vegeu el capítol 1), fins i tot quan amb tractaments més senzills n'hi hauria prou. Com és possible?

### Cirurgia mutiladora

Fins a la meitat del segle XX, la cirurgia era el principal tractament per al càncer de mama. Es basava en la idea que el càncer avançava d'una manera lenta i ordenada i que s'escampava, en primer lloc, del tumor a la mama cap als ganglis limfàtics de l'aixella, per exemple. Així doncs, s'adduïa que com més radical i ràpida fos l'operació per extirpar el tumor, majors serien les probabilitats d'aturar la disseminació del càncer. El tractament consistia en una cirurgia “local” extensa, és a dir, una operació a la mama i la regió propera. Potser se la considerava local, però una mastectomia radical ho era tot menys això: implicava extirpar parts molt extenses dels músculs del pit i molt teixit limfàtic de les aixelles, a més de la mama en si.

No obstant això, alguns especialistes en càncer de mama prou perspicaces van assenyalar que aquestes operacions, cada vegada més mutiladores, no semblaven repercutir en les taxes de mortalitat per aquesta malaltia. Així doncs, van proposar una teoria diferent: que el càncer de mama, en lloc de disseminar-se des de la mama a través dels ganglis limfàtics propers, era en realitat una malaltia sistèmica (és a dir, generalitzada) des de l'inici. Dit d'una altra manera, van raonar que, en el

## MASTECTOMIA RADICAL CLÀSSICA (DE HALSTED)

La mastectomia radical, ideada a finals del segle XIX per William Halsted, va ser l'operació que es va fer amb més freqüència per al càncer de mama durant gairebé tres quarts parts del segle XX. A més d'extirpar tota la mama, el cirurgià treia el múscul pectoral major que cobreix la paret toràcica. El múscul pectoral menor, més petit, també s'extirpava per facilitar al cirurgià l'accés a l'aixel·la, a fi d'extreure els ganglis limfàtics i el greix que els envolta.

## LES MASTECTOMIES RADICALS AMPLIADES

La creença que “com més, millor” va conduir a alguns cirurgians radicals a realitzar operacions encara més extenses, en les quals també s'extirpaven les cadenes de ganglis limfàtics sota de la clavícula i els ganglis limfàtics mamaris interns que estan sota de l'estèrnum. Per això últim, s'aixecaven diverses costelles i l'estèrnum s'obria amb un cisell. No satisfets amb això, alguns cirurgians van arribar a amputar el braç del costat afectat i a extirpar diverses glàndules de tot el cos (suprarenals, hipòfisi, ovaris) per suprimir la producció d'hormones que, segons es creia, “fomentaven” la disseminació del tumor.

Si una dona sobrevivia a aquestes operacions, quedava amb una caixa toràcica greument mutilada, difícil d'ocultar dessota qualsevol tipus de roba. Si la cirurgia es practicava al costat esquerre, el cor quedava cobert tot just per una prima capa de pell.

Adaptat de Lerner BH. *The breast cancer wars: hope, fear and the pursuit of a cure in twentieth-century America*. Nova York: Oxford University Press, 2003.

moment de detectar el tumor a la mama, ja devia haver-hi cèl·lules canceroses presents en altres llocs del cos (vegeu més endavant). Si això era així, extirpar el tumor amb un marge adequat de teixit normal i afegir un cicle de radioteràpia local seria molt menys cruel per a la dona i potser igualment eficaç que la cirurgia radical. La introducció dels “tractaments sistèmics” al voltant d'aquesta època, és a dir, els tractaments dirigits contra l'aparició o el desenvolupament de cèl·lules canceroses en altres parts del cos, també es va basar en aquesta nova teoria de la disseminació del càncer de mama.

Com a conseqüència directa d'aquesta nova manera de pensar, els

metges van proposar una intervenció quirúrgica més limitada, coneguda com a tumorectomia o mastectomia parcial, és a dir, l'extirpació del tumor i un marge del teixit normal circumdant.

La tumorectomia anava seguida de radioteràpia i, en algunes dones, de quimioteràpia. No obstant això, els defensors de la tumorectomia van haver d'afrontar una oposició enorme al comparar aquesta nova tècnica amb la cirurgia radical. Alguns metges creien molt fermament en una o altra postura, i les pacients demanaven amb insistència un o altre tractament. El resultat va ser un retard perllongat per obtenir l'evidència científica indispensable sobre els avantatges i desavantatges del nou tractament proposat en comparació amb l'anterior.

No obstant això, malgrat aquestes dificultats, a la llarga es van qüestionar els excessos quirúrgics, tant per part de cirurgians reticents a seguir endavant en vista dels dubtosos beneficis per a les seves pacients com per dones amb capacitat d'opinió que també eren reticents a sotmetre's a operacions mutiladores.

A mitjans dels anys cinquanta, el cirurgià nord-americà George Crile va ser pioner d'aquesta tendència, en fer públics els seus dubtes respecte el criteri de "com més, millor". Pensant que no hi havia cap altra estratègia per encoratjar els metges a pensar críticament, Crile es va dirigir a ells en un article publicat a la popular revista *Life*.<sup>1</sup> El seu mètode va ser encertat: el debat que hi havia només entre membres de la professió mèdica quedava ara al descobert en lloc d'estar confinat als cercles acadèmics. Més endavant, un altre cirurgià nord-americà, Bernard Fisher, en col·laboració amb metges d'altres especialitats, va idear una sèrie d'experiments rigorosos per estudiar la biologia del càncer. Els seus resultats van indicar que les cèl·lules canceroses, en efecte, podien viatjar àmpliament pel torrent sanguini, fins i tot abans que es descobrís el càncer primari. Així doncs, no tenia sentit practicar operacions agressives si el càncer ja era present en altres parts del cos.

Mentre que Crile havia emprat el seu criteri clínic per a preconitzar i emprar tractaments locals menys radicals, Fisher i un grup creixent d'investigadors van col·laborar en un enfocament més formal i rigorós. Van intentar provar o refutar la utilitat de la cirurgia radical pel mètode no esbiaixat (imparcial) més reconegut: els assajos aleatoritzats (vegeu el capítol 6). Suposaven que, si realitzaven tals estudis, la comunitat mèdica i la població en general es podrien convèncer en un sentit o un altre. El 1971, el mateix doctor Fisher va declarar de manera directa que els cirurgians tenien la responsabilitat ètica i moral de posar a prova les seves teories realitzant assajos d'aquest tipus. I sens dubte, el seguiment

a 20 anys dels assajos de Fisher va demostrar que, pel que fa al risc de mort prematura, no es podia demostrar cap avantatge de la mastectomia total respecte la tumorectomia seguida de radioteràpia.<sup>2</sup>

Així mateix, investigadors d'altres països també van realitzar assajos aleatoritzats (vegeu el capítol 6) que van comparar el tractament conservador de la mama amb la mastectomia radical, per exemple Hedley Atkins i col·legues al Regne Unit a principis dels anys seixanta i, posteriorment, Veronesi i col·legues a Itàlia. El resultat global va confirmar els resultats de Fisher: no hi havia evidència científica que la mastectomia radical contribuís a una supervivència més prolongada, fins i tot després de 20 anys de seguiment.<sup>3</sup> Es van realitzar altres assajos aleatoritzats, a Suècia i Itàlia, així com al Regne Unit i els Estats Units, per comparar moltes altres formes de tractament, per exemple, la intervenció quirúrgica seguida de radioteràpia en comparació amb l'operació sola, i comparacions entre les quimioteràpies de curta i llarga durada.

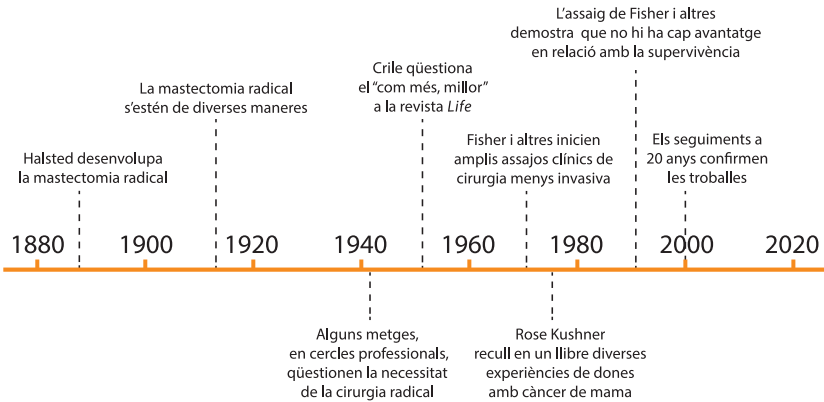
En general, els resultats d'aquests primers assajos i d'estudis de laboratori exhaustius van donar suport a la teoria que el càncer de mama era realment una malaltia sistèmica, en la qual les cèl·lules canceroses es disseminaven pel torrent sanguini abans que el tumor de la mama fos detectable.<sup>4</sup>

### **QUÈ ÉS L'ASSIGNACIÓ ALEATÒRIA? UNA EXPLICACIÓ SENZILLA**

«L'aleatorització, o assignació aleatòria, redueix al mínim el biaix i aconsegueix que els pacients de cada grup de tractament siguin el més similars possible pel que fa a tots els factors coneguts i desconeguts. Això garantirà que qualsevol diferència entre els grups que s'observi en els resultats d'interès es degui a diferències en els efectes dels tractaments, i no a diferències entre els pacients que reben cadascun dels tractaments.

L'assignació aleatòria elimina la probabilitat que un investigador, sabent-ho o no, li assigni un tractament a un determinat tipus de pacients i un altre tractament a un altre tipus determinat, o que un cert grup de pacients triï un tractament mentre que els d'un altre grup en triïn un altre.»

Harrison J. Presentation to Consumer's Advisory Group for Clinical Trials, 1995.



**Figura 4.** Qüestionament de l'enfocament "com més, millor" en la cirurgia per al càncer de mama.

A causa del creixent volum d'evidència científica, cada vegada més metges de tot el món es varen anar convençant que la cirurgia radical era més perjudicial que no pas beneficiosa. A més, durant les últimes dècades del segle XX també van començar a canviar les actituds de les pacients i la població en general. Encapçalats pel treball de pacients activistes com Rose Kushner (vegeu el capítol 11) als EUA i altres llocs, alguns grups de pacients més ben informats de tot el món es van unir per posar en qüestió l'axioma "com més, millor" en relació amb la cirurgia i el paternalisme mèdic que sovint l'acompanyava.

Aquesta activitat tan estesa, tant de pacients com de professionals de la salut, va qüestionar eficaçment els antics excessos quirúrgics gairebé a tot arreu. No obstant això, tot i que semblava mentida, encara hi ha proves que se segueixen practicant algunes cirurgies mamàries innecessàries i mutiladores; per exemple, el 2003, es van realitzar més de 150 operacions mamàries d'aquest tipus al Japó.<sup>5</sup>

Cap el 1985, el nombre aclaparador d'assajos sobre càncer de mama relacionats amb tots els aspectes del tractament feia molt difícil que les persones interessades es mantinguessin suficientment al dia pel que feia als resultats. Per resoldre aquest problema, Richard Peto i els seus col·legues d'Oxford van reunir els resultats de tots els estudis en la primera d'una sèrie de revisions sistemàtiques (vegeu el capítol 8) de tota la informació existent sobre les dones que havien participat en els nombrosos estudis realitzats.<sup>6</sup> Avui dia, s'actualitzen i es publiquen periòdicament les revisions sistemàtiques dels tractaments per al càncer de mama.<sup>7,8</sup>

## Trasplantament de medul·la òssia

No obstant això, l'ocàs de la cirurgia mutiladora no va significar la fi de la mentalitat de “com més, millor”, al contrari. Durant les dues últimes dècades del segle XX, es va introduir un mètode terapèutic nou que incloïa la quimioteràpia en dosis altes seguida d'un trasplantament de la medul·la òssia, l'anomenat “rescat amb cèl·lules mare”. Un informe aparegut al *New York Times* el 1999 va resumir el raonament que fonamentava aquest mètode:

«Els metges extreuen certa quantitat de medul·la òssia o glòbuls vermells de la pacient; després, li administren quantitats enormes de medicaments tòxics, quantitats que destrueixen la medul·la òssia. S'espera que aquestes dosis altes eliminin el càncer i que la medul·la òssia extreta, quan es torni a introduir al cos, es reproduïxi amb suficient rapidesa perquè la pacient no mori a causa de les infeccions. Una versió d'aquest procediment que utilitza el moll de l'os de donants ha demostrat des de fa temps ser eficaç per als càncers de la sang, però únicament perquè el càncer es localitzava a la medul·la òssia que es reemplaçava. L'ús d'aquest tractament per al càncer de mama implicava un raonament completament diferent que encara no s'ha provat.»<sup>9</sup>

Especialment als Estats Units, milers de dones desesperades van pressionar a metges i hospitals perquè els administressin aquest desafortunat tractament, tot i que cinc de cada 100 pacients morien a causa del procediment. En aquesta línia es van gastar molts milers de dòlars, una part d'ells finançats per les pròpies pacients. Amb el temps, algunes pacients van aconseguir el reemborsament parcial de les empreses asseguradores, que van cedir a la pressió per fer-ho, tot i la manca d'evidència científica sobre la utilitat del tractament. Molts hospitals i clíniques es van enriquir gràcies a això. El 1998, una corporació d'hospitals va obtenir 128 milions de dòlars de guanys, en gran mesura provinents dels seus centres oncològics que feien trasplantaments de medul·la òssia. Per als metges nord-americans, va ser una lucrativa font d'ingressos i motiu de prestigi, i els va brindar un camp fèrtil per a les publicacions. La demanda insistent de les pacients va donar un gran impuls al mercat. Hi va haver una competència intensa entre els hospitals privats dels Estats Units per proporcionar aquests tractaments, fins al punt que arribaven a oferir rebaixes en els preus. Als anys noranta, fins i tot els centres mèdics acadèmics dels Estats Units que intentaven reclutar pa-



## A LA RECERCA D'EVIDÈNCIA CIENTÍFICA IMPARCIAL

Els investigadors calculaven que trigarien al voltant de tres anys per incorporar prop de 1.000 dones en els dos estudis. Però van trigar set anys, la qual cosa no resulta sorprenent... Les pacients dels assajos clínics han de signar un formulari de consentiment on es fa explícit el seu mal pronòstic i on es declara que no hi ha proves que els trasplantaments de medul·la òssia siguin millors que els tractaments convencionals. Per participar a l'assaig, cal enfrontar-se amb aquestes realitats, la qual cosa mai no és fàcil. Però si la pacient rep un trasplantament fora d'un assaig aleatoritzat, és a dir, fora d'un assaig que té un grup control, els metges entusiastes pot ser que li diguin que el trasplantament podria salvar-li la vida. Tot i que les pacients tenen dret a la veritat, és comprensible que no vagin a metges que els treuen les esperances.

Adaptat de Kolata G, Eichenwald K. Health business thrives on unproven treatment, leaving science behind. Informe especial del *New York Times*, 2 d'octubre de 1999.

cients per als assajos clínics oferien aquest tractament. Aquests programes qüestionables s'havien convertit en una mina d'or per als serveis oncològics.

L'accés il·limitat a aquests tractaments que no estaven provats tenia un altre desavantatge greu: no hi havia suficients pacients que participessin en els assajos que comparaven aquests tractaments amb els convencionals. Com a resultat, l'obtenció de respostes fiables va portar molt més temps del que estava previst.

Tot i les dificultats per obtenir evidència científica imparcial tenint en compte aquestes pressions, es van dur a terme alguns assajos clínics i es van revisar amb ull crític altres dades d'investigació. Així, el 2004 una revisió sistemàtica dels resultats acumulats de la quimioteràpia convencional en comparació amb la quimioteràpia en dosis altes seguida del trasplantament de medul·la òssia, com a tractament general per al càncer de mama, no va aportar proves convincentes que fos útil.<sup>10,11</sup>

## ATREVIR-SE A PENSAR EN FER MENYS

Llavors, més no sempre és millor, i aquest missatge segueix essent important. A l'actualitat, hi ha un entusiasme considerable per tractaments com

l'Herceptin (vegeu les pàgines anteriors i el capítol 1) per part de dones amb càncer de mama metastàtic (disseminat). No obstant això, l'Herceptin, en el millor dels casos, ofereix a aquestes pacients una probabilitat petita d'allargar la vida —de vegades, comptada només en dies o setmanes— a costa d'efectes secundaris greus o, en ocasions, fins i tot la mort a causa del tractament en si.<sup>12,13</sup> Aquesta tendència al sobretractament també es manifesta en l'extrem oposat de l'espectre del càncer de mama. Per exemple, s'han utilitzat sobretractaments, sovint innecessaris, en dones amb lesions precanceroses, com el carcinoma ductal in situ (CDIS) que es detecta en les proves de detecció precoç del càncer de mama (vegeu el capítol 4), quan el CDIS, si es deixés sense tractament, potser mai no progressaria fins a causar-li un problema a la dona. Al mateix temps, l'extirpació sistemàtica dels ganglis limfàtics axil·lars com a complement d'altres tractaments es qüestiona cada vegada més, perquè no sembla augmentar la supervivència i, a més, exposa a complicacions desagradables al braç, com el limfedema (vegeu el capítol 5).<sup>14</sup>

### PUNT CLAU

- Un tractament més intensiu no necessàriament és beneficiós i, en alguns casos, pot fer més mal que bé.

## 4 Abans no necessàriament vol dir millor

---

En els tres primers capítols s'ha mostrat com els tractaments que es posen a prova inadequadament poden causar danys greus. Ara ens ocuparem del cribratge (o detecció precoç) que es realitza a persones aparentment sanes a la recerca de signes primerencs de malaltia. Aplicar un cribratge sembla molt sensat: què hi ha de millor per evitar les conseqüències greus de les malalties i mantenir la salut? Tanmateix, si bé el cribratge és útil per diverses malalties, a més d'ajudar també pot causar danys.

En aquest capítol es recorre a diversos exemples de malalties per mostrar per què un diagnòstic precoç pot ser millor, però no sempre; per què molts tipus de cribratge no tenen cap benefici, o el seu benefici és dubtós; i com els beneficis del cribratge sovint s'han exagerat i els danys s'han minimitzat o ignorat.

### DE PERSONA A PACIENT

El cribratge inevitablement convertirà en pacients a algunes persones que donen positiu, una transformació que no s'ha de prendre a la lleugera. «Si un pacient sol·licita l'atenció d'un metge, aquest ho fa el millor que pot; el metge no és responsable de les deficiències en el coneixement mèdic. En canvi, si el professional realitza procediments de cribratge, es posa en una situació molt diferent. En la nostra opinió, el metge ha de comptar amb proves concloents que el cribratge pot modificar l'evolució natural de la malaltia en una proporció significativa de les persones sotmeses a aquest».

Cochrane AL, Holland WW. Validation of screening procedures.  
*British Medical Bulletin* 1971;27:3-8.

El cribratge a les persones sanes mai no s'ha de prendre a la lleugera; sempre hi ha desavantatges que convé considerar amb cautela. El cribratge és una intervenció mèdica, i no només això: l'ofertament del cribratge ja és en si una intervenció. Fins i tot algú que opta per rebutjar el cribratge es quedarà amb el dubte persistent de no saber si ha pres la decisió "correcta"; això forma part de la naturalesa humana. És molt diferent no rebre l'ofertament del cribratge d'entrada.

En el millor dels casos, el cribratge s'hauria d'ofertar a les persones sanes a les quals es pretén tranquil·litzar o tractar només en cas d'existir evidència científica sòlida que: a) serà més beneficiós que perjudicial a un cost assequible, i que b) s'ofertarà com a part d'un programa de bona qualitat i implementat adequadament (vegeu més endavant).<sup>1</sup>

El cribratge és molt més que una prova que es fa una vegada i prou. Les persones a les quals s'ofereix el cribratge necessiten suficient informació imparcial i pertinent que les permeti decidir si accepten l'ofertament o no; és a dir, necessiten saber quina és la finalitat de sotmetre's al cribratge (vegeu més endavant).<sup>2</sup>

Una manera de pensar en el cribratge és la següent:

Cribratge = una prova més d'una estratègia eficaç de gestió clínica

## LLIÇONS DEL CRIBRATGE DEL NEUROBLASTOMA

L'experiència amb el cribratge del neuroblastoma, un càncer poc freqüent que afecta sobretot els nens petits, és molt il·lustrativa en diversos aspectes. Aquest tumor afecta les cèl·lules nervioses de diverses parts del cos. Les taxes de supervivència dels nens amb aquesta malaltia depenen de factors com ara la part del cos afectada, quant de disseminat està el tumor en el moment del diagnòstic i quina edat té el nen o la nena. La taxa de supervivència global a cinc anys dels nens que tenen entre un i quatre anys en el moment del diagnòstic està al voltant del 55%.<sup>3</sup> Una característica curiosa del neuroblastoma és que és un dels pocs tipus de càncer que de vegades desapareix completament sense tractament, fenomen anomenat regressió espontània.<sup>4</sup>

El neuroblastoma era un objectiu atractiu per al cribratge, per quatre raons: 1) se sap que els nens als quals es diagnostica el càncer abans de l'any d'edat tenen unes perspectives millors que aquells a qui se'ls diagnostica a una edat superior; 2) els nens amb malaltia avançada tenen un pronòstic bastant pitjor que aquells en fase primerenca; 3) hi ha una prova de detecció senzilla i econòmica que consisteix a analitzar

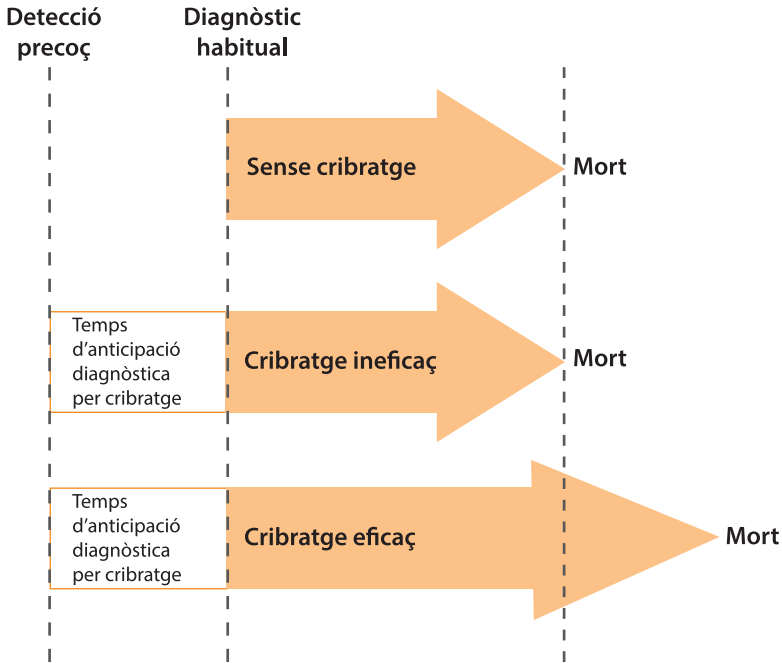
substàncies presents en l'orina recollida de bolquers mullats; i 4) la prova detecta a nou de cada deu nens amb neuroblastoma.<sup>5</sup>

El cribratge massiu per al neuroblastoma de lactants als sis mesos d'edat es va introduir per primera vegada al Japó el 1985 sense comptar amb evidència científica imparcial (no esbiaixada) derivada d'assajos clínics. Durant els primers tres anys de cribratge a tot el país es van diagnosticar més de 337 lactants, 97% dels quals estaven vius el 1990 després del tractament. Però 20 anys després no hi havia indicis que el cribratge del neuroblastoma hagués reduït el nombre de nens morts per aquest càncer. Quina és l'explicació?

Quan es va avaluar l'evidència científica que recolzava la introducció i la promoció del cribratge al Japó va resultar que contenia biaixos greus però combinats amb una explicació plausible. La impressionant taxa de supervivència del 97% il·lustra l'efecte del que es coneix tècnicament com “biaix de durada de la malaltia” (*length-time bias*). Això vol dir que el cribratge funciona millor a l'hora de captar malalties de desenvolupament lent (en aquest cas, tumors de creixement lent). Per contra, els tumors de creixement ràpid tenen menys probabilitats que el cribratge els detecti però conduiran a signes clínics en el lactant (per exemple, inflor a l'abdomen) que ràpidament cridaran l'atenció del metge. Els tumors de creixement ràpid són potencialment molt més greus que els que tenen un creixement lent. Els neuroblastomes de creixement lent generalment tenen un desenllaç bo, inclosa la regressió espontània (vegeu les pàgines anteriors).<sup>6</sup>

D'aquesta manera, els 337 casos que es van diagnosticar amb el cribratge haguessin tingut majoritàriament un bon desenllaç de totes maneres i probablement no van incloure lactants amb pitjor pronòstic. I, per descomptat, el cribratge hauria detectat alguns neuroblastomes que haurien desaparegut de manera natural. Sense el cribratge, ningú no hagués sabut mai que aquests tumors van existir; amb el cribratge, aquest sobrediagnòstic va transformar els lactants afectats en pacients, que després van ser exposats a danys innecessaris associats al tractament.

A més, els resultats encoratjadors d'estudis petits que van motivar el cribratge a tot el Japó s'havien analitzat inicialment tenint en compte el temps de supervivència a partir de la data de diagnòstic del neuroblastoma, i no el temps de supervivència a partir de la data de naixement. Això és important perquè el fet de diagnosticar una malaltia de manera més precoç no fa que els pacients automàticament visquin més temps, només viuen més temps amb l'“etiqueta” de la malaltia. Per dir-ho amb



**Figura 5.** Viure més temps amb l'etiqueta de la malaltia.

altres paraules, la supervivència sembla ser més gran perquè el “rellotge de la malaltia” es posa en marxa abans. Aquest és un exemple d’una altra classe de biaix conegut com a “biaix d’anticipació diagnòstica” o *lead-time bias*, que es pot corregir en analitzar els resultats per la data de naixement en lloc de l’edat en el moment del diagnòstic.

En canvi, quan es va obtenir evidència científica imparcial dels assajos clínics realitzats a Canadà i Alemanya, que van incloure al voltant de tres milions de nens, els investigadors no van poder detectar cap benefici del cribratge però sí danys evidents.<sup>7</sup> Entre aquests danys hi havia les operacions quirúrgiques i la quimioteràpia no justificades, que poden tenir efectes indesitjables greus. A la llum d’aquestes dades, el 2004 es va decidir abandonar el cribratge del neuroblastoma en els lactants.

Mentrestant, els lactants de Nova Gal·les del Sud a Austràlia es van salvar en gran mesura del cribratge del neuroblastoma, que s’havia planificat als anys vuitanta després dels encoratjadors estudis japonesos inicials. Com s’ha esmentat, els resultats japonesos van mostrar una supervivència més prolongada a partir de la data de diagnòstic dels lactants sotmesos a cribratge, però no s’havia analitzat la supervivència a partir de la data de naixement.

## LA DETECCIÓ PRECOÇ NO SEMPRE ÉS BENEFICIOSA

«El cribratge del neuroblastoma il·lustra amb quina facilitat es pot caure en el parany de suposar que, pel fet que una malaltia es pot detectar precoçment, el cribratge ha de valer la pena [...] Els dos estudis demostren com el cribratge del neuroblastoma no només va ser inútil, sinó que va derivar cap al sobrediagnòstic i va identificar tumors que haurien desaparegut espontàniament. Tots dos estudis esmenten que alguns nens del grup sotmès a cribratge van patir complicacions greus degudes al tractament [...] Tant de bo que es tinguin en compte aquestes lliçons quan es proposi l'adopció d'altres programes de cribratge; per exemple, el cribratge del càncer de pròstata».

Morris JK. Screening for neuroblastoma in children.  
*Journal of Medical Screening* 2002;9:56.

Aleshores va intervenir-hi un especialista australià i va tornar a analitzar els resultats japonesos a partir de les dates de naixement dels lactants en lloc de les dates de diagnòstic. Aquesta anàlisi no va mostrar cap diferència en les taxes de supervivència dels lactants sotmesos i no sotmesos a cribratge. Això va convèncer les autoritats de Nova Gal·les del Sud perquè abandonessin el programa de cribratge; d'aquesta manera, es van evitar danys innecessaris als lactants i al servei de salut, despeses igualment innecessàries.

## PONDERACIÓ DELS BENEFICIS I ELS DANYS

Hi ha molts exemples de cribratge beneficiós. Potser el que s'empra amb més freqüència és la detecció de factors de risc de malalties cardíaques i d'accidents cerebrovasculars, la qual es realitza de manera rutinària a l'atenció primària. Existeix evidència científica convincent que la pressió arterial alta, les elevades xifres de colesterol a la sang i el tabaquisme augmenten el risc d'aquestes malalties, i que identificar, aconsellar i tractar les persones que presenten aquests factors de risc pot prevenir tant les malalties cardíaques com els accidents cerebrovasculars.

### Beneficis clars del cribratge de la fenilcetonúria

Habitualment es realitza un cribratge als nadons per una malaltia he-

reditària anomenada fenilcetonúria (FCN). Els nadons amb FCN no poden processar la fenilalanina, una substància que està present en aliments quotidians com la llet, la carn, el peix i els ous. Si aquesta malaltia no es tracta, la fenilalanina s'acumula a la sang i produeix un dany cerebral greu i irreversible. Les proves d'FCN consisteixen en l'extracció d'unes gotes de sang del taló del nadó que s'analitzen al laboratori. Si la "prova del taló" dóna positiva i es confirma el diagnòstic amb proves addicionals, es tracta els nadons amb una dieta especial que els ajuda a desenvolupar-se normalment.

### **Cribratge de l'aneurisma de l'aorta abdominal: cal procedir amb cautela**

A l'altre extrem de la vida, el cribratge de l'aneurisma de l'aorta abdominal també pot ser beneficiós. L'aorta és el principal vas sanguini del cos, que surt des del cor i travessa el tòrax i l'abdomen. En algunes persones, amb l'edat, la paret de l'aorta abdominal es debilita i el vas comença a expandir-se. Aquesta expansió s'anomena aneurisma, es tracta d'una malaltia que poques vegades presenta símptomes i que és més freqüent en homes de 65 anys d'edat en endavant. Els aneurismes grans poden trencar-se finalment i provocar una gran pèrdua de sang sense avís previ, la qual cosa sovint causa la mort.<sup>8</sup>

L'evidència científica en relació amb la freqüència dels aneurismes en els homes grans es pot utilitzar com a fonament per posar en marxa un programa de cribratge. Al Regne Unit, per exemple, quan els homes (no les dones) compleixen 65 anys se'ls ofereix realitzar-se una ecografia de cribratge. Les ecografies mostren els aneurismes grans; d'aquesta manera, aquests homes poden rebre un assessorament i tractament especialitzats, normalment la cirurgia. En el cas d'homes amb aneurismes més petits, es realitzen ecografies addicionals, ja que a aquells que no presenten un eixamplament progressiu de l'aorta no se'ls torna a sotmetre al cribratge. La qualitat del cribratge i la cirurgia és de vital importància. La cirurgia de l'aneurisma és un procediment quirúrgic major i, per tant, si les taxes de les complicacions fossin elevades, aleshores es perjudicaria més homes que no pas se'n beneficiarien.

### **Cribratge del càncer de mama: consolidat però encara controvertit**

Atès que el programa de detecció del càncer de mama amb mamografia està consolidat en molts països, es podria assumir que el cribratge mamogràfic està basat en evidència sòlida que demostra que els bene-



ficis superen els danys. Com va destacar un expert en salut pública dels Estats Units el 2010: «No hi ha cap prova de cribratge que s'hagi estudiat més meticulosament. En els últims 50 anys, més de 600.000 dones han participat en 10 assajos aleatoritzats, cadascun amb un seguiment d'aproximadament 10 anys.» Però va afegir: «Atès aquest esforç extraordinari d'investigació, resulta irònic que la mamografia de cribratge segueixi essent un dels temes més controvertits dins de la comunitat mèdica.»<sup>9</sup>

Per què el cribratge mamogràfic és tan controvertit? Un motiu fonamental és que tant els promotors del cribratge com alguns grups de pacients “van vendre” el cribratge a les dones com una cosa sensata que s'ha de fer. La informació facilitada a les dones a les quals se'ls ofereix el cribratge del càncer de mama destaca els beneficis i passa per alt els danys, les limitacions i les conseqüències.<sup>10</sup> No obstant això, la mamografia no només proporciona un diagnòstic precoç sinó que, igual que succeeix amb el càncer de pròstata (vegeu més endavant), també diagnostica càncers que mai no s'haurien manifestat en tota la vida de la pacient. Inevitablement, també s'obtiniran resultats falsos positius.

L'evidència científica més fiable prové de la revisió sistemàtica dels resultats d'assajos clínics en què s'assignen les dones aleatòriament als grups de cribratge i no cribratge. Els resultats ofereixen una lectura interessant: mostren que, si se sotmeten a cribratge 2.000 dones de forma periòdica durant deu anys, el cribratge resultarà útil en una d'elles, ja que evitarà que mori a causa del càncer de mama. Però al mateix temps, com a conseqüència del cribratge, deu dones sanes es transformaran en “pacients amb càncer” i rebran tractament innecessàriament. De fet, la mamografia en aquestes dones ha detectat lesions que tenien un creixement tan lent (o fins i tot que ni tan sols creixerien) que mai no s'haguessin transformat en un veritable càncer. A aquestes dones sanes posteriorment se'ls extirparà part de la mama, o fins i tot la mama completa, i sovint rebran radioteràpia i, en alguns casos, quimioteràpia.<sup>11</sup>

A més, 200 de 2.000 dones sotmeses a cribratge experimentaran una falsa alarma. La tensió psicològica fins que la dona sap si té càncer o no, i fins i tot després de saber-ho, pot ser greu. Així mateix, freqüentment es promou la mamografia a les dones juntament amb la recomanació de l'autoexploració mamària o el coneixement de la pròpia mama, quan també s'ha demostrat que tots dos mètodes són més perjudicials que beneficiosos.<sup>12</sup>

Un expert en salut pública britànic va observar que la possibilitat que en resulti un benefici individual a partir de la mamografia és molt

petita. Va recalcar: «són poques les persones que ho entenen. En part, això es deu a l'ofuscament dels promotors dels serveis de mamografia que assumeixen que per aconseguir un compliment raonable (del cribratge) cal donar-li un èmfasi positiu». En avaluar l'evidència científica disponible el 2010, va comentar: «Certament la mamografia salva vides, amb major eficàcia entre dones grans, però també causa danys.» Els danys als quals es refereix són el sobrediagnòstic i els falsos positius. En to crític, va destacar que l'anàlisi completa de tots els resultats individuals dels estudis de cribratge recents encara s'ha d'avaluar de manera objectiva.<sup>13</sup> Mentre s'espera aquesta avaluació imparcial, se segueix oferint el cribratge mamogràfic a les dones. Com a mínim se'ls hauria de facilitar informació suficientment equilibrada com per permetre'ls decidir (juntament amb la seva família i el seu metge, si volen) si prefereixen sotmetre's al cribratge o no.

### **Cribratge del càncer de pròstata: danys clars amb beneficis incerts**

A tot el món, el càncer de pròstata ocupa el segon lloc entre els càncers més freqüents en els homes,<sup>14</sup> i es divideix en dos tipus generals. Alguns homes pateixen una forma agressiva de la malaltia; aquests càncers perillosos es disseminen ràpidament i la taxa de mortalitat és alta. Però molts homes tenen càncers de creixement lent que mai no progressarien fins a posar en risc la salut en tota la vida de l'home. Idealment, una prova de cribratge detectaria els càncers perillosos, amb l'esperança que poguessin tractar-se, però no els que creixen lentament. La raó és que el tractament de qualsevol tipus de càncer de pròstata comporta efectes secundaris preocupants com la incontinència i la impotència, un preu que seria molt alt si el càncer no fos agressiu.<sup>15</sup>

Les concentracions sanguínies d'una substància anomenada antígen prostàtic específic (PSA, per les sigles en anglès) es troben augmentades en la majoria dels homes amb càncer de pròstata. No obstant això, no hi ha un llindar clar que discrimini entre els homes que tenen càncer i aquells que no,<sup>16</sup> a part del fet que ni més ni menys que un home de cada cinc amb càncer clínicament significatiu té concentracions normals de PSA. Per altra banda, malgrat el seu nom, el PSA no té res d'"específic"; per exemple, certs tumors prostàtics no cancerosos, algunes infeccions i fins i tot analgèsics de venda sense recepta mèdica poden elevar la concentració de PSA. Per aquest motiu, el PSA clarament té serioses limitacions com a prova de cribratge.

No obstant això, certs grups de professionals i pacients, així com les

## **SOBREDIAGNÒSTIC DEL CÀNCER DE PRÒSTATA**

«El càncer de pròstata s'ha descrit com l'exemple per excel·lència del sobrediagnòstic. Això no vol dir que no hi hagi homes que s'hagin salvat d'una mort precoç per càncer de pròstata gràcies al diagnòstic precoç. Però... tenim poques maneres de saber per endavant quins homes es beneficiaran del cribratge i quins rebran un tractament innecessari, sovint amb conseqüències adverses greus per a la seva vida. El problema principal és que mitjançant el cribratge i les proves per al càncer de pròstata trobem molts més càncers que mai abans i, encara que sembli estrany, molts d'aquests tumors mai no serien una amenaça per a la seva vida. En èpoques anteriors, aquests homes mai no s'haguessin assabentat que tenien un càncer de pròstata, anirien fent i moririen per altres causes, moririen amb el càncer de pròstata, en lloc de morir a causa d'aquest. En detectar tots aquests càncers de pròstata indolents hi ha molts més homes que mai que reben el diagnòstic de càncer de pròstata. D'aquí el terme de 'sobrediagnòstic'. Aquest és el dilema central que afronta cada home que considera la possibilitat de sotmetre's a les proves.»

Chapman S, Barratt A, Stockler M. Let sleeping dogs lie? *What men should know before getting tested for prostate cancer*. Sydney: Sydney University Press, 2010, pàg. 25.

companyies que venen les proves de PSA, han promogut amb entusiasme aquestes proves en homes sans, les quals s'han adoptat de manera massiva en molts països. El grup de pressió a favor del cribratge de PSA ha estat especialment incisiu als Estats Units, on es calcula que, cada any, es realitzen proves a 30 milions d'homes, els quals creuen que això és el més assenyat que poden fer. Aleshores, quines són les proves que demostren que una detecció més precoç del càncer de pròstata amb el cribratge de PSA millora el desenllaç en un home? I què se sap sobre els danys associats a les proves?

En l'actualitat, està sorgint evidència científica d'alta qualitat sobre els beneficis i els danys del cribratge de PSA. El 2010 es van revisar sistemàticament els resultats de tots els assajos pertinents. Aquesta avaluació va mostrar que, tot i que el cribratge de PSA va augmentar les probabilitats de rebre un diagnòstic de càncer de pròstata (tal com s'esperaria), no hi va haver un impacte significatiu en la taxa de mortalitat per aquest càncer ni en la taxa de mortalitat general.<sup>17</sup>

## DECLARACIONS DEL DESCOBRIDOR DEL PSA

«La popularitat de la prova està provocant un desastre enormement costós per a la salut pública. És un problema amb el qual malauradament hi estic familiaritzat: vaig descobrir el PSA el 1970...

Els nord-americans gasten anualment una enorme quantitat de diners en les proves per al càncer de pròstata. El cost d'aquest cribratge és d'almenys tres mil milions de dòlars, gran part dels quals els paguen Medicare i l'Administració de Veterans.

El cribratge del càncer de pròstata pot tenir molta popularitat, però tingueu en compte les dades: els homes nord-americans tenen una probabilitat del 16% en tota la seva vida de rebre un diagnòstic de càncer de pròstata però la probabilitat de morir a causa d'aquest càncer és de tot just el 3%. Això es deu al fet que la majoria dels càncers de pròstata creixen lentament. En altres paraules, els homes prou afortunats com per assolir una edat avançada tenen moltes més probabilitats de morir amb càncer de pròstata que a causa d'aquest càncer.

Així i tot, fer-se la prova és poc més eficaç que llançar una moneda a l'aire. Com he tractat d'aclarir des de fa ja molts anys, les proves de PSA no poden detectar el càncer de pròstata i, el que és més important, no poden distingir entre els dos tipus de càncer de pròstata: el que causa la mort i el que no.»

Ablin RJ. The great prostate mistake. *New York Times*, 10 de març de 2010.

Aleshores, l'opinió general s'està tornant en contra del cribratge de PSA? Richard Ablin, el descobridor del PSA, veritablement creu que hauria de ser així, i ho ha dit durant anys. El 2010 va comentar en un escrit: «Mai vaig somiar que el meu descobriment de quatre dècades enrere portaria a aquest desastre per a la salut pública, impulsat pel lucre. La comunitat mèdica ha d'afrontar la realitat i aturar l'ús inadequat del cribratge de PSA. En fer-ho, s'estalviarien milers de milions de dòlars i es rescataria a milions d'homes de tractaments innecessaris i debilitants.» Com a mínim, qualsevol home que se li proposi sotmetre's a les proves de PSA hauria de ser informat abans sobre les limitacions i possibles conseqüències adverses d'aquestes. Tal com va assenyalar un grup d'experts: «s'ha d'advertir [als homes] que la prova no pot aclarir si tenen un càncer potencialment mortal, però que podria arrossegar-los cap a un embull de proves i tractaments que seria millor evitar.»<sup>18</sup>

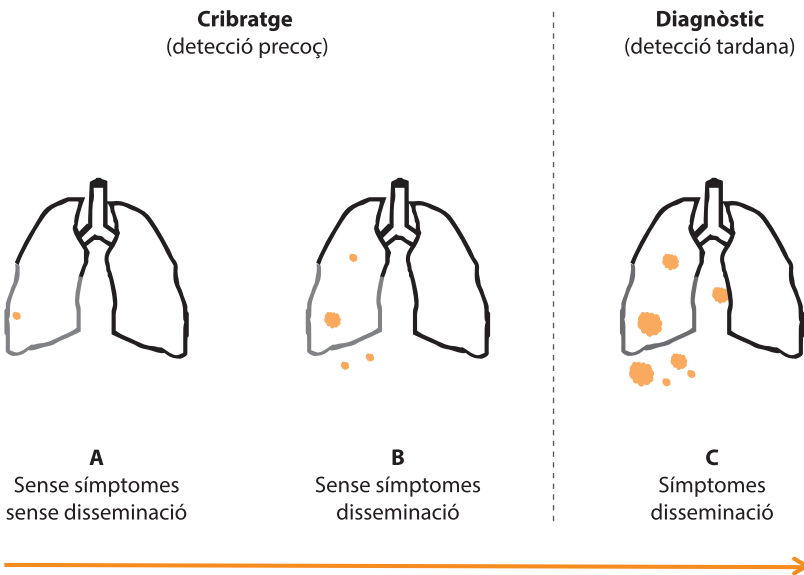
### Cribratge del càncer de pulmó: precoç, però no suficientment?

El cribratge pot detectar la malaltia de forma més precoç, però no sempre suficientment com per marcar la diferència (vegeu la figura 6).

Alguns càncers, com el de pulmó, es disseminen sovint en el cos abans que el pacient presenti algun símptoma i abans que cap prova pugui detectar la presència del càncer. Els intents per detectar el càncer de pulmó a través de les radiografies de tòrax il·lustren aquest problema (vegeu l'estadi B en la figura 6).

Als anys setanta, diversos estudis grans en fumadors empedreïts van mostrar que, tot i que els càncers es van detectar abans, no hi havia proves que demostrassin que aquesta detecció precoç hagués produït una disminució en les morts per aquesta malaltia. Els càncers de pulmó detectats a les radiografies ja s'havien disseminat fora dels pulmons. D'aquesta manera, els pacients van viure més temps amb el diagnòstic de càncer i van rebre tractament abans, però això no va influir en la seva esperança de vida.

Més recentment, un assaig aleatoritzat gran, en el qual van participar 53.000 fumadors actuals i exfumadors importants, va comparar el cribratge per radiografia de tòrax amb el cribratge per un tipus especial de tomografia computada (TC) anomenada TC helicoidal. Els dos grups es van assignar a tres procediments de cribratge anuals. La TC



**Figura 6.** Creixement i disseminació del càncer en fumadors empedreïts.

## LA VENDA DEL CRIBRATGE

«La venda del cribratge pot ser fàcil. Indueixi la por exagerant el risc; ofereixi esperança exagerant el benefici del cribratge; i no esmenti els danys. És especialment fàcil amb el càncer, cap altre diagnòstic no és tan temut. I tots coneixem el mantra: la detecció precoç és la millor protecció. Dubti'n i potser li suggeriran que li falta un bull.

*“Si ets una dona major de 35 anys, assegura’t de programar una mamografia. A menys que encara no estiguis convençuda de la seva importància; en aquest cas, t’hauràs d’examinar alguna cosa més que les mames”.* Antic pòster de l’American Cancer Society.

Els missatges que venen el cribratge estan per tot arreu. A les notícies, normalment s’expliquen casos de famosos que afirmen haver salvat les seves vides gràcies al diagnòstic precoç del càncer. És molt poc freqüent escoltar històries dels afectats pel sobrediagnòstic o el sobretractament.

Les revistes populars narren històries amb una gran càrrega emotiva, encara que no són gens representatives, sobre dones joves amb càncer de mama i les seves pors de morir i deixar els seus fills petits.

Els centres mèdics utilitzen el cribratge com una estratègia comercial i ofereixen proves gratuïtes per atreure pacients. Els anuncis dels serveis públics, com el lema esmentat de l’American Cancer Society, parlen per si sols.»

Woloshin S, Schwartz LM. Numbers needed to decide.  
*Journal of the National Cancer Institute* 2009;101:1163-65.

helicoidal va diagnosticar els càncers de pulmó en un estadi més precoç que les radiografies de tòrax, i en una proporció petita de pacients això va ser prou aviat (estadi A a la figura 6) perquè el tractament fos beneficiós (346 morts per càncer de pulmó en el grup de TC helicoidal enfront de 425 en el grup de radiografia de tòrax). Però aquest resultat beneficiós va ser a costa d’una gran proporció d’individus etiquetats erròniament amb càncer de pulmó. En general, per cada 1.000 fumadors que van rebre tres radiografies o tomografies anuals, durant vuit anys de seguiment, tres menys van morir de càncer de pulmó. Però tot i això, 13 pacients van morir de càncer de pulmó malgrat la detecció precoç i 233 van rebre un resultat fals positiu que va requerir més proves diagnòstiques.<sup>19</sup>

## **Proves genètiques: de vegades útils, moltes vegades poc fiables**

No fa gaire temps, les “proves genètiques” estaven més o menys confinades a trastorns rars d’un sol gen; per exemple, la malaltia d’atròfia muscular que comença a la infantesa anomenada distròfia muscular de Duchenne, o la malaltia de Huntington, un trastorn progressiu del sistema nerviós que generalment comença a afectar les persones de mitjana edat. Les proves genètiques es realitzen per diagnosticar aquestes malalties, però també es poden utilitzar per analitzar persones sanes els antecedents familiars de les quals indiquen que les seves probabilitats de desenvolupar el trastorn en qüestió estan per sobre de la mitjana, i així poder orientar la seva planificació familiar.

No obstant això, la majoria de les malalties no poden atribuir-se a un únic gen defectuós. Normalment, les malalties depenen de la forma en què interactuen les variants de risc (mutacions o alteracions) en diversos gens i de la interacció d’aquestes variants de risc genètic amb els factors ambientals. La malaltia únicament es manifestarà quan hi hagi una combinació “crítica” de les variants de risc genètic i els factors ambientals.<sup>1</sup>

Tot i la complexitat d’atribuir la majoria de les malalties a gens aberrants, els mitjans de comunicació i els promotors de les proves genètiques que s’ofereixen directament al consumidor exalten la suposada virtut i la simplicitat del perfil de risc genètic. Tot el que vostè ha de fer és enviar una mostra de saliva a una empresa perquè realitzi un anàlisi d’ADN, i ells es queden amb els seus diners i li envien el seu perfil. Però és poc probable que la informació que rebí l’ajudi (a vostè o al seu metge) a realitzar prediccions raonables sobre el seu risc de malaltia, menys encara sobre què es podria fer sobre aquest tema, si és que alguna cosa es pot fer. Aquest enfocament de “faci-ho vostè mateix” clarament no compleix amb els criteris per considerar que una prova de cribratge és útil (vegeu més endavant). No obstant això, el resultat pot fer posar nerviós i dificultar la presa de decisions, i també pot tenir conseqüències més àmplies, per exemple, en els membres de la família. Com va dir un periodista australià especialitzat en salut: «Per a qualsevol persona preocupada per la progressiva medicalització de la vida, el mercat de les proves genètiques és, per cert, una de les últimes fronteres, on una tecnologia aparentment innòcua pot contribuir a que persones sanes mutin en pacients temorosos, i la seva condició de persona sigui redefinida per múltiples predisposicions genètiques a tenir malalties i una mort precoç.»<sup>20</sup>

## NO JUGUI AL PÒQUER AMB ELS SEUS GENS

[...] «Actuar coneixent les variants d'un únic gen (o fins i tot d'uns pocs) és semblant a apostar tots els seus diners a una mà de pòquer quan només ha vist una carta. No sap quina mà de factors genètics li han repartit, ni quins efectes tindrà el seu entorn i aquí, en lloc de cinc cartes, hi ha més de 20.000 gens i diversos milers de factors ambientals. L'efecte d'un gen es pot cancel·lar per l'efecte de l'estil de vida, els antecedents familiars o la presència d'altres gens protectors. Molts de nosaltres tenim gens defectuosos sense que provoquin mai cap malaltia.»

Sense About Science. *Making sense of testing: a guide to why scans and other health tests for well people aren't always a good idea*. Londres: Sense About Science 2008, pàg. 7. Es pot consultar a: [www.senseaboutscience.org](http://www.senseaboutscience.org).

### L'objectiu del cribratge i la importància de l'evidència científica

Els exemples presentats demostren que, abans de precipitar-se en el cribratge generalitzat, val la pena aturar-se un moment per considerar les característiques clau dels programes de cribratge i recordar-nos a nosaltres mateixos quin és el seu objectiu. Les persones a les quals se'ls ofereix el cribratge no tenen, o no han notat, els signes o símptomes de la malaltia per la qual es realitzaran les proves; tampoc han buscat atenció mèdica per al trastorn en qüestió. El propòsit de realitzar el cribratge de persones individuals o poblacions és reduir el risc de mort o d'una futura malaltia específica, en oferir una prova que té la intenció d'identificar les persones que podrien beneficiar-se amb el tractament.<sup>1,21</sup> L'objectiu del cribratge no és simplement diagnosticar una malaltia de forma més precoç; això pot ser que no ajudi a ningú i fins i tot pot fer mal.

Els criteris bàsics per jutjar la utilitat de les proves de cribratge es van recollir en un informe de l'Organització Mundial de la Salut el 1968.<sup>22</sup> Aquests criteris s'han polit encara més per reflectir la manera en què actualment es presta l'atenció de la salut. Les persones a les quals se'ls ofereix el cribratge necessiten informació completa sobre les proves ofertes, inclosos els possibles danys, les conseqüències i les limitacions, a més dels possibles beneficis. D'aquesta manera, podran prendre una decisió fonamentada. Bàsicament, els punts clau es poden resumir en que no convé sotmetre una malaltia a cribratge a no ser que:



- La malaltia per la qual es realitzarà el cribratge sigui important des del punt de vista de la salut pública; per exemple, sigui greu o afecti una gran quantitat de persones.
- La malaltia tingui una fase inicial recognizable.
- Hi hagi un tractament eficaç i acceptable de la malaltia, de manera que el cribratge tingui probabilitat d'influir en el seu desenllaç.
- Hi hagi una prova vàlida i fiable per a la malaltia que sigui acceptable per a les persones a les quals se'ls ofereix el cribratge.
- El programa de cribratge sigui de bona qualitat i econòmic en l'entorn en què s'oferirà.
- La informació donada a les persones sigui imparcial, estigui fonamentada en evidència científica de qualitat i sigui clara sobre els possibles danys (per exemple, sobrediagnòstic que porta a sobretractament), a més dels possibles beneficis.
- La invitació al cribratge no sigui coercitiva, és a dir, indiqui que també és raonable rebutjar-la.
- Les probabilitats de causar dany físic o psicològic a les persones a les quals se'ls ofereix el cribratge siguin menors que les probabilitats que obtinguin un benefici.
- Hi hagi serveis adequats per al diagnòstic i el tractament de les anomalies detectades a través del cribratge.

## EL CIRC DEL CRIBRATGE

El 2009, un professor de neurologia, recentment jubilat i interessat des de fa molt temps en la prevenció dels accidents cerebrovasculars, va saber que uns veïns havien rebut un fulletó d'invitació per realitzar-se unes proves de detecció de l'accident cerebrovascular i altres complicacions de la malaltia cardiovascular. El fulletó, d'una companyia de proves de cribratge vascular, els convidava a concórrer a una església local (i pagar 152 £, o 230 \$, o 170 €) per una sèrie de proves. Molt intrigat, ja que part de la informació del fulletó era realment desorientadora, va decidir anar-hi ell mateix.

«El primer va ser el cribratge de l'aneurisma de l'aorta (l'engrandiment de l'artèria principal que porta la sang des del cor) amb una ecografia, realitzada per una dona que es negava a parlar sobre les conseqüències que podria implicar la troballa d'un aneurisma. Després venia la presa de la pressió arterial al turmell i

el braç, ‘per possibles problemes amb la meva circulació’... seguida d’una petita propina no vascular: l’avaluació de l’osteoporosi al turmell. Posteriorment venia l’electrocardiografia per detectar ‘problemes en les dues cavitats superiors del cor’... I, finalment, l’ecografia de la caròtida (artèria del coll) per detectar una ‘acumulació de placa’. Quan els vaig preguntar quines podrien ser les conseqüències d’això, em van dir que podrien formar-se coàguls sanguinis i provocar un accident cerebrovascular. A l’insistir sobre la classe de tractament que podria rebre, van oferir una vaga noció dels anticoagulants, però no van dir res sobre la cirurgia fins que vaig preguntar directament si aquesta podria ser una opció, i certament ho era. ‘Podria ser perillosa?’, vaig inquirir innocentment. La resposta va ser que qualsevol risc dependria d’una anàlisi completa per part d’un metge especialista, amb qui jo havia de discutir les alteracions que poguessin presentar les proves.

Tot això es duia a terme sense cap privacitat (excepte el cribratge de l’aneurisma de l’aorta)... Semblava que no hi havia cap metge present i l’equip no semblava tenir intenció ni voluntat d’entaular cap conversa sobre les conseqüències dels resultats falsos positius o falsos negatius, les implicacions pronòstiques de les veritables anomalies, o els riscos i beneficis de qualsevol tractament.

Això era simplement un cribratge, ni més ni menys, fet per diners. Rebría els resultats en 21 dies laborables al meu ordinador i el meu metge hauria de solucionar les conseqüències emocionals i físiques de qualsevol anomalia, veritable o falsa, encara que no hagués sol·licitat les proves. Inevitablement, tot aquest circ del cribratge tendeix a provocar ansietat a les persones vulnerables sense analitzar ni assumir la més mínima responsabilitat de les conseqüències de qualsevol alteració descoberta.»

Warlow C. The new religion: screening at your parish church.  
*BMJ* 2009;338:b1940.

Aquests criteris reforcen el nostre missatge de l’inici del capítol: qualsevol decisió d’introduir un programa de cribratge s’ha de basar en proves de bona qualitat que avaluïn no només la seva eficàcia sinó també els seus potencials danys.

## ALGÚ ÉS NORMAL?

### Tomografies computades de cos sencer

Entre les proves que s'ofereixen a les clíniques privades es troba la TC de cos sencer per examinar el cap, el coll, el tòrax, l'abdomen i la pelvis. S'ofereixen de forma directa al públic i, habitualment, es realitzen sense consultar al metge de capçalera de la persona en qüestió. Sovint, les tomografies de cos sencer es promocionen com una forma de mantenir-se un pas per davant de possibles malalties, amb la premissa que un resultat "normal" serà tranquil·litzador. Aquestes proves no només són costoses, sinó que tampoc no hi ha evidència científica que generin algun benefici per a la salut en general quan es realitzen aquestes proves en persones sense signes o símptomes de malaltia.

A més, l'exposició a la radiació és considerable i arriba a ser 400 vegades més que en una radiografia de tòrax. És tan gran aquesta xifra que, el 2007, el Comitè sobre els Aspectes Mèdics de la Radiació en el Medi Ambient (COMARE) del Regne Unit va recomanar amb vehemència que "els serveis que ofereixin la tomografia de cos sencer a persones asimptomàtiques han de deixar de fer-ho".

El 2010, després d'una consulta, el govern britànic va anunciar la seva intenció d'aprovar legislacions més severes per a l'ús de les tomografies de cos sencer. De la mateixa manera, l'Administració d'Aliments i Medicaments (FDA) dels Estats Units va advertir a la població que aquestes tomografies no tenen cap benefici provat per a les persones sanes, i va comentar: «Moltes persones no s'adonen que una tomografia de cos sencer no els donarà necessàriament la tranquil·litat que desitgen ni la informació que els permetria prevenir un problema de salut. Per exemple, una troballa anormal pot no ser greu i una troballa normal pot ser inexacta.»<sup>23-25</sup>

### Trobar l'equilibri

Mai no serà fàcil trobar l'equilibri entre la cerca excessiva de la malaltia i el fracàs en la identificació de les persones que poden beneficiar-se de la detecció precoç, i això portarà inevitablement a prendre decisions impopulars. Tots els sistemes de salut han d'utilitzar els seus recursos de forma eficient si es pretén beneficiar a tota la població. Aquest principi fonamental segurament vol dir que els programes de cribratge no només han d'estar basats en evidència científica sòlida quan s'implementen, sinó que també convé examinar-los constantment per verificar la seva utilitat a mesura que s'obté més evidència científica i que les

circumstàncies canvien. Una qüestió important que s'ha d'analitzar és si els programes de cribratge s'han d'oferir a grans sectors de la població o si han de dirigir-se a aquells que tenen un risc alt de desenvolupar una malaltia.

### PUNTS CLAU

- Un diagnòstic més precoç no necessàriament obté millors resultats; de vegades empitjora la situació.
- Els programes de cribratge només s'han d'introduir si estan basats en evidència científica sòlida sobre els seus efectes.
- No introduir un programa de cribratge pot ser la millor opció en alguns casos.
- S'ha de proporcionar informació equilibrada a les persones a les quals s'ofereix el cribratge.
- Sovint, s'exagereu els beneficis del cribratge.
- Els danys del cribratge amb freqüència es minimitzen o s'ignoren.
- És essencial una bona comunicació sobre els beneficis, els danys i els riscos del cribratge.

## 5 Com afrontar la incertesa sobre els efectes dels tractaments

---

En el present capítol s'analitzaran les incerteses que, gairebé invariablement, envolten els efectes atribuïts als tractaments, ja siguin nous o vells. Per exemple, probablement pocs de nosaltres qüestionàriem l'ús habitual d'oxigen en persones que han patit un atac cardíac, però no hi ha proves convincentes que mostrin que això sigui beneficiós, i en canvi n'hi ha algunes que apunten a possibles danys. Mai no s'ha tractat aquesta incertesa de manera adequada<sup>1</sup> i, així mateix, molts efectes d'altres tractaments també estan discutits.

### **EFFECTES DRÀSTICS DELS TRACTAMENTS: EXCEPCIONALS I FÀCILMENT DISTINGIBLES**

Poques vegades l'evidència científica estarà tan clarament establerta com perquè no hi hagi cap mena de dubte sobre si un tractament funciona.<sup>2</sup> En aquests casos, l'efecte del tractament sol ser dràstic i immediat. Prenguem l'exemple del trastorn del ritme cardíac conegut com a fibril·lació ventricular, en el qual la contracció de les fibres musculars en els ventricles del cor (cavitats inferiors) no és sincrònica. Es tracta d'una urgència mèdica, ja que es pot produir la mort en qüestió de minuts. La tècnica de regular el funcionament del cor amb corrent elèctric directament d'un desfibril·lador aplicat al tòrax s'utilitza per normalitzar el ritme cardíac; quan es té èxit, l'efecte és gairebé instantani.

Altres efectes dràstics (vegeu també el capítol 6) poden incloure el drenatge del pus per alleujar el dolor dels abscessos, la transfusió sanguínia per al xoc provocat per una hemorràgia intensa i la insulina (una hormona produïda pel pàncrees) per a la diabetis. Fins als anys vint, els pacients amb diabetis tenien una vida curta i patien molt, estaven perduts amb concentracions incontrolablement altes de sucre a la sang. Molt

aviat, els resultats inicials dels estudis amb animals van portar a emprar la insulina en els pacients, amb un èxit extraordinari: en aquella època, la resposta va ser gairebé miraculosa. Un altre exemple de la mateixa època va ser l'ús de fetge, que més endavant es va demostrar que era una font de vitamina B12, per als pacients amb anèmia perniciosa. En aquest tipus d'anèmia, que llavors era mortal, la quantitat de glòbuls vermells disminueix de manera gradual fins a nivells perillosament baixos, la qual cosa ocasiona una pal·lidesa fantasmagòrica i una debilitat profunda als pacients. Quan es va administrar l'extracte hepàtic a aquests pacients, es van recuperar ràpidament. Avui dia, la vitamina B12 és la prescripció habitual per a aquest tipus d'anèmia.

Alguns exemples de principis d'aquest segle mostren resultats igualment sorprenents.

### **Tractament amb làser de les taques de vi de Porto**

Les marques de naixement conegudes com a taques de vi de Porto són causades per una malformació permanent dels vasos sanguinis de la pell que es troben dilatats. Es presenten amb freqüència a la cara, persisteixen i moltes vegades s'enfosqueixen a mesura que el nen creix i poden ser veritablement desfigurants. Amb el pas dels anys, es van anar provant nombrosos tractaments, entre ells la congelació, la cirurgia i la radioteràpia, els quals van produir un impacte escàs i molts efectes secundaris. La introducció del tractament amb làser va portar resultats impressionants: la millora s'aprecia generalment després d'una sola sessió de làser en la majoria dels tipus de lesions i el dany provocat per la dispersió de la calor del làser als teixits cutanis circumdants és transitori.<sup>2-3</sup>

### **Imatinib per a la leucèmia mieloide crònica**

També es van observar resultats impressionants en pacients que van rebre imatinib per a la leucèmia mieloide crònica.<sup>4-5</sup>

Abans que aparegués l'imatinib els últims anys de la dècada dels noranta, aquest tipus de leucèmia responia molt malament als tractaments convencionals. Quan es va provar el nou medicament, inicialment en els pacients que no havien respost al tractament convencional, les seves perspectives van millorar en gran mesura. L'imatinib estabilitza la malaltia, sembla perllongar la vida considerablement en comparació amb els tractaments previs a l'imatinib i té efectes secundaris majoritàriament lleus. Ara es considera la primera opció terapèutica.

## **El petó de la mare**

Les intervencions amb baix component tecnològic també poden tenir efectes molt notoris. Els nens de poca edat de vegades es posen objectes petits al nas, com ara les seves joguines de plàstic o d'altres. Però sovint no poden treure aire pel nas per expulsar el cos estrany. La tècnica del “petó de la mare” per desallotjar l'objecte que obtura, que consisteix en que un dels pares tanca l'orifici nasal que no està obstruït mentre bufa per la boca del nen, és perfectament simple, a més de ser eficaç.<sup>2,6</sup>

## **Un tractament nou per a les marques de maduixa**

Els tractaments amb efectes espectaculars solen descobrir-se per accident. Prenguem l'exemple d'una afecció anomenada hemangioma que es presenta en els lactants, la qual, igual que les taques de vi de Porto, també es deu a una malformació dels vasos sanguinis immadurs. En els hemangiomes, certs vasos sanguinis petits s'uneixen per formar una tumoració. Els hemangiomes majoritàriament afecten la pell, habitualment el cap i el coll, encara que també poden presentar-se en òrgans interns com el fetge. Les lesions cutànies, conegudes també com a marques de maduixa a causa del seu aspecte intens i de color vermell brillant, generalment no són visibles en néixer, sinó que solen aparèixer al voltant de la primera setmana de vida. Tendeixen a créixer ràpidament en els primers tres mesos, i després la velocitat de creixement disminueix. En la majoria dels casos, desapareixen sense intervenció quan el nen arriba als cinc anys i deixen una marca rosa pàl·lida o una mica de pell despresa.

No obstant això, alguns hemangiomes necessiten tractament per la seva ubicació; per exemple, poden cobrir un ull o obstruir el nas. El tractament també pot ser necessari per altres complicacions: els hemangiomes ulcerats poden infectar-se, o pot desenvolupar-se una insuficiència cardíaca en els pacients amb lesions molt grans, ja que el cor ha de bombar massa sang a través dels vasos sanguinis de la tumoració.

Fins fa poc temps, la primera opció de tractament mèdic per als hemangiomes problemàtics eren els corticosteroides. Posteriorment, el 2008 alguns metges van obtenir resultats sorprenents amb un altre tractament que van descobrir per casualitat. Estaven utilitzant corticosteroides per tractar un nadó amb un hemangioma enorme que li cobria gairebé tot el rostre i l'ull dret. Malgrat aquest tractament, però, el nadó va desenvolupar una insuficiència cardíaca, per la qual cosa van començar a administrar-li el fàrmac convencional per a aquesta afectació,

## EL PROGRÉS GRADUAL NO ARRIBA ALS TITULARS

«La ciència en si mateixa funciona molt malament a les notícies: per la seva mateixa naturalesa és un tema de la secció 'curiositats', perquè generalment no progressa mitjançant grans descobriments sobtats i que marquen tota una època. Avança per mitjà de temes i teories que sorgeixen gradualment, recolzada per una base d'evidència científica provinent de diverses disciplines diferents amb nivells explicatius diversos. Tot i així, els mitjans de comunicació segueixen obsessionats amb la novetat de 'les grans descobertes'.»

Goldacre B. *Bad Science*. Londres: Fourth Estate, 2008, pàg. 219.

anomenat propranolol. Per a la seva sorpresa, l'aspecte de l'hemangioma va començar a millorar en 24 hores, i en el termini d'una setmana el tumor s'havia reduït prou com perquè el nadó pogués obrir la parpella. Després de sis mesos de tractament l'hemangioma havia desaparegut. Durant l'any següent, els metges van seguir utilitzant propranolol en una dotzena de nens i van obtenir un èxit similar. Altres metges van reproduir aquests resultats impressionants en un petit nombre de nens i ara el propranolol s'està estudiant més en profunditat en un major nombre de lactants.<sup>7,8</sup>

## EFFECTES MODERATS DELS TRACTAMENTS: COMUNS I NO TAN OBVIS

La majoria dels tractaments no tenen efectes tan indiscutibles i es necessiten estudis imparcials per avaluar-los. A més, en ocasions un tractament pot tenir un efecte molt remarcable en algunes circumstàncies però no en d'altres.

Tot i que la vitamina B12 sens dubte va ser eficaç per a l'anèmia perniciosa (vegeu les pàgines anteriors), encara persisteix la controvèrsia sobre la freqüència del tractament, a saber, si ha de ser trimestral o més freqüent. Aquesta pregunta només es podrà respondre mitjançant estudis rigorosos que comparin les diverses opcions. Així mateix, si bé l'alleujament del dolor amb les pròtesis de maluc és sorprenent, els beneficis relatius dels diferents tipus de pròtesis de maluc són molt més subtils, però tot i així poden ser importants. Per exemple, algunes po-



den patir un desgast més ràpid que altres. Igualment, encara queda molt per aprendre pel que fa al tractament amb làser de les taques de naixement de vi de Porto (vegeu les pàgines anteriors). Mentre que aquest tractament segueix sent el *gold standard* o de referència, continuen les investigacions sobre per què algunes lesions es tornen a enfosquir després de diversos anys i sobre els efectes dels diferents tipus de làsers, possiblement combinats amb el refredament de la pell.<sup>9-10</sup>

L'aspirina redueix de manera considerable el risc de mort en pacients que han patit un atac cardíac si s'administra immediatament després del diagnòstic. No obstant això, el benefici o perjudici de prendre aspirina per prevenir els atacs cardíacs i accidents cardiovasculars dependrà de si els pacients tenen una malaltia cardiovascular subjacent. Els beneficis, com la reducció del risc d'atacs cardíacs, accidents cardiovasculars i mort per causes cardiovasculars, s'han de sospesar amb els riscos, en aquest cas l'hemorràgia, l'hemorràgia cerebral així com l'hemorràgia intestinal. En els pacients que ja pateixen una malaltia cardiovascular, els beneficis del fàrmac superen àmpliament els riscos. Però en canvi, en les persones que estan sanes, els beneficis de l'aspirina no superen amb claredat el risc d'hemorràgia (vegeu el capítol 7).<sup>11</sup>

## QUAN ELS PROFESSIONALS DISCREPEN

Hi ha una incertesa considerable sobre fins a quin punt funcionen els tractaments per a diverses malalties i afeccions, o sobre quin tractament és millor per a cada pacient. Això no impedeix que alguns metges tinguin opinions molt fermes sobre determinats tractaments, encara que aquestes opinions puguin diferir d'un metge a un altre. Com a conseqüència, es pot arribar a una variació considerable en els tractaments prescrits per a una afecció determinada.

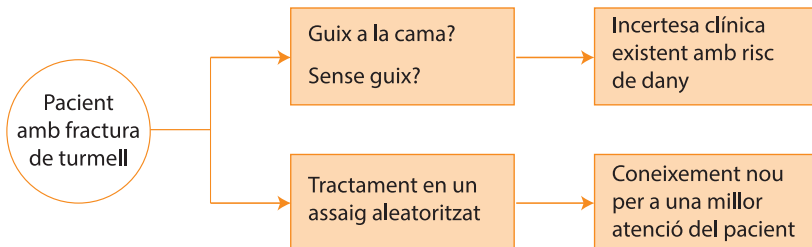
Als anys noranta, mentre l'Iain Chalmers, un dels autors d'aquest llibre, estava de vacances als Estats Units, es va fracturar un turmell i va ser atès per un traumatòleg. Li va col·locar una fèrula provisional i li va dir que el pas següent, un cop la inflor hagués minvat, seria col·locar una escaiola a la cama durant sis setmanes. En tornar a casa un parell de dies després, l'Iain va anar al centre assistencial més proper, on un traumatòleg britànic va rebutjar la recomanació anterior sense vacil·lar, tot comentant que enguixar la cama seria completament inadequat. Tenint en compte aquesta incertesa professional tan òbvia, l'Iain va preguntar si podria participar en un assaig controlat per determinar quin tractament

era millor. El metge britànic va respondre que els assajos controlats eren per a les persones que no estan segures de tenir la raó, i que ell sí que n'estava segur.

Com hi pot haver tanta diferència en les opinions professionals, i què pot fer un pacient al respecte? Cadascun dels metges estava segur, per separat, sobre el procediment correcte. No obstant això, l'àmplia divergència en els seus criteris va posar de manifest la incertesa prevalent entre el conjunt dels professionals sobre la millor manera de tractar una fractura comuna. Hi havia proves convincents sobre quin dels tractaments era millor? En aquest cas, les coneixia algun dels cirurgians, o tots dos les desconeixien? O en realitat ningú sabia quin tractament era millor? (vegeu la figura 7).

Potser els dos cirurgians discrepaven pel que fa al valor que cada un li donava a determinats resultats del tractament: el cirurgia nord-americà potser s'havia preocupat més per alleujar el dolor, i d'allí la recomanació del guix, mentre que el seu col·lega britànic potser estava més preocupat per la possible atròfia muscular que ocorre quan s'immobilitza així una extremitat. En aquest cas, per què cap d'ells li va preguntar a l'Iain quin resultat li importava més a ell, que era el pacient? Dues dècades més tard, encara persisteix la incertesa sobre com tractar aquest problema tan freqüent.<sup>12</sup>

En aquest cas sorgeixen diversos temes diferents. Primer, hi havia evidència científica fiable que comparés els dos enfocaments terapèutics tan diferents que li estaven recomanant? Si n'hi havia, l'evidència demostrava els efectes esperats pel que fa als diferents resultats (menys dolor o menys atròfia muscular, per exemple) que podrien importar a l'Iain o altres pacients, els quals potser tindrien diferents preferències



**Figura 7.** Què ha de fer un metge?

## **AFRONTAR LES INCERTESES: UNA QÜESTIÓ DE VIDA O MORT**

«El fet de no afrontar les incerteses sobre els efectes dels tractaments pot tenir com a conseqüència el sofriment i la mort evitables a una escala massiva. Si quan es van introduir el diazepam i la fenitoïna com a anticonvulsius per a l'eclàmpsia s'haguessin comparat amb el sulfat de magnesi, que s'havia emprat durant dècades, haurien patit i mort centenars de milers de dones menys. De la mateixa manera, si els efectes dels corticosteroides sistèmics per a la lesió cerebral traumàtica s'haguessin avaluat abans que aquest tractament s'adoptés àmpliament, es podrien haver evitat desenes de milers de morts innecessàries. Aquests són només dos exemples dels molts que es podrien citar per il·lustrar perquè els metges tenen una responsabilitat professional d'ajudar a aclarir les incerteses sobre els efectes dels tractaments.»

Chalmers I. Addressing uncertainties about the effects of treatments offered to NHS patients: whose responsibility? *Journal of the Royal Society of Medicine* 2007;100:440.

al respecte? I si no hi havia evidència científica que oferís la informació necessària?

Alguns metges són clars respecte el que s'ha de fer quan no existeix evidència científica fiable sobre els efectes de tractaments alternatius i estan preparats per parlar sobre aquesta incertesa amb els pacients. Per exemple, un metge especialitzat en l'atenció de persones amb accident cerebrovascular va comentar que, tot i que hi ha proves de les investigacions que mostren que als seus pacients els aniria millor si fossin atesos en una unitat d'ictus, encara hi ha incertesa per a molts tipus de pacients sobre si han de rebre medicaments per desintegrar els coàguls (vegeu també el capítol 11). En analitzar les opcions de tractament amb els seus pacients, explicava que aquests medicaments solen ser més beneficiosos que perjudicials, però que, de fet, en algunes persones poden ser més perjudicials que beneficiosos. Després va continuar explicant que, en aquestes circumstàncies, creia que només podia recomanar aquest tractament en el context d'una comparació rigorosa, que ajudaria a reduir la incertesa.<sup>13</sup> Aquestes incerteses sobre els medicaments anticoagulants persisteixen.<sup>14</sup>

## **ABORDAR LA INCERTESA ÉS UN DEURE PROFESSIONAL**

«Un dels atributs fonamentals del professionalisme [...] ha de ser la capacitat de distingir i abordar la incertesa en medicina. Quotidianament els professionals afronten i superen amb èxit les incerteses sobre la patogènia de la malaltia, sobre el diagnòstic i sobre el tractament. No obstant això, les incerteses intrínseques en totes aquestes esferes de l'activitat mèdica poques vegades es reconeixen explícitament i alguns professionals segueixen sentint-se incòmodes a l'hora d'admetre la incertesa, especialment en el seu tracte amb els pacients. La incertesa, al seu torn, és un estímul primordial perquè les investigacions mèdiques millorin la salut humana, la qual cosa és la missió fonamental del Medical Research Council (MRC), organisme públic anglès per a la promoció de la investigació mèdica. En el futur serà cada vegada més important que els professionals mèdics incorporin a la seva pràctica els resultats acumulats de les corresponents investigacions, de manera que coneguin on persisteixen incerteses i quina recerca hi ha en curs o és necessària per resoldre-les. En general, un senyal de professionalitat en el futur serà el grau de conscienciació sobre la necessitat d'investigar en benefici dels pacients. Alguns professionals mèdics participaran activament fent recerca però tots haurien de procurar contribuir-hi i, quan sigui apropiat, facilitar la participació activa dels seus pacients en els programes d'investigació mèdica i aplicar els resultats d'aquesta recerca a l'exercici de la seva professió.»

De: Medical Research Council response to Royal College of Physicians consultation on medical professionalism. 2005.

### **Ús de la cafeïna per a problemes respiratoris en bebès prematurs**

La gran variabilitat entre els tractaments emprats per a una determinada malaltia posa de manifest la incertesa sobre els mèrits relatius dels tractaments. L'arrelament de les pràctiques mèdiques pot retardar el moment d'abordar aquestes incerteses per mitjà d'estudis imparcials. Un exemple significatiu és l'ús de la cafeïna en els nadons prematurs. Sovint, aquests nadons presenten dificultat per respirar bé i, en ocasions, deixen de respirar durant un temps molt breu; aquest problema es coneix com apnea del prematur i afecta la majoria dels nadons que neixen amb menys de 34 setmanes de gestació. A finals dels anys se-

tanta, es va demostrar que el tractament amb cafeïna reduïa aquests episodis i posteriorment alguns pediatres el van començar a emprar.

No obstant això, els efectes de la cafeïna seguien essent objecte de polèmica. Tot i que els estudis imparcials havien mostrat que la cafeïna reduïa els episodis d'apnea, molts pediatres no creien que tinguessin la suficient gravetat com per justificar l'ús del fàrmac i a alguns els preocupava que el fàrmac no fos segur per a aquests nadons tan petits. Això va tenir com a conseqüència que alguns nadons rebessin el tractament i altres no. Quan finalment es van abordar aquestes incerteses generalitzades mitjançant un estudi internacional a gran escala, més de 30 anys després de la introducció del tractament, va resultar que aquest senzill tractament no només redueix les dificultats respiratòries sinó que també, la qual cosa és més important, millora significativament les probabilitats de supervivència a llarg termini sense paràlisi cerebral ni retard en el desenvolupament del lactant. Si aquestes incerteses s'haguessin investigat quan el tractament es va introduir, menys nadons haurien desenvolupat discapacitats.<sup>15-16</sup>

### **Antibiòtics en el treball de part prematur**

Els estudis imparcials de tractaments poden mostrar de vegades que no són certs els efectes beneficiosos que se'ls atribueixen ni tampoc que aquells tractaments siguin innocus. Els metges prescriuen tractaments amb la millor de les intencions, especialment quan poden oferir esperança en una situació angoixant. Per exemple, una teoria suggeria que una infecció “silenciosa” (subclínica) podria desencadenar el treball de part prematur i el part abans de terme. La teoria va portar els metges a prescriure antibiòtics a algunes embarassades amb l'esperança que les ajudés a allargar l'embaràs. Ningú no va pensar seriosament que l'ús d'antibiòtics d'aquesta manera causaria algun problema greu. De fet, hi ha evidència científica que les mateixes dones desitjaven rebre antibiòtics, amb una actitud de “provem això, no pot fer cap mal”.

Quan finalment es va realitzar un estudi imparcial d'aquest tractament, els resultats van tenir conseqüències clíniques clares. Per començar, no va ser possible detectar cap benefici real. A més d'això, el seguiment a llarg termini dels nadons que van participar a l'estudi va mostrar que aquells que havien estat exposats als antibiòtics tenien més probabilitats de presentar paràlisi cerebral i problemes de la parla, la visió i la marxa que aquells en el grup de comparació. Aquests riscos dels antibiòtics havien passat desapercebuts durant les dècades en què s'havien prescrit a les dones, atès que no hi havia

## UNS METGES PARLEN SOBRE LES SEVES CONJECTURES A L'HORA DE PRESCRIURE

En una conversa fictícia entre dos metges, un metge general planteja el següent: «Molt del que fem són conjectures, i em sembla que ni tu ni jo no estem gaire còmodes amb això. L'única manera de determinar si alguna cosa funciona és amb un assaig adequat, però és molt complicat. Llavors, què fem? Fem el que ens sembla correcte. Iestic segur que moltes vegades és adequat... per l'experiència clínica i tot això. Potser la resta del temps tenim les mateixes probabilitats d'encertar que de fallar, però com que això que fem no es diu assaig, ningú no ho regula i cap de nosaltres aprèn dels resultats.»

Adaptat de Petit-Zeman S. *Doctor, what's wrong? Making the NHS human again*. Londres: Routledge, 2005, pàgs. 79-80.

evidència científica adequada obtinguda d'estudis imparcials sobre els seus efectes. Com passa sovint, aquells que van rebre a la pràctica clínica “normal” un tractament avaluat inadecuadament tenien més probabilitats de resultar perjudicats que aquells que van rebre el mateix tractament prescrit en un context d'investigació. Per dir-ho amb altres paraules, en general les persones van tenir més risc quan no van prendre els fàrmacs com a participants d'un estudi imparcial.<sup>17-19</sup>

### Càncer de mama

El tractament del càncer de mama (vegeu el capítol 3) ofereix un altre exemple d'incertesa professional. Hi ha una variabilitat considerable en l'ús de la cirurgia, la radioteràpia i la quimioteràpia. Encara no està definit quin és el millor tractament dels càncers de mama en fases molt inicials i de les lesions “precanceroses”, ni tampoc el nombre ideal de ganglis limfàtics que han d'extirpar-se de l'aixella, o si realment se n'ha d'extirpar algun.<sup>20</sup> Com si tot això no fos suficient, alguns temes d'especial interès per a les pacients, com l'alleujament de la fatiga que acompanya al tractament o la millor manera de tractar el limfedema del braç (una conseqüència molesta i incapacitant de les operacions i la radioteràpia a l'aixella), encara no s'han investigat prou.

## ABORDATGE DE LES INCERTeses SOBRE ELS EFECTES DELS TRACTAMENTS

Quin és el camí a seguir? Els metges han de poder valer-se dels recursos que proporciona la millor evidència científica actual sobre un tractament, provinent de l'experiència col·lectiva i de les revisions sistemàtiques dels estudis de recerca fiables que existeixin. Si després de fer això encara persisteix la incertesa sobre el tractament, els metges han d'estar preparats per parlar del tema amb els seus pacients i explicar-los el perquè d'aquesta incertesa. Posteriorment, pacients i metges poden analitzar junts les opcions tenint en compte les preferències del pacient. D'aquest diàleg poden sorgir més incerteses que convindrà reconèixer i resoldre. Només reconeixent junts que encara hi ha incerteses es pot aconseguir un avenç ferm cap a l'obtenció de tractaments més adequats i segurs. Per tant, la incertesa és una condició necessària per al progrés, no una admissió de "derrota". Aquesta actitud positiva envers l'estudi de les incerteses actualment es reflecteix en certes directrius per als professionals. Al Regne Unit, l'última versió de la guia *Good Medical Practice* del Consell Mèdic General indica als metges que, com a part del manteniment i la millora de la seva tasca professional, «han d'ajudar a resoldre les incerteses sobre els efectes dels tractaments.»<sup>21</sup> Amb aquesta finalitat, els pacients i els metges han de col·laborar per dissenyar millors estudis de recerca (vegeu el capítol 11).

### OFERIR UN TRACTAMENT COM A PART D'UN ESTUDI IMPARCIAL

Aleshores, què hauria de succeir quan hi ha una incertesa important sobre els efectes dels tractaments nous, o d'antics que no es van avaluar de forma adequada? Una resposta òbvia és seguir l'exemple del metge que atén pacients amb accident vascular cerebral, com s'ha descrit anteriorment: explicitar la incertesa tot oferint tractaments avaluats inadecuadament només dins del context d'una investigació que s'hagi dissenyat per esbrinar més coses sobre els efectes desitjats i indesitjats.

Un estudiós de l'ètica mèdica ho va expressar així:

«Si no estem segurs dels beneficis intrínsecs d'un tractament determinat, aleshores no podem estar segurs d'aquests beneficis en cap ús específic del mateix, com seria al tractar a un pacient en particular. Així doncs, sembla irracional i contrari a l'ètica insistir en un o altre

sentit abans que es conclouï un assaig apropiat. Per tant, la resposta a la pregunta sobre quin és el millor tractament per al pacient serà: 'l'assaig.' L'assaig és el tractament. És un experiment? Sí. Però l'única cosa que això implica és haver d'eleger en condicions d'incertesa, sumat a la recopilació de dades. Importa que l'elecció sigui 'aleatòria'? Lògicament, no. Després de tot, quin altre millor mecanisme existeix per fer una elecció en condicions d'incertesa?»<sup>22</sup>

L'administració de tractaments com a part d'estudis imparcials pot ajudar a aconseguir una diferència important en els resultats per als pacients. La història de la leucèmia infantil és un exemple molt eloqüent d'això. Fins als anys seixanta, gairebé tots els nens amb leucèmia morien poc després d'haver-se'ls-hi diagnosticat. Actualment, al voltant de 85 nens de cada 100 sobreviuen. Això s'ha aconseguit perquè la majoria dels nens amb leucèmia han participat en assajos aleatoritzats que comparaven el tractament convencional actual amb una nova variant d'aquest tractament.<sup>23</sup> Per tant, per a la majoria dels nens amb càncer, triar la millor opció de tractament es fa mitjançant la participació en assajos d'aquest tipus.

### **ELS PACIENTS PODEN FER FRONT A LA INCERTESA?**

«On ens trobem pel que fa a l'abordatge de les incerteses sobre els efectes dels tractaments? Tot i el reconeixement generalitzat que els pacients són aliats en la investigació mèdica i les decisions sobre l'atenció sanitària, la complexitat que comporta l'anàlisi de la incertesa terapèutica inquieta alguns metges. Alguns simplement tenen por de provocar ansietat, sens dubte una preocupació comprensible però, tot i així, paternalista. Altres intenten justificar les seves accions en termes d'un equilibri entre dos arguments ètics: el deure ètic de dir la veritat, que arribaria fins al punt de ser explícit pel que fa a les incerteses, o l'obligació moral de protegir els pacients de la càrrega emotiva. Estan preparats els pacients per convida amb la incertesa? Hem d'esbrinar-ho. Potser les persones són molt més fortes del que creuen els metges.»

Evans I. More nearly certain. *Journal of the Royal Society of Medicine* 2005;98:195-6.



Si no es disposa d'assajos així, almenys els resultats de l'ús de tractaments nous i no provats s'han de registrar d'una forma estandarditzada, per exemple, a través d'una llista preestablerta de dades a recollir que inclogui les proves de laboratori o altres que es faran servir per diagnosticar una malaltia i les proves que es realitzaran per avaluar l'efecte del tractament. El pla d'investigació també podria registrar-se en una base de dades, com s'ha de fer amb els assajos clínics (vegeu el capítol 8). D'aquesta manera, els resultats poden afegir-se al coneixement ja acumulat per al benefici dels pacients que reben el tractament no provat i de tots els pacients en general. Ja s'han invertit enormes sumes de diners en els sistemes informàtics de salut, els quals fàcilment es podrien utilitzar per registrar aquesta informació en benefici dels pacients i de la població (vegeu també el capítol 11).<sup>24</sup>

Si volem que s'abordin de manera més eficaç i eficient les incerteses sobre els efectes dels tractaments, hi hauran d'haver canvis. Més endavant en aquest llibre, analitzarem alguns d'aquests canvis, especialment la major participació dels pacients (vegeu els capítols 11 i 12). No obstant això, hi ha un tema en particular que ja s'ha esmentat i que desitgem recalcar aquí. Quan la informació sobre els efectes d'un tractament és insuficient, es poden ampliar els coneixements si s'insisteix que els metges només ofereixin el tractament dins el context d'un estudi formal, fins que se sàpiga més sobre la seva utilitat i els seus possibles desavantatges. No obstant això, algunes actituds predominants, incloses les normes que regulen la investigació (vegeu el capítol 9), en realitat suposen un fre per aquest enfocament de limitació del risc.

Aquest problema va desconcertar un pediatre britànic fa més de 30 anys, quan va observar amb agudesesa que necessitava una autorització si volia administrar un determinat tractament a la meitat dels seus pacients (és a dir, per investigar els seus efectes donant-los el tractament nou a la meitat dels pacients i el tractament clàssic a l'altra meitat, en una comparació controlada), però que no era necessària aquesta autorització si volia donar-los el mateix tractament a tots com una prescripció convencional.<sup>25</sup> Aquesta doble vara de mesurar és il·lògica, però encara apareix reiteradament i desanima els metges que volen reduir les incerteses sobre els efectes dels seus tractaments. L'efecte general és que els professionals de la salut es poden sentir dissuadits de generar coneixement a partir de les seves experiències en tractar els seus pacients. Com va destacar el sociòleg nord-americà Charles Bosk en una ocasió: «qualsevol cosa és acceptable, sempre que es prometi no aprendre de l'experiència.»

Per poder explicar la incertesa es requereixen algunes aptituds i certa humilitat per part dels metges. Molts d'ells se senten incòmodes quan tracten d'explicar als possibles participants d'un assaig clínic que ningú no sap quin tractament és el millor. Però l'actitud de la població ha canviat: els metges arrogants que "es creuen Déu" cada vegada tenen menys marge per actuar. Cal concentrar-nos en formar metges que no s'avergonyeixin d'admetre que són humans i que necessiten l'ajuda i la participació dels pacients en la recerca, amb l'objectiu de portar més certesa sobre l'elecció dels tractaments (vegeu els capítols 11 i 12).

El major obstacle per a molts professionals de la salut i per als pacients és la seva manca de familiaritat amb les característiques dels estudis imparcials dels tractaments, una qüestió que abordarem més endavant (vegeu el capítol 6).

### PUNTS CLAU

- Els efectes espectaculars dels tractaments són poc freqüents.
- Les incerteses sobre els efectes dels tractaments són molt comunes.
- És habitual que hi hagi petites diferències en els efectes dels diferents tractaments, i és important detectar-les d'una manera fiable.
- Quan ningú no té la resposta a una incertesa important sobre els efectes d'un tractament cal prendre mesures per reduir aquesta incertesa.
- Queda molt per fer per tal que els pacients contribueixin a reduir les incerteses sobre els efectes dels tractaments.

## 6 Els estudis imparcials dels tractaments

---

Probablement molts lectors estaran poc familiaritzats amb els principis en què es basen els estudis imparcials, però no són complicats. De fet, molta part del nostre coneixement quotidià i intuïtiu del món depèn d'aquests principis. No obstant això, a les escoles no s'ensenyen bé i sovint se'ls embolica en un llenguatge innecessàriament complex. Com a conseqüència, moltes persones defugen el tema perquè pensen que està fora de la seva capacitat de comprensió. Esperem que aquest capítol i el següent serveixin per convèncer-lo a vostè que, en realitat, ja coneix els principis clau, i així comprendrà fàcilment per què són tan importants. Els lectors que vulguin explorar aquests temes en més profunditat trobaran material addicional a The James Lind Library ([www.jameslindlibrary.org](http://www.jameslindlibrary.org)).

### PER QUÈ ES NECESSITEN ESTUDIS IMPARCIALS DELS TRACTAMENTS?

#### La naturalesa, la sanadora

Molts problemes de salut tendiran a empitjorar sense tractament i alguns empitjoraran malgrat el tractament. Igualment, alguns problemes milloren per si sols, és a dir, són “autolimitats”. Com va dir un investigador que participava en l'estudi d'un tractament proposat per al refredat comú: «si un refredat es tracta enèrgicament millorarà en set dies, mentre que si es deixa sense tractar millorarà al cap d'una setmana.»<sup>1</sup> Per dir-ho més cínicament: “La naturalesa cura, però el metge s'emporta els honoraris”. I, per descomptat, el tractament també pot empitjorar les coses.

Atès que les persones sovint es recuperen de la malaltia sense cap tractament, quan es posa a prova un tractament s'han de tenir en comp-

te l'evolució i els desenllaços “naturals” de les malalties que no es tracten. Pensi en algun moment en què va tenir dolor a la gola, còlics o una erupció poc comuna a la pell. En molts casos, aquests trastorns es resoldran sols (sense un tractament formal). No obstant això, si va rebre algun tractament (fins i tot un d'ineficax) potser va suposar que els símptomes van desaparèixer gràcies a aquest. En poques paraules, el coneixement de la història natural d'una malaltia, inclosa la probabilitat que millori per si sola (remissió espontània), pot evitar l'ús de tractaments innecessaris i les falses creences en remeis no provats.

Quan els símptomes d'una malaltia vénen i se'n van, és especialment difícil intentar precisar els efectes dels tractaments. Per exemple, és més probable que els pacients amb artritis busquin ajuda quan tenen un brot particularment agut, el qual, per la seva mateixa naturalesa, és improbable que persisteixi. Tant si en aquest moment reben un tractament convencional o complementari, eficaç o ineficaç, és probable que el seu dolor millori després de rebre'l, simplement perquè el brot desapareix. No obstant això, com és comprensible, els metges i els pacients tendeixen a atribuir aquestes millores al tractament utilitzat, encara que és probable que no hagi tingut res a veure amb aquest.

### Els efectes beneficiosos del pensament optimista

Actualment es coneixen millor les raons psicològiques per les quals les persones atribueixen qualsevol millora de la seva afecció al tractament

#### LA CURA EQUIVOCADA

[...] «Es podria dir que està comprovat empíricament que en consumir tabac, els qui bussegen i molts altres es curen de les seves malalties; per altra banda, mai ningú no ha resultat perjudicat per consumir-ne. En aquest argument hi ha primer un gran error i després un absurd monstruós: [...] quan un home malalt es troba en el pic de la malaltia, si en aquell instant consumeix tabac i coincideix que la seva malaltia declina seguint el seu curs natural i el pacient recupera la salut, aleshores, certament, el detonant del miracle seria el tabac.»

James Stuart, King of Great Britaine, France and Ireland. A counterblaste to tobacco. A: *The workes of the most high and mightie prince, James*. Publicat per James, Bisbe de Winton i Degà de la Capella Reial de ses Majestats. Londres: imprès per Robert Barker i John Bill, impressors de ses majestats els Reis, 1616, pàgs. 214-222.

que han rebut. Tots tenim la tendència a suposar que si a un esdeveniment el segueix un altre, el primer pot ser responsable del segon. Som proclius a veure patrons on no n'existeixen; un fenomen que s'ha demostrat moltes vegades en àrees tan diverses com al llançar una moneda, els preus de la borsa de valors i els tirs del bàsquet. A més, tots tenim la tendència a cometre el que s'anomena biaix de verificació: veiem el que esperem veure, "creure per veure". Qualsevol recolzament que trobem per a les nostres creences fomentarà la nostra seguretat que tenim la raó. Per contra, és possible que no reconeguem ni acceptem de bona gana la informació que contradigui els nostres punts de vista i, per tant, tendim a fer els ulls grossos, sovint inconscientment.

La majoria dels pacients i els metges esperen, per descomptat, que els tractaments siguin d'ajuda. Poden concloure que alguna cosa funciona simplement perquè concorda amb la seva creença que allò ha de funcionar. No busquen informació que sigui contrària a les seves creences i fins i tot la descarten. Aquests efectes psicològics també expliquen per què els pacients que creuen que un tractament ajudarà a alleujar els seus símptomes és molt probable que experimentin millores en la seva afecció, tot i que el tractament, de fet, no tingui un principi actiu (és a dir, sigui un "placebo"). Els pacients han comunicat millores després de rebre pastilles fetes amb sucre, injeccions d'aigua, tractaments amb aparells elèctrics desactivats i cirurgies que van consistir únicament en fer un tall i suturar.

## VEURE PER CREURE

El metge britànic Richard Asher va assenyalar en un dels seus assajos dirigits a metges:

«Si vostè pot creure fervorosament en el seu tractament, encara que les proves rigoroses indiquin que és bastant inútil, els seus resultats seran molt millors, els seus pacients estaran molt millor i els seus ingressos també seran molt millors. Crec que això explica el notable èxit d'alguns dels membres menys dotats però més crèduls de la nostra professió, i també la violenta aversió cap a les estadístiques i les proves científiques que els metges que tenen èxit i estan en voga acostumen a exhibir.»

Asher R. Talking sense (Lettsomian lecture, 16 Feb, 1959). *Transactions of the Medical Society of London*, vol LXXV, 1958-59. Reproduït a: Jones, FA, ed. *Richard Asher talking sense*. Londres: Pitman Medical, 1972.

Prenguem l'exemple d'un estudi imparcial que compara diferents dietes per aprimar-se. Els investigadors van reclutar espectadors d'un programa de televisió popular que desitjaven aprimar-se i els van assignar a una de sis dietes. Una d'elles, "la dieta del te bai lin", s'havia promocionat com un mètode reeixit per aprimar. El pes mitjà dels participants va baixar en els sis grups, però en alguns molt més que en altres. No obstant això, quan es van difondre els resultats a la televisió, es va revelar que una de les dietes, "la dieta de la pastanaga", no era en absolut una dieta per aprimar-se. S'havia inclòs a l'estudi per tenir un "element de comparació" per a l'aprimament que no fos atribuïble a cap de les 6 dietes, sinó als canvis en els hàbits alimentaris resultants d'altres factors que havien motivat els participants a menjar de forma diferent.<sup>2</sup>

### **La necessitat d'anar més enllà de les impressions**

Si els pacients creuen que alguna cosa els ajuda, no és suficient això? Per què és important prendre's la molèstia de fer una investigació per intentar avaluar de manera més formal els efectes del tractament, i potser esbrinar si realment allò els va ajudar i com ho va fer? Existeixen almenys dos motius. Un és que els tractaments que no funcionen poden distreure'ns dels tractaments que sí que ho fan. Un altre motiu és que molts (si no la majoria) dels tractaments tenen efectes secundaris, alguns a curt termini, alguns a llarg termini i alguns encara no identificats. Si els pacients no empremsin aquests tractaments, se'ls evitaria patir els efectes indesitjats. Per tant, val la pena trobar els tractaments que tenen molt poques probabilitats de ser útils o que podrien ser més perjudicials que beneficiosos. Així mateix, la recerca pot revelar informació important sobre com actuen els tractaments i, així, indicar les possibilitats de desenvolupar tractaments millors i més segurs.

Les investigacions sobre els efectes dels tractaments són rellevants a tot arreu, però especialment a les comunitats que s'esforcen per compartir els recursos sanitaris equitativament entre tots els pacients; per exemple, el Servei Nacional de Salut Britànic o l'Administració de Salut dels Veterans dels Estats Units. En aquestes circumstàncies, sempre s'han de prendre decisions sobre quins tractaments representen la menor despesa per als recursos inevitablement limitats que es destinen a l'atenció sanitària. L'aplicació de tractaments que no han demostrat ser útils a alguns pacients pot significar privar altres pacients de tractaments amb beneficis comprovats.

Res d'això vol dir que les impressions i les idees dels pacients i els metges sobre els efectes dels tractaments no tenen importància. En

realitat, sovint són el punt de partida per a la investigació formal de tractaments nous aparentment prometedors. El seguiment d'aquestes impressions amb una investigació formal pot, en ocasions, contribuir a trobar els efectes tant perjudicials com útils dels tractaments. Per exemple, una dona que havia rebut dietilestilbestrol (DES) durant l'embaràs dues dècades abans va ser la primera a suggerir que el medicament podria haver causat el càncer vaginal rar que patia la seva filla (vegeu el capítol 2, DES). I quan un pacient va esmentar els efectes secundaris inesperats d'un tractament nou que li havien receptat per a la pressió arterial alta, ni ell ni el seu metge podrien haver imaginat que el seu comentari conduiria al descobriment del fàrmac més venut de tots els temps, el sildenafil (Viagra).

Per tant, no s'han de desatendre les impressions de les persones sobre els efectes dels tractaments, però poques vegades constitueixen una base fiable per extreure conclusions sòlides sobre els efectes dels tractaments, menys encara per recomanar tractaments a altres persones.

### **Què són els estudis imparcials?**

La majoria de nosaltres sabem que prendre's al peu de la lletra un informe periodístic sobre un nou avenç mèdic pot ser un error. La trista realitat és que també hem de ser cautelosos amb els informes dels tractaments, fins i tot els publicats en revistes notablement acreditades. Les afirmacions enganyoses i exagerades sobre els tractaments són freqüents i és important que siguem capaços d'avaluar la seva fiabilitat.

En prendre al peu de la lletra els reports dels efectes dels tractaments correm dos riscos. Podríem concloure de manera errònia que un tractament útil és veritablement inútil o fins i tot perillós. O bé podríem concloure de manera errònia que un tractament inútil o fins i tot perillós és veritablement útil. Els estudis imparcials dels tractaments estan dissenyats per obtenir informació fiable sobre els efectes dels tractaments: a) en comparar una cosa amb una altra de similar per reduir els errors distorsionadors (biaixos), b) en tenir en compte la intervenció de l'atzar i c) en avaluar tota l'evidència científica pertinent i fiable. Aquest capítol i els dos següents expliquen les tres característiques principals dels estudis imparcials.

## COMPARAR UNA COSA AMB UNA ALTRA DE SIMILAR

### Les comparacions són la clau

Les comparacions són fonamentals per tots els estudis imparcials dels tractaments. En ocasions, els metges i els pacients comparen els beneficis relatius de dos tractaments només en el seu pensament. Per exemple, tenen la impressió que estan responnent a un tractament de manera diferent a com van respondre a tractaments anteriors. De vegades les comparacions es realitzen d'una manera més formal. Ja al segle IX, el metge persa al-Razi va comparar el resultat de pacients amb meningitis tractats amb una sagnia amb el resultat d'aquells tractats sense sagnia per veure si aquesta podia ser útil.

Els tractaments generalment es posen a prova comparant grups de pacients que han rebut diferents tractaments. A fi que les comparacions de tractaments siguin imparcials, han d'assegurar que el que es compara sigui similar: l'única diferència sistemàtica entre els grups de pacients han de ser els tractaments que reben. La idea no és nova; per exemple, abans de començar la seva comparació de sis tractaments per als pacients amb escorbut a bord de l'HMS Salisbury el 1747, James Lind: a) va seleccionar acuradament pacients que estiguessin en una etapa similar d'aquesta malaltia moltes vegades mortal; b) es va assegurar que els pacients rebessin la mateixa alimentació; i c) va disposar que estiguessin allotjats en condicions similars (vegeu el capítol 1). Lind reconeixia que altres factors aliens al tractament podien influir en les probabilitats de recuperació dels seus pacients.

Una manera de fer que aquell estudi fos tendencios hagués estat administrar un dels tractaments recomanats per l'escorbut, per exemple l'àcid sulfúric, recomanat pel Col·legi Reial de Metges de Londres, als pacients que al començament estaven menys malalts i a les primeres etapes de la malaltia. O bé administrar un altre tractament als pacients que ja eren a prop de la mort, per exemple, els cítrics que recomanaven alguns mariners. D'aquesta manera, l'àcid sulfúric hagués semblat ser millor, encara que en realitat era pitjor. Biaixos com aquests poden sorgir fàcilment, llevat que es tingui la cura de procurar que es comparin elements similars en tots els aspectes rellevants.

### Tractaments amb efectes espectaculars

De vegades els pacients presenten respostes als tractaments que difereixen tan espectacularment de les seves pròpies experiències passades i de l'evolució natural de la malaltia que es poden treure conclusions



segures sobre els efectes dels tractaments sense que es realitzin estudis minuciosos (vegeu el capítol 5).<sup>3</sup> En el cas d'un pacient amb un pulmó col·lapsat (pneumotòrax), la inserció d'una agulla al tòrax per deixar sortir l'aire atrapat provoca un alleujament tan immediat que els beneficis d'aquest tractament són clars. Altres exemples d'efectes espectaculars inclouen la morfina per al dolor, la insulina en el coma diabètic i les pròtesis de maluc per al dolor de l'artrosi. Els efectes adversos dels tractaments també poden ser alarmants. Algunes vegades els fàrmacs provoquen reaccions al·lèrgiques greus, fins i tot mortals; altres efectes alarmants inclouen les deformitats rares de les extremitats causades per la talidomida (vegeu el capítol 1).

No obstant això, aquests efectes espectaculars dels tractaments són rars, ja siguin beneficiosos o perjudicials. La majoria dels efectes dels tractaments són més modestos, però val la pena conèixer-los. Per exemple, es necessiten estudis realitzats minuciosament per identificar quina dosi o quines formes d'administrar la morfina són eficaces i segures; o si la insulina obtinguda per enginyeria genètica té algun avantatge sobre les insulines d'origen animal; o si es justifica el cost extra d'una pròtesi nova en el mercat, que és vint vegades més cara que la pròtesi més econòmica, en termes que els pacients puguin apreciar. En aquestes circumstàncies habituals, tots hem d'evitar les comparacions tendencioses (esbiaixades) i, com a conseqüència, les conclusions errònies.

## Tractaments amb efectes moderats però importants

### *Comparació entre pacients que actualment reben tractaments i pacients aparentment similars que en el passat van rebre altres tractaments per la mateixa malaltia*

En ocasions, els investigadors poden comparar pacients que actualment reben tractaments amb pacients aparentment similars que en el passat van rebre altres tractaments per la mateixa malaltia. Aquestes comparacions poden aportar evidència científica fiable si els efectes del tractament són espectaculars; per exemple, quan un tractament nou en la pràctica aconsegueix que alguns pacients sobrevisquin d'una malaltia que havia estat universalment mortal. No obstant això, quan les diferències entre els tractaments no són notables i tot i així és útil conèixer-les, aquestes comparacions que fan servir "controls històrics" són potencialment problemàtiques. Encara que els investigadors utilitzin ajustos i anàlisis estadístiques per assegurar que es comparen elements semblants, aquestes anàlisis no podran tenir en

compte les característiques rellevants dels pacients dels grups de comparació que no s'hagin registrat. Com a conseqüència, mai no es pot estar segur que s'està comparant una cosa amb una altra de similar.

Es poden presentar problemes similars si es comparen els resultats del mateix tractament administrat a pacients semblants però en diferents moments. Prenguem una anàlisi de les taxes de mortalitat anuals dels pacients amb càncer de pulmó avançat corresponents a 19 moments diferents, amb característiques similars sotmesos exactament als mateixos tractaments. Encara que s'haguessin esperat poques diferències en les taxes de mortalitat, de fet les diferències van ser considerables: les taxes de mortalitat van oscil·lar del 24% (millor) al 46% (pitjor).<sup>4</sup> Clarament, la causa d'aquestes diferències no consistia en què els tractaments havien canviat, ja que eren iguals, ni perquè els pacients eren notablement diferents, ja que no ho eren. Les taxes de mortalitat discrepants probablement reflectien diferències no detectades entre els pacients o altres canvis no registrats amb el pas del temps (millor atenció d'infermeria o control de les infeccions, per exemple), que potser no es van tenir en compte en les comparacions.

### ***Comparació entre grups aparentment similars de pacients que han rebut tractaments diferents en el mateix període***

Encara es comparen les experiències i els resultats de grups de pacients aparentment similars que han rebut diferents tractaments en el mateix període com una manera d'avaluar els efectes dels tractaments. No obstant això, aquest enfocament també pot ser molt enganyós. Com amb les comparacions que fan servir "controls històrics", el desafiament rau en saber si els grups de persones que reben els diferents tractaments són prou semblants abans de començar el tractament perquè sigui possible una comparació vàlida; en altres paraules, si s'estan comparant elements similars. Igual que amb els "controls històrics", els investigadors poden utilitzar ajustos i anàlisis estadístiques per intentar garantir que es compari una cosa amb una altra de similar, però només si s'han registrat i tingut en compte les característiques rellevants dels pacients en els grups de comparació. Atesa la poca freqüència amb què es compleixen aquestes condicions, sempre s'hauran d'observar les anàlisis esmentades amb gran cautela. Creure-hi cegament pot ser l'origen de tragèdies importants.

Un exemple clar és la teràpia hormonal substitutiva (THS). Es van comparar les dones que havien rebut la THS durant i després de la menopausa amb dones aparentment similars que no l'havien emprat.

Aquestes comparacions van suggerir que la THS reduïa el risc d'atacs cardíacs i d'accident cerebrovascular, la qual cosa seria una notícia fabulosa d'haver estat certa. Lamentablement no ho és. Les comparacions posteriors, que es van dissenyar abans de començar el tractament per assegurar que els grups de comparació fossin similars, van mostrar que la THS té exactament l'efecte oposat; en realitat, augmenta els atacs cardíacs i els accidents cerebrovasculars (vegeu el capítol 2). En aquest cas, la diferència evident en les taxes d'atacs cardíacs i d'accidents cerebrovasculars s'explica perquè les dones que van rebre la THS estaven en general més sanes que aquelles que no van rebre la THS; és a dir, la diferència no es va produir gràcies a la THS. Els estudis en què no s'hagi fet tot el possible perquè es comparin elements similars poden resultar perjudicials per a desenes de milers de persones.

Com indica l'experiència de la THS, la millor manera d'assegurar que es compara alguna cosa amb una altra de similar és establir els grups de comparació abans de començar el tractament. Els grups han d'estar integrats per pacients similars, no només pel que fa a factors coneguts i mesurats, com l'edat i la gravetat de la malaltia, sinó també a factors no mesurats que podrien influir en la recuperació de la malaltia, com l'alimentació, l'ocupació i altres factors socials, així com la seva ansietat en relació a la malaltia o als tractaments proposats. Sempre és difícil, moltes vegades impossible, tenir la seguretat que els grups de tractament són similars si es formen després d'haver començat el tractament.

Llavors la pregunta crucial és: ¿les diferències en els resultats reflecteixen les diferències en els efectes dels tractaments que s'estan comparant o bé les diferències en els pacients dels grups de comparació?

### ***Assignació prospectiva no esbiaixada dels diferents tractaments***

El 1854, Thomas Graham Balfour, un metge de l'exèrcit a càrrec d'un orfenat militar, va mostrar com es podien crear grups de tractament per assegurar que es comparen elements similars. Balfour desitjava esbrinar si, com alguns al·legaven, la belladona protegia els nens de l'escarlatina. De manera que “per evitar la imputació de selecció”, com ell la va anomenar, va assignar els nens alternativament a rebre el fàrmac o a no rebre'l.<sup>5</sup> L'ús de l'assignació alternada, o alguna altra forma no esbiaixada de crear grups de comparació, és una característica clau dels estudis imparcials dels tractaments. Augmenta les probabilitats que els grups de comparació siguin similars, no només pel que fa als factors

importants coneguts i mesurats, sinó també als factors no mesurats que podrien influir en la recuperació de la malaltia i per als quals és impossible fer ajustos estadístics.

Per tal d'aconseguir una assignació imparcial (no esbiaixada) a diferents tractaments, és important que les persones a càrrec del disseny dels estudis imparcials garanteixin que els metges i els pacients no poden saber o predir quina serà la següent assignació. Si ho saben, poden estar temptats, conscient o inconscientment, de triar tractaments específics. Per exemple, si un metge sap que el següent pacient citat per participar en un assaig clínic rebrà un placebo (un tractament fictici), podria dissuadir de la participació en l'assaig a un pacient més malalt i esperar un pacient que ho estigui menys. D'aquesta manera, tot i que s'hagi creat un sistema d'assignació no esbiaixada als grups de tractament, aquesta només tindrà èxit si les següents assignacions a l'estudi poden ocultar-se amb èxit a aquells que prenen les decisions sobre la participació o no dels pacients. Així, ningú no podrà saber quin tractament s'assignarà al següent pacient i ningú no estarà temptat de desviar-se del sistema d'assignació no esbiaixada.

En general, l'ocultació de l'assignació es porta a terme mitjançant la generació de sistemes d'assignació que són menys predictibles que la simple alternança —per exemple, realitzant l'assignació amb nombres aleatoris—, i mitjançant l'ocultació del sistema. Per ocultar els criteris d'assignació s'empren diversos mètodes. Per exemple, l'assignació aleatòria es pot realitzar de manera remota (per telèfon o ordinador) per a un pacient que es confirma que compleix els requisits de participació en l'estudi. Un altre mètode és utilitzar una sèrie de sobres numerats, cadascun amb una assignació; quan un pacient compleix els requisits per a un estudi, sobre el sobre següent en la sèrie per conèixer quina assignació li correspon. Per tal que aquest sistema funcioni, els sobres han de ser opacs de manera que els metges no puguin “fer trampa” sostenint el sobre a contrallum per veure l'assignació que conté.

Actualment, es reconeix aquest enfocament com una característica clau dels estudis imparcials dels tractaments. Els estudis en què s'utilitzen nombres aleatoris per assignar els tractaments es coneixen com “assajos aleatoritzats” (vegeu el quadre de Harrison al capítol 3).



**Figura 8.** Ocultació de l'assignació en un assaig mitjançant l'aleatorització telefònica.

### ***Mètodes per utilitzar l'assignació no esbiaixada (aleatòria) en les comparacions de tractaments***

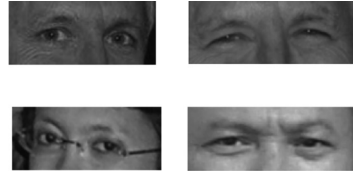
L'assignació aleatòria per a les comparacions de tractaments es pot utilitzar de diverses maneres. Per exemple, es pot utilitzar per comparar diferents tractaments administrats al mateix pacient en diferents moments establerts de manera aleatòria; és el que es denomina “assaig creuat aleatoritzat”. D'aquesta manera, per avaluar si un fàrmac inhalat ajuda un pacient individual amb una tos seca persistent, es podria dissenyar un estudi que durés alguns mesos. Durant algunes setmanes, triades a l'atzar, el pacient utilitzaria un inhalador amb un fàrmac; durant les altres setmanes, el pacient utilitzaria un inhalador d'aspecte idèntic que no contingués el fàrmac. Si és possible, és clarament desitjable ajustar d'aquesta manera les característiques de la recerca als pacients individuals. Però hi ha moltes circumstàncies en les quals els estudis creuats d'aquest tipus són simplement impossibles. Per exemple, no es poden comparar d'aquesta manera diferents intervencions quirúrgiques, ni tampoc els tractaments per a problemes de salut aguts i excepcionals, com una hemorràgia intensa després d'un accident de trànsit.

L'assignació aleatòria també es pot emprar per comparar diferents tractaments administrats en diferents parts del mateix pacient. Així, en un trastorn de la pell com l'eczema o la psoriasis, les zones afectades de la

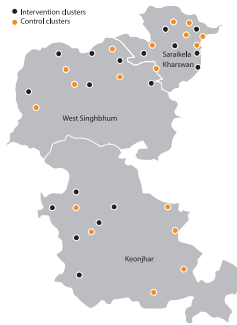
pell es poden seleccionar a l'atzar per decidir quina s'ha de tractar amb l'ungüent que conté el fàrmac i quina amb l'ungüent sense principis actius. O bé, en el tractament de malalties en ambdós ulls, un dels ulls es podria seleccionar a l'atzar per al tractament i la comparació es podria realitzar amb l'ull no tractat.

	MONDAY	TUESDAY	WEDNESDAY	THURSDAY	FRIDAY
May WEEK 1	A	B	A	B	B
May WEEK 2	A	A	B	B	A
May WEEK 3	B	A	B	A	A
May WEEK 4	B	A	B	B	A
May WEEK 5	A	B	A	B	B

Aleatoritzar els dies en una persona



Aleatoritzar els ulls en una persona



Aleatoritzar les comunitats en una regió



Aleatoritzar les persones en un grup

**Figura 9.** Possibles unitats diferents que poden ser assignades aleatòriament.

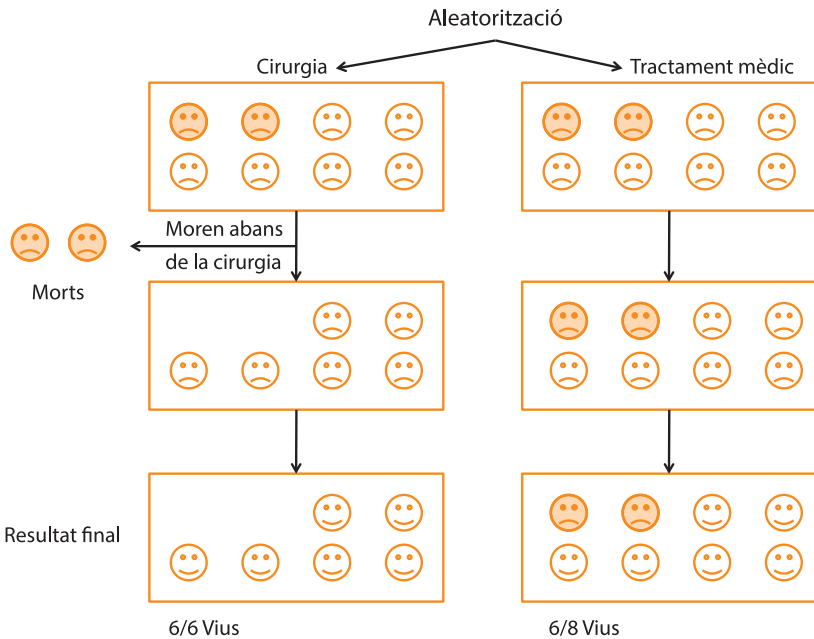
Un altre ús de l'assignació aleatòria és comparar diferents tractaments administrats a diferents poblacions o grups; per exemple, totes les persones que assisteixen a cada un de diversos hospitals o centres d'atenció primària. Aquestes comparacions es coneixen com a “assaigs aleatoritzats per grups”. Per exemple, per avaluar els efectes d'un programa d'assegurança mèdica universal mexicana, els investigadors van ajuntar 74 parells d'àrees de referència sanitària, grups que en conjunt representaven 118.000 llars en set estats. En cada parell ajuntat, un era assignat aleatòriament al programa d'assegurança.<sup>6</sup>

No obstant això, l'ús més freqüent de l'assignació aleatòria és per decidir quin tractament rebrà cada pacient.

### Seguiment de tothom en les comparacions de tractaments

Després d'establir els grups de tal manera que s'asseguri la comparació entre elements similars, és important evitar que s'introdueixi el biaix que es produiria si es passés per alt l'evolució d'alguns dels pacients. En la mesura en què sigui possible, s'ha de seguir i incloure tots els pacients assignats als diferents grups de comparació en l'anàlisi principal dels resultats del grup al qual van ser assignats, independentment de quin tractament hagin rebut (si és que n'han rebut algun). Això es diu anàlisi "per intenció de tractar". Si no es porta a terme, la comparació ja no serà entre elements similars.

A primera vista pot semblar il·lògic comparar grups en els quals alguns pacients no han rebut els tractaments als quals estaven assignats, però fer cas omís d'aquest principi pot comportar que les proves siguin tendencioses i els resultats enganyosos. Per exemple, els pacients amb obstruccions parcials dels vasos sanguinis que irriguen el cervell que presenten episodis de marejos tenen un risc més alt de patir un accident cerebrovascular. Alguns investigadors van realitzar un assaig



**Figura 10.** Per què tots els pacients aleatoritzats han de ser inclosos en el resultat final ("intenció de tractar").

per tal d'esbrinar si una operació per desobstruir els vasos sanguinis en aquests pacients podria reduir els accidents cerebrovasculars subsegüents. Van comparar degudament tots els pacients assignats a l'operació, independentment de si van sobreviure o no a la cirurgia, amb tots aquells assignats al grup sense operació. Si haguessin registrat la freqüència d'accidents cerebrovasculars només entre els pacients que van sobreviure als efectes immediats de l'operació, haurien omès el fet important que la pròpia cirurgia pot causar un accident cerebrovascular i la mort donat que, si la resta de variables són iguals, els pacients supervivents en aquest grup tindran menys accidents cerebrovasculars. Aquesta hagués estat una prova tendenciosa dels efectes de l'operació, els riscos de la qual s'haurien de ponderar a l'avaluació.

Els resultats de la cirurgia i el tractament mèdic que es mostren a la figura 10 en realitat són iguals. No obstant això, si dues persones assignades a la cirurgia moren abans de l'operació i després són excloses de l'anàlisi, la comparació dels dos grups estarà esbiaixada. Sugerirà que la cirurgia és millor quan no ho és.

### ***Gestionar les desviacions dels tractaments assignats***

Per totes les raons exposades en el present capítol el lector haurà comprès que els estudis imparcials dels tractaments s'han de planificar amb cura. Els documents que contenen aquesta planificació s'anomenen protocols d'investigació. No obstant això, fins i tot els plans més ben formulats poden no dur-se a terme de la manera prevista; els tractaments que en realitat reben alguns pacients de vegades són diferents d'aquells als quals van ser assignats. Per exemple, els pacients podrien no seguir els tractaments tal com s'havia programat, o podria passar que algun dels tractaments no s'administrés perquè no es compta amb els recursos o el personal necessari. Si es descobreixen aquestes desviacions, s'han de considerar les conseqüències i tractar-les amb cura.

Durant els anys setanta i vuitanta, hi va haver avenços notables en el tractament dels nens amb leucèmia limfoblàstica aguda, el tipus més freqüent de leucèmia en aquest grup d'edat. No obstant això, desconcertava el fet que els nens nord-americans estaven considerablement millor que els nens britànics, els quals, a simple vista, rebien exactament els mateixos règims farmacològics.<sup>7</sup> En una visita a un centre d'oncologia infantil de Califòrnia, un astut estadístic britànic va observar que els nens nord-americans amb leucèmia rebien un tractament amb quimioteràpia molt més "agressiu" que els nens del Regne Unit. El



tractament tenia efectes secundaris terribles (nàusees, infecció, anèmia, caiguda del cabell, etc.) i, quan aquests efectes secundaris eren particularment molestos, els metges i infermers britànics, a diferència dels seus col·legues nord-americans, tendien a reduir o suspendre el tractament prescrit. Aquest “enfocament més amable” sembla haver reduït l'eficàcia del tractament i probablement va ser el motiu de les diferències en l'èxit del tractament britànic i el nord-americà.

### ***Ajudar perquè les persones compleixin amb els tractaments assignats***

Les diferències entre els tractaments programats i els realment rebuts durant els estudis comparatius dels tractaments poden influir en altres maneres que possiblement compliquin la interpretació de les dades dels estudis. Als participants dels estudis no se'ls poden negar els tractaments mèdicament necessaris, per tant, quan en un assaig imparcial s'estudien els efectes beneficiosos desitjats però no provats d'un tractament nou, convé assegurar als pacients que hi participen que tots rebran uns tractaments eficaços ben establerts.

Si tothom sap qui rep què en un estudi s'hi poden introduir diversos biaixos. Un d'ells és que pacients i metges poden creure que les persones assignades a tractaments “nous” han tingut sort, la qual cosa pot portar-los a exagerar inconscientment els beneficis d'aquests tractaments. D'altra banda, pacients i metges poden pensar que les persones assignades a tractaments “més antics” són tractades injustament, i aquesta decepció pot fer que en menystinguin qualsevol efecte positiu. Saber quins tractaments es van assignar també pot induir els metges a administrar als pacients assignats als tractaments més vells algun tractament o cura addicional, per compensar, per dir-ho així, el fet que no hagin estat assignats a rebre els tractaments més nous però no provats. L'ús de tractaments addicionals només en els pacients d'un dels grups de comparació complica l'avaluació d'un tractament nou i es corre el risc de fer que l'estudi sigui tendencios i els resultats, enganyosos. Una manera de reduir les diferències entre els tractaments programats i els realment rebuts és intentar que, quan es comparen, tant els tractaments nous com els antics tinguin un aspecte, un sabor i una olor similars.

Això és el que es fa quan es compara un tractament amb efectes beneficiosos desitjats i un tractament sense ingredients actius (tractament fictici o placebo), que està dissenyat per tenir un aspecte, un sabor, una olor i una textura similars al tractament “real”. Aquest procediment es diu “cegament” o “emmascament”. Si es pot aconseguir aquest “emmascament” (hi ha moltes circumstàncies en què no es pot), els pa-

cients dels dos grups de comparació tendiran a diferir només en un aspecte: si són assignats al tractament nou o al que no conté principis actius. De la mateixa manera, els professionals de la salut que atenen els pacients tindran menys probabilitats de saber si els seus pacients han rebut el tractament nou o no. Si ni els metges ni els pacients saben quin tractament reben, l'assaig es diu “doble cec”. Com a conseqüència, els pacients dels dos grups de comparació tindran una motivació semblant per complir amb els tractaments als quals han estat assignats, i és més probable que els metges que els atenen tractin a tots els pacients de la mateixa manera.

### **Mesurar de manera imparcial els resultats dels tractaments**

Encara que un dels motius d'emprar tractaments ficticis en les comparacions de tractaments és el d'ajudar els pacients i els metges a complir amb els tractaments assignats, un motiu més àmpliament reconegut per dur a terme l'esmentat “emascarament” és la reducció dels biaixos a l'hora d'avaluar els resultats dels tractaments.

L'emascarament per aquest motiu té una història interessant. Al segle XVIII, el rei Lluís XVI de França va exigir que s'investiguessin les afirmacions d'Anton Mesmer sobre els efectes beneficiosos del “magnetisme animal” (també anomenat “mesmerisme”). El rei desitjava saber si els efectes es devien a una “força real” o a “il·lusions de la ment”. En un estudi sobre un tractament, es van embegar els ulls a una sèrie de persones i se'ls digué si estaven o no estaven rebent el magnetisme animal quan en realitat, de vegades, succeïa el contrari. Únicament afirmaven sentir els efectes del “tractament” les persones a les quals se'ls havia dit que l'estaven rebent.

En relació amb certs resultats dels tractaments, com la supervivència, és molt poc factible una avaluació tendenciosa dels resultats ja que la mort d'una persona deixa poc marge al dubte. No obstant això, l'avaluació de la majoria dels resultats comporta certa subjectivitat, perquè els resultats haurien d'involucrar, i sovint ho fan, les experiències dels pacients de símptomes tals com el dolor i l'ansietat. Les persones poden tenir motius individuals per preferir un dels tractaments que es comparen. Per exemple, podrien estar més atentes als signes d'un possible benefici quan creuen que un tractament és bo per a elles, i més disposades a atribuir-li els efectes perjudicials a un tractament respecte al qual mantenen dubtes.

En aquestes circumstàncies habituals, l'emascarament és una característica recomanable dels estudis imparcials. Això significa que els

tractaments que s'estan comparant han de semblar iguals. Per exemple, en un estudi terapèutic per a l'esclerosi múltiple, tots els pacients van ser examinats tant per un metge que desconeixia si els pacients havien rebut els fàrmacs nous o un tractament sense principis actius (és a dir, el metge estava "cegat"), com també per un metge que coneixia el grup de comparació al qual estaven assignats els pacients (és a dir, el metge no estava "cegat"). Les avaluacions realitzades pels metges "cegats" van suggerir que el tractament nou no era útil mentre que les avaluacions dels metges "no cegats" van suggerir que el tractament nou era beneficiós.<sup>8</sup> Aquesta diferència implicava que el tractament nou no era eficaç i que el coneixement de l'assignació del tractament induïa els metges "no cegats" que "veïessin el que creien" o desitjaven. En termes generals, com més gran sigui el grau de subjectivitat en l'avaluació dels resultats dels tractaments, més convenient serà emmascarar els estudis terapèutics perquè siguin imparcials.

Fins i tot, en algunes ocasions és possible cegar els pacients sobre si reben o no una operació quirúrgica real. Un estudi així es va realitzar en pacients amb artrosi de genoll. No hi va haver un avantatge ostensible d'un abordatge quirúrgic que comprenia el rentat i la neteja de les articulacions afectades per l'artrosi quan se'l va comparar amb una senzilla incisió a través de la pell que cobreix el genoll, amb el pacient anestesiats, tot simulant que posteriorment s'havia rentat l'espai articular.<sup>9</sup>

Sovint resulta simplement impossible que els pacients i els metges estiguin "cegats" respecte els tractaments que es comparen; per exemple, en comparar una intervenció quirúrgica i un tractament farmacològic o quan un fàrmac té un efecte secundari característic. No obstant això, fins i tot en el cas d'alguns resultats en els quals es podria introduir un biaix de manera inadvertida —per exemple, en assignar una causa a la mort o en avaluar una radiografia—, el biaix es pot evitar si els resultats són avaluats de manera independent per persones que desconeixen quin tractament ha rebut cada pacient.

## **Generació i investigació de les sospites sobre els efectes adversos imprevistos dels tractaments**

### ***Generació de sospites sobre els efectes imprevistos dels tractaments***

Sovint, els professionals de la salut o els pacients són els primers a sospitar els efectes imprevistos dels tractaments, siguin bons o dolents.<sup>10</sup> Atès que els estudis d'avaluació dels tractaments que es necessiten per obtenir les llicències de comercialització inclouen només uns centenars o uns milers de persones tractades en pocs mesos, en aquesta etapa és

probable que es trobin únicament els efectes secundaris que apareixen amb relativa freqüència i a curt termini. Els efectes poc freqüents o que triguen un cert temps a manifestar-se no es descobriran fins que no hi hagi un ús més generalitzat dels tractaments, durant un període més prolongat i en un espectre més ampli de pacients que aquells que van participar en els estudis previs a l'obtenció de la llicència.

Cada vegada en més països, entre ells, el Regne Unit, els Països Baixos, Espanya, Suècia, Dinamarca i els Estats Units, hi ha serveis on els metges i els pacients poden informar de presumptes reaccions farmacològiques adverses, les quals després es poden investigar formalment.<sup>11</sup> Encara que cap d'aquests programes de notificació no ha estat especialment eficaç per identificar reaccions adverses importants als fàrmacs, hi ha alguns casos en els quals sí que ho han fet. Per exemple, quan la rosuvastatina, un medicament per reduir el colesterol, es va introduir al Regne Unit el 2003, els informes aviat van començar a assenyalar un efecte advers greu, poc freqüent i imprevist en els músculs, que s'anomena rhabdomiòlisi. En aquesta afecció, els músculs es lesionen ràpidament i alliberen productes de degradació que poden ocasionar un dany renal greu. Mitjançant estudis addicionals es va demostrar que els pacients que tenien major risc de patir aquesta complicació eren els que prenién dosis altes del fàrmac.

### ***Investigació de les sospites sobre els efectes imprevistos dels tractaments***

Les sospites sobre els efectes adversos sovint resulten ser falses alarmes.<sup>10</sup> Aleshores, com s'han d'investigar les sospites sobre els efectes imprevistos dels tractaments per esbrinar si els presumptes efectes són reals? Els estudis per confirmar o descartar els efectes sospitosos que apareixen de manera imprevista han de complir amb els mateixos principis que els estudis per descobrir els efectes desitjats previstos dels tractaments. Això vol dir evitar les comparacions tendencioses, procurar que “una cosa es compari amb una altra de similar” i estudiar un nombre suficient de casos.

Igual que amb els efectes esperats dels tractaments, els efectes espectaculars imprevistos són més fàcils de detectar i confirmar que els efectes menys notoris dels tractaments. Si el resultat imprevist sospitós d'estar causat pel tractament és habitualment molt rar però es presenta amb força freqüència després d'emprar el tractament, en general tant els metges com els pacients tindran la percepció que alguna cosa va malament. A finals del segle XIX, un cirurgià suís anomenat Theodor Ko-

cher es va assabentar a través d'un metge general que una de les nenes a les quals havia extirpat un goll tiroïdal alguns anys abans s'havia tornat estúpida i letàrgica. Quan va analitzar aquest i altres casos de pacients amb goll que havia operat, va descobrir que l'extirpació completa de la glàndula tiroide hipertrofiada portava com a conseqüència el cretinisme i el mixedema, problemes greus poc freqüents resultants de la manca de l'hormona produïda per la glàndula, com és sabut.<sup>12</sup> Els efectes imprevistos de la talidomida (vegeu el capítol 1) van despertar sospites i es van confirmar perquè l'associació entre l'ús del fàrmac durant l'embaràs i el naixement de nadons sense membres va ser impressionant. Pràcticament mai abans s'havien vist aquests tipus de deformitats.

En ocasions, poden aparèixer efectes imprevistos menys espectaculars dels tractaments en assajos aleatoritzats dissenyats per avaluar els beneficis dels tractaments alternatius. Un assaig aleatoritzat de dos antibiòtics administrats a nounats per prevenir possibles infeccions va revelar que un dels fàrmacs interferia en el metabolisme de la bilirubina, un producte de rebuig que produeix el fetge. L'acumulació del producte de

## EL PROGRAMA DE LA TARGETA GROGA

L'anomenat "Programa de la targeta groga" es va introduir a la Gran Bretanya el 1964, després que la tragèdia de la talidomida va posar de manifest la importància del seguiment dels problemes que ocorren amb posterioritat a l'autorització d'un fàrmac. Els informes s'envien a l'Organisme Regulador de Medicaments i Productes Sanitaris (MHRA), que n'analitza els resultats. Cada any, l'MHRA rep més de 20.000 informes de possibles efectes secundaris. Al principi, només els metges podien enviar informes, però posteriorment s'encoratjà les infermeres, els farmacèutics, els forenses, els odontòlegs, els tècnics radiòlegs i optmetristes perquè també ho fessin. Des del 2005, s'ha convidat els pacients i cuidadors que notifiquin presumptes reaccions adverses. Els informes es poden presentar a Internet a [www.yellowcard.gov.uk](http://www.yellowcard.gov.uk), per correu postal o per telèfon.

Una pacient va resumir la seva experiència d'aquesta manera: «poder notificar els efectes secundaris a través del "Programa de la targeta groga" li dona el control al pacient. Significa que un pot informar directament sense haver d'esperar que un professional

de la salut atrafegat ho faci... Es tracta de posar els pacients al centre de l'atenció. És un gran avenç per a la participació del pacient i marca el començament del camí a seguir i un canvi radical en l'actitud.»

A Espanya, el "Programa de la targeta groga" s'inicià a Catalunya el 1982 a petició del Departament de Farmacologia de la Universitat Autònoma de Barcelona. Dos anys després es crea el Sistema Espanyol de Farmacovigilància de Medicaments d'Ús Humà (SEFV-H) responsable de reunir els casos de sospites de reaccions adverses a medicaments (RAM), identificats pels professionals sanitaris i els ciutadans. Actualment l'estructura del SEFV-H respon a un model descentralitzat i està format per 17 centres autonòmics de farmacovigilància juntament amb l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris (AEMPS), que actua com a coordinador d'aquest organisme.

A Catalunya, el centre encarregat d'avaluar i registrar a la base de dades comuna (anomenada FEDRA) aquestes sospites de RAM és l'Institut Català de Farmacologia mitjançant l'execució del Programa de Farmacovigilància a Catalunya. Qualsevol professional o usuari pot notificar una sospita de reacció adversa a través del web [www.targetagroga.cat](http://www.targetagroga.cat) o a través del web de l'AEMPS ([www.notificaram.es](http://www.notificaram.es)).

Bowser A. A patient's view of the Yellow Card Scheme. A: *Medicines & Medical Devices Regulation: what you need to know*. Londres: MHRA, 2008. Es pot consultar a: [www.mhra.gov.uk](http://www.mhra.gov.uk).

Manso G, Hidalgo A, Carvajal A, De Abajo FJ. *Los primeros 25 años del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano*. Universidad de Oviedo, 2010. Es pot consultar a: <http://www.unioviado.es/gaife/>.

Institut Català de Farmacologia: <http://www.icf.uab.cat>.

rebuig a la sang va produir dany cerebral en nadons que havien rebut un dels antibiòtics comparats.<sup>13</sup>

En alguns casos, les anàlisis addicionals d'assajos aleatoritzats realitzats en el passat poden ajudar a identificar efectes adversos menys importants. Després de demostrar-se que el dietilstilbestrol (DES) administrat a dones durant l'embaràs havia causat càncer en les filles d'algunes d'elles, es va especular sobre

altres possibles efectes adversos. Aquests es van detectar a l'establir contacte amb els fills i les filles de dones que havien participat en els assajos clínics. Aquests estudis de seguiment van revelar deformitats genitals i esterilitat en homes i dones. Més recentment, quan es va sospitar que el rofecoxib (Vioxx), un fàrmac nou per a l'artritis, causava atacs cardíacs, una anàlisi més exhaustiva dels resultats dels corresponents assajos aleatoritzats pertinents va mostrar que el fàrmac realment tenia aquest efecte advers (vegeu el capítol 1).<sup>14</sup>

El seguiment dels pacients que han participat en assajos aleatoritzats òbviament és una manera molt recomanable d'assegurar que s'està comparant una cosa amb una altra de similar a l'hora d'investigar les sospites sobre els efectes imprevistos dels tractaments. Lamentablement, llevat que s'hagi previst amb antelació, això poques vegades és possible. La investigació de les sospites sobre possibles efectes adversos dels tractaments seria menys problemàtica si la informació de contacte de les persones que han participat en assajos aleatoritzats es recopilés sistemàticament. D'aquesta manera, seria possible posar-se en contacte novament amb aquestes persones per obtenir més informació sobre la seva salut.

La investigació dels efectes que se sospita que són adversos és més fàcil si aquests afecten a problemes de salut completament diferents de l'afecció per a la qual s'havia prescrit el tractament.<sup>15</sup> Per exemple, quan el Dr. Spock va recomanar que els nadons havien de dormir de bocaterrosa, la seva indicació va ser per a tots els nadons, no només per a aquells que es creia que tenien un risc de mort sobtada del lactant més alt que la mitjana (vegeu el capítol 2). La manca de relació aparent entre el consell prescrit ("posar els nadons a dormir de bocaterrosa") i la presumpta conseqüència del consell (mort sobtada del lactant) va ajudar a enfortir la conclusió final que l'associació observada entre el consell prescrit i la mort sobtada del lactant reflectia la causa i l'efecte.

Per contra, la investigació de les sospites que els fàrmacs prescrits per a la depressió augmenten els pensaments suïcides que de vegades acompanyen la depressió presenta moltes més dificultats. Llevat que es realitzin comparacions aleatoritzades dels fàrmacs en qüestió amb altres tractaments per a la depressió, és difícil suposar que les persones que han pres el fàrmac i aquelles que no l'han pres tenen una semblança suficient com per aconseguir una comparació fiable.<sup>16</sup>

## PUNTS CLAU

- Els estudis imparcials són necessaris perquè, d'altra manera, en alguns casos es conclouria que els tractaments són útils quan no ho són i viceversa.
- Les comparacions són fonamentals per obtenir estudis imparcials dels efectes dels tractaments.
- És bàsic el principi que es compari “una cosa amb una altra de similar” quan es realitzen comparacions entre tractaments (o entre un tractament i cap tractament).
- S'ha d'intentar limitar els biaixos en avaluar els resultats dels tractaments.



## 7 Tenir en compte el paper de l'atzar

---

### EL PAPER DE L'ATZAR I LA “LLEI DELS GRANS NOMBRES”

L'obtenció d'evidència científica fiable sobre els efectes dels tractaments es basa en la prevenció de biaixos (i en l'abordatge d'aquells que no s'hagin previst). Si no es compleixen aquestes dues condicions en els estudis imparcials, cap tipus d'ajust dels resultats de la recerca no aconseguirà resoldre els problemes que persistiran ni les seves perilloses conseqüències, de vegades mortals (vegeu els capítols 1 i 2). D'altra banda, tot i que les mesures preses per disminuir els biaixos hagin tingut èxit, el paper de l'atzar pot induir a conclusions errònies.

Tothom sap que si es llança una moneda a l'aire reiteradament no és tan estrany veure “sèries” de cinc o més cares o creus, una rere l'altra. I tothom sap que com més vegades es llança la moneda, més probable és que s'acabi amb nombres similars de cares i creus.

Quan es comparen dos tractaments, qualsevol diferència en els resultats podria reflectir simplement la intervenció de l'atzar o la casualitat. Per exemple, el 40% dels pacients moren després del tractament A en comparació amb el 60% de pacients similars que moren després de rebre el tractament B. A la taula 1, es mostra el que s'esperaria si 10 pacients rebessin cadascun dels dos tractaments. La diferència en el nombre de morts entre els dos tractaments s'expressa com a “risc relatiu”. El risc relatiu en aquest exemple és 0,67.

En funció d'aquests nombres petits, seria raonable concloure que el tractament A era millor que el B? Probablement no. L'atzar podria ser el motiu que algunes persones milloressin en un grup més que en l'altre. Si la comparació es repetís en altres grups petits de pacients, el nombre de pacients que morien podria ser l'invers (sis contra quatre), la proporció podria ser igual (cinc contra cinc) o podria obtenir-se qualsevol

	Tractament A	Tractament B	Risc relatiu (A:B =)
<b>Nombre de pacients morts</b>	4	6	(4:6 =) 0,67
<b>Nombre total de pacients</b>	10	10	

**Taula 1.** Aquest estudi de petita magnitud proporciona una estimació fiable de la diferència entre els tractaments A i B?

altre resultat, simplement per la mediació de l'atzar.

Però què s'esperaria observar si exactament la mateixa proporció de pacients en cada grup de tractament (40% i 60%) morís després que 100 pacients haguessin rebut cada un dels tractaments (taula 2)? Tot i que el valor quocient (el risc relatiu) és exactament el mateix (0,67) que en la comparació mostrada a la taula 1, 40 morts en comparació amb 60 morts és una diferència més impressionant que 4 en comparació amb 6, i és menys probable que reflecteixi la influència de l'atzar. Així doncs, per evitar arribar a conclusions errònies a causa de la intervenció de l'atzar en les comparacions dels tractaments, cal basar les conclusions en nombres prou grans de pacients que morin, empitjorin, millorin o es mantinguin sense canvis. Això sovint s'anomena “la llei dels grans nombres”.

	Tractament A	Tractament B	Risc relatiu (A:B =)
<b>Nombre de pacients morts</b>	40	60	(40:60=) 0,67
<b>Nombre total de pacients</b>	100	100	

**Taula 2.** Aquest estudi de mida mitjana proporciona una estimació fiable de la diferència entre els tractaments A i B?

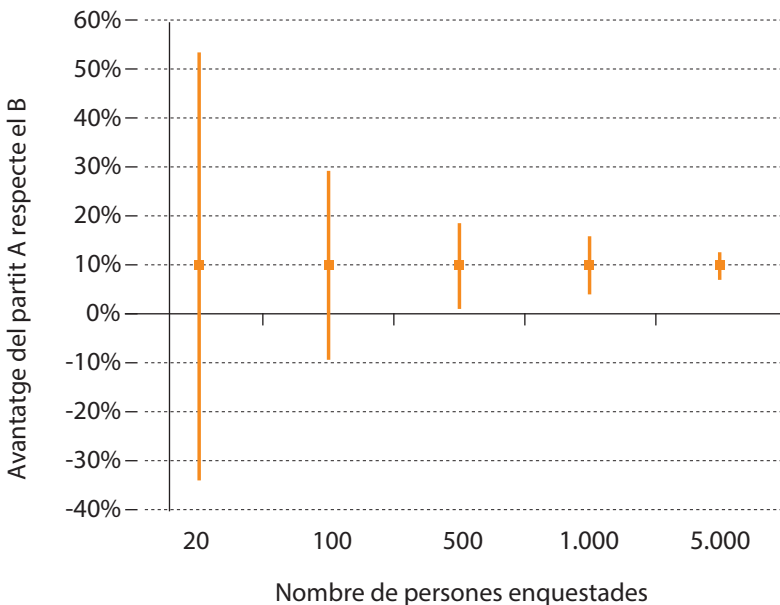
## AVALUACIÓ DE LA INTERVENCIÓ QUE POT HAVER TINGUT L'ATZAR EN ELS ESTUDIS IMPARCIALS

La intervenció de l'atzar pot portar-nos a cometre dos tipus d'errors a l'interpretar els resultats de les comparacions imparcials dels tractaments: és possible que concloquem erròniament que hi ha diferències

reals en els resultats dels tractaments quan no n'hi ha, o que no hi ha diferències quan sí que n'hi ha. Com més gran sigui el nombre observat de resultats d'interès del tractament, menor serà la probabilitat que s'arribi a conclusions errònies d'aquesta manera.

Atès que les comparacions de tractaments no poden incloure totes les persones que han patit o patiran la malaltia en qüestió, mai no serà possible trobar “les veritables diferències” entre els tractaments de manera definitiva. En lloc d'això, els estudis han de realitzar les millors estimacions sobre quines són probablement les veritables diferències.

La fiabilitat de les diferències estimades generalment s'indicarà mitjançant els “interval de confiança (IC)”. Aquests donen el rang dins el qual probablement es troben les veritables diferències. La majoria de les persones ja estan familiaritzades amb el concepte d'interval de confiança, encara que no sigui amb aquest nom. Per exemple, en els moments previs a unes eleccions, una enquesta d'opinió pot informar que el partit A està 10 punts percentuals per sobre del partit B; però sovint, l'informe destacarà que la diferència entre els partits podria ser tan sols de 5 punts o fins de 15 punts. Aquest “interval de confiança” indica que la diferència veritable entre els partits probablement es troba en algun



**Figura 11.** L'interval de confiança (IC) del 95% per a la diferència entre els partits A i B s'estreny a mesura que el nombre de persones enquestades augmenta.

lloc entre 5 i 15 punts percentuals. Com més gran sigui el nombre de persones enquestades, menor serà la incertesa sobre els resultats i, per tant, més estret serà l'interval de confiança associat a l'estimació de la diferència.

De la mateixa manera que es pot avaluar el grau d'incertesa al voltant d'una diferència estimada en les proporcions de votants que donen suport a dos partits polítics, també es pot avaluar el grau d'incertesa al voltant d'una diferència estimada en les proporcions de pacients que milloren o empitjoren després de dos tractaments. I novament, com més gran sigui el nombre de resultats observats en una comparació de dos tractaments, per exemple, la recuperació després d'un atac cardíac, més estrets seran els intervals de confiança relatius a les estimacions de les diferències entre els tractaments. Quan es tracta d'intervals de confiança, “com més estrets, millor”.

En general, un interval de confiança va acompanyat per una indicació de fins a quin punt es pot estar segur que el valor veritable es troba dins el rang d'estimacions presentades. Per exemple, un “interval de confiança del 95%” significa que es pot estar un 95% segur que el valor veritable del que sigui que s'estigui calculant es troba dins del rang de l'interval de confiança. És a dir, hi ha una probabilitat de 5 sobre 100 (5%) que, en efecte, el valor “veritable” estigui fora de l'interval.

## QUÈ SIGNIFICA UNA “DIFERÈNCIA SIGNIFICATIVA” ENTRE TRACTAMENTS?

Aquesta és una pregunta enganyosa perquè “diferència significativa” pot tenir diversos significats. En primer lloc, pot expressar una diferència que sigui realment important per al pacient. No obstant això, quan els autors dels treballs d'investigació estableixen que existeix una “diferència significativa”, en general fan referència a la “significació estadística”. I les “diferències estadísticament significatives” no necessàriament són “significatives” en el sentit comú de la paraula. Una diferència entre els tractaments que sigui molt poc probable que es degui a l'atzar o a la casualitat, és a dir, una diferència estadísticament significativa, pot tenir escassa o cap importància pràctica.

Prenguem l'exemple d'una revisió sistemàtica d'assajos aleatoritzats que van comparar les experiències de desenes de milers d'homes sans que van prendre una aspirina al dia amb les experiències de desenes de milers d'altres homes sans que no van prendre aspirina. Aquesta revisió va establir que els atacs cardíacs eren menys freqüents entre els qui van

## QUÈ VOL DIR “ESTADÍSTICAMENT SIGNIFICATIU”?

«Per ser sincer, és una idea enganyosa. Pot informar si la diferència entre un fàrmac i un placebo o entre l'esperança de vida de dos grups de persones, per exemple, podrien ser degudes simplement a l'atzar... Això significa que una diferència tan gran com l'observada és poc probable que hagi passat només per casualitat.

Les estadístiques empenen nivells estàndards per establir la improbabilitat. Convencionalment estableixen el nivell de significació en el 5% (de vegades escrit com a  $p = 0,05$ ). En aquest cas, es diu que una diferència és “significativa” perquè té una probabilitat inferior a 1 sobre 20 d'ocórrer si tot es deu a l'atzar.»

Spiegelhalter D, citat a: *Making Sense of Statistics*. 2010.  
[www.senseaboutscience.org](http://www.senseaboutscience.org).

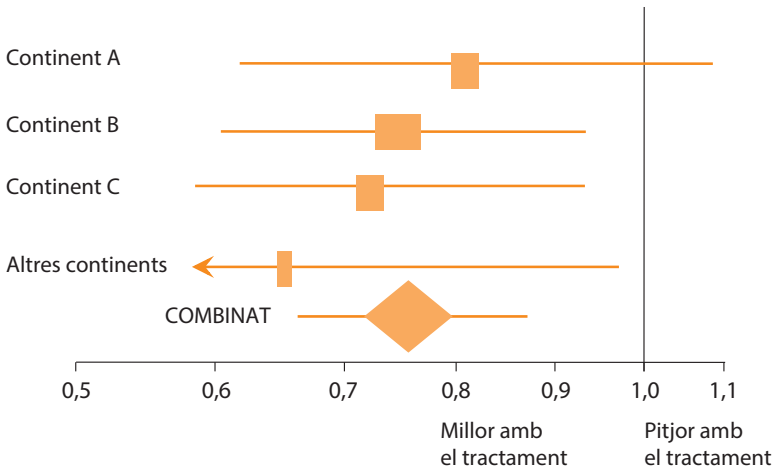
prendre l'aspirina i la diferència va ser “estadísticament significativa”, és a dir, que era poc probable que pogués explicar-se per la intervenció de l'atzar. Però això no vol dir que aquest fet tingui necessàriament una importància pràctica. Si les probabilitats que un home sa pateixi un atac cardíac són molt baixes de per si, pot no estar justificat que prengui un medicament per reduir-ne encara més el risc, especialment perquè l'aspirina té efectes secundaris, alguns dels quals (per exemple, l'hemorràgia) en ocasions són mortals.<sup>1</sup> En funció de l'evidència científica de la revisió sistemàtica, es pot estimar que si 1.000 homes prenguessin una aspirina al dia durant deu anys, cinc d'ells evitarien un atac cardíac durant aquest temps però tres d'ells patirien una hemorràgia important.

## OBTENCIÓ DE NOMBRES SUFICIENTMENT GRANS EN ELS ESTUDIS TERAPÈUTICS

En els estudis terapèutics de vegades és possible obtenir nombres prou grans en els treballs realitzats en un o dos centres. No obstant això, si es vol avaluar l'impacte dels tractaments en resultats rars com la mortalitat, generalment cal incloure a pacients de molts centres, sovint de molts països, per tal d'obtenir evidència científica fiable. Per exemple, la participació de 10.000 pacients en 13 països va mostrar que l'administració de corticosteroides a persones amb lesions cerebrals greus, un

tractament que s'ha utilitzat durant més de tres dècades, era mortal.<sup>2</sup> En un altre estudi imparcial organitzat pel mateix equip d'investigació, la participació de 20.000 pacients en 40 països va mostrar que un fàrmac econòmic anomenat àcid tranexàmic redueix el nombre de defuncions causades per l'hemorràgia després d'un traumatisme.<sup>3</sup> Com que aquests estudis es van dissenyar bé per reduir els biaixos així com les incerteses resultants de la intervenció de l'atzar, constitueixen proves imparcials exemplars i proporcionen evidència científica de bona qualitat i de gran transcendència per a l'atenció sanitària a tot el món. De fet, en una enquesta organitzada per la revista científica *BMJ*, el segon d'aquests assajos aleatoritzats va ser votat com l'estudi més important del 2010.

La figura que es mostra a continuació està basada en dades aportades amablement per l'equip guardonat per il·lustrar la importància que les estimacions dels efectes dels tractaments es realitzin en funció de la major quantitat d'informació possible, per tal de reduir el risc d'arribar a conclusions errònies a causa de la intervenció de l'atzar. El rombe a la part inferior de la figura representa el resultat global de l'assaig de l'àcid tranexàmic. Mostra que el fàrmac redueix la mort a causa de



**Figura 12.** Efectes de l'àcid tranexàmic en la mortalitat entre pacients amb hemorràgia profusa per traumatisme, global i per continent dels participants (dades no publicades de CRASH-2: *Lancet* 2010; 376: 23-32).

l'hemorràgia en gairebé el 30% (risc relatiu tot just per sobre de 0,7). Aquest resultat global brinda l'estimació més fiable de l'efecte d'aquest

fàrmac, tot i que l'estimació dels centres en el Continent A suggereix un efecte menys notable (que no és estadísticament significatiu i que probablement subestimi l'efecte veritable) i l'estimació dels centres de la categoria “Altres continents” suggereix un efecte més notable (que probablement estigui sobreestimat).

Gairebé de la mateixa manera en què es pot disminuir la intervenció de l'atzar en combinar les dades de molts centres en un assaig multinacional, els resultats d'estudis similars però independents en algunes ocasions es poden combinar estadísticament, un procés que es coneix com a “metanàlisi” (vegeu el capítol 8). Encara que els estadístics van perfeccionar els mètodes de la metanàlisi al llarg de molts anys, no va ser fins als anys setanta que van començar a aplicar-los amb més freqüència; al principi els empraven els professionals de les ciències socials als Estats Units i, més endavant, ho van fer els investigadors mèdics. Cap a finals del segle XX, la metanàlisi era acceptada per molts com un mètode important per estudiar de manera imparcial els efectes dels tractaments.

Per exemple, es van organitzar i finançar cinc estudis realitzats en cinc països diferents per abordar una pregunta que portava 60 anys sense resposta: en els nadons prematurs, “quina concentració d'oxigen a la sang ofereix la major probabilitat que els nadons sobrevisquin sense discapacitats importants?” Si la concentració d'oxigen a la sang és massa alta, els nadons poden quedar cecs; si és massa baixa, poden morir o desenvolupar paràlisi cerebral. Atès que fins i tot en aquests fràgils nadons les diferències resultants de les diferents concentracions d'oxigen probablement siguin modestes, es necessita un gran nombre de pacients per detectar-les. Per tant, els equips d'investigació responsables de cadascun dels cinc estudis van acordar combinar l'evidència científica dels seus respectius estudis per obtenir una estimació més fiable que la que podria aportar qualsevol dels seus estudis de manera individual.<sup>4</sup>

### PUNT CLAU

- S'ha de tenir en compte la “intervenció de l'atzar” mitjançant l'avaluació de la confiança que es pot atorgar a la qualitat i a la quantitat d'evidència científica disponible.





## 8 Avaluació de tota l'evidència científica pertinent i fiable

---

### UN ESTUDI NO ÉS MAI SUFICIENT?

La resposta senzilla és “gairebé mai”. Molt poques vegades una comparació imparcial de tractaments produeix evidència científica suficientment fiable com per fonamentar l'elecció d'un tractament determinat. No obstant això, és una situació que es presenta en alguns casos. Entre aquests estudis únics poc freqüents en destaca un que va demostrar que prendre una aspirina durant un atac cardíac redueix el risc de mort prematura;<sup>1</sup> un altre que va revelar que l'administració de corticosteroides a les persones amb lesió cerebral traumàtica aguda és mortal (vegeu a continuació i el capítol 7), i un tercer que va identificar la cafeïna com l'únic fàrmac conegut per prevenir la paràlisi cerebral en prematurs (vegeu el capítol 5). No obstant això, en general, un sol estudi és merament una de les diverses comparacions que intenten respondre les mateixes preguntes o preguntes similars. Per això, s'ha d'avaluar l'evidència científica d'estudis individuals juntament amb la d'altres estudis similars.

Un dels pioners de les avaluacions imparcials dels tractaments, l'estadístic britànic Austin Bradford Hill, assenyalava als anys seixanta que els estudis terapèutics han de respondre quatre preguntes:

- Per què es va començar l'estudi?
- En què va consistir?
- Què es va trobar?
- I què significa tot plegat al capdavant?

Aquestes preguntes clau tenen la mateixa rellevància en l'actualitat. No obstant això, en molts casos s'aborden de manera inadequada o es passen per alt completament. La resposta a l'última pregunta (què

## PER QUÈ ES VA COMENÇAR L'ESTUDI?

«Pocs principis són més fonamentals per a la validesa científica i l'ètica de la investigació clínica que aquells que afirmen que els estudis han d'orientar-se en funció de les preguntes que han de ser contestades i que s'han de dissenyar de tal manera que produeixin una resposta significativa. Un requisit per a qualsevol d'aquests dos objectius és que s'identifiquin adequadament els corresponents estudis previs. [...] Un panorama incomplet de l'evidència científica preexistent trenca el contracte ètic implícit amb els participants en l'estudi de recerca, segons el qual la informació que ells proporcionen és necessària i serà útil per a altres persones.»

Robinson KA, Goodman SN. A systematic examination of the citation of prior research in reports of randomized, controlled trials. *Annals of Internal Medicine* 2011;154:50-55.

significa tot plegat al capdavant?) és d'especial importància, ja que és probable que influeixi en les decisions que es prenen respecte al tractament i als estudis futurs. Prenguem l'exemple d'un tractament curt i econòmic de corticosteroides administrat a dones a les quals es preveia un part prematur. La primera avaluació imparcial d'aquest tractament, que es va publicar el 1972, va mostrar una menor probabilitat que els nadons morissin després que les mares haguessin rebut un corticosteroide. Deu anys després ja s'havien realitzat més assajos però eren de petita escala i els resultats de cada un d'ells eren confusos, perquè cap havia examinat de manera sistemàtica els estudis anteriors similars. Si ho haguessin fet, hauria sortit a la llum que hi havia evidència científica molt sòlida a favor de l'efecte beneficiós d'aquells fàrmacs. De fet, atès que això no es va fer fins al 1989, mentrestant la majoria dels obstetres, llevadores, pediatres i infermeres neonatals no s'havien assabentat que el tractament era tan eficaç. Com a conseqüència, desenes de milers de nadons prematurs van patir i van morir innecessàriament.<sup>2</sup>

Per respondre “què significa” el que s'ha descobert, l'evidència científica derivada d'una comparació imparcial de tractaments s'ha d'interpretar juntament amb l'evidència científica de les altres comparacions imparcials similars. La difusió dels resultats de nous estudis sense que se'ls interpreti en el context de l'evidència científica prèvia, revisada i actualitzada sistemàticament, pot retardar la identificació de tracta-

## SÍNTESI DE LA INFORMACIÓ DE LA INVESTIGACIÓ

Fa més d'un segle, el president de l'Associació Britànica per al Progrés de la Ciència, Lord Rayleigh, va comentar respecte a la necessitat d'emmarcar els resultats dels nous estudis en el context de la pertinent evidència científica:

«Si, com es pensa de vegades, la ciència només consistís en l'acumulació laboriosa de dades, aviat es paralizzaria, aixafada, per així dir-ho, sota el seu propi pes. [...] Així doncs, hi ha dos processos que marxen de forma paral·lela, la recepció de material nou, i la digestió i assimilació de l'antic; i atès que tots dos són indispensables, podem estalviar-nos tota discussió sobre la seva importància relativa. [...] El treball que mereix el major crèdit, i em temo que no sempre el rep, és aquell en el qual el descobriment i l'explicació van de la mà, en el qual no només es presenten dades noves sinó que s'assenyala la seva relació amb les antigues.»

Rayleigh, Lord. A: *Report of the fifty-fourth meeting of the British Association for the Advancement of Science; held at Montreal in August and September 1884*. Londres: John Murray, 1884, pàgs. 3-23.

ments que potencialment poden ser tant útils com perjudicials i alhora impulsar la realització innecessària de nous estudis.

## REVISIONS SISTEMÀTIQUES DE TOTA L'EVIDÈNCIA CIENTÍFICA PERTINENT I FIABLE

Si bé és fàcil dir que s'han de revisar els resultats d'un estudi en particular juntament amb l'altra evidència científica pertinent i fiable, aquesta és una tasca complicada en molts sentits. Les revisions són importants perquè les persones han de poder confiar en elles, i això vol dir que s'han de dur a terme de manera sistemàtica, ja que en cas contrari seran enganyoses.

Les revisions sistemàtiques que aparentment aborden una mateixa pregunta sobre els tractaments poden arribar a conclusions diferents. De vegades, això es deu al fet que les preguntes es plantegen d'una manera subtilment diferent, o a que els mètodes utilitzats pels investigadors han estat diferents; i en ocasions, al fet que els investigadors han “manipulat” les seves conclusions. Per tant, és important identificar les revisions que aborden les preguntes sobre els tractaments que coincideixen amb el que ens interessa; quines han utilitzat uns mètodes que amb més probabilitat redueixen eficaçment els efectes dels biaixos i la

## LA IMPORTÀNCIA DE LES REVISIONS SISTEMÀTIQUES

«Les revisions sistemàtiques i les metanàlisis tenen una importància creixent en l'atenció sanitària. Els metges les llegeixen per mantenir-se actualitzats en la seva disciplina, i sovint s'utilitzen com a punt de partida per a l'elaboració de guies de pràctica clínica. Els organismes que atorguen subvencions o finançament poden exigir una revisió sistemàtica per assegurar-se que els estudis addicionals tinguin una justificació, i algunes revistes sanitàries també s'orienten en aquesta direcció. Com succeeix amb tots els treballs de recerca, el valor d'una revisió sistemàtica depèn del que es va fer, el que es va descobrir i la claredat del seu informe. Igual que amb altres publicacions, la qualitat de les revisions sistemàtiques varia, la qual cosa limita la capacitat dels lectors d'avaluar els pros i els contres d'aquestes revisions.»

Moher D, Liberati A, Tetzlaff, Altman DG. The PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement ([www.equator-network.org](http://www.equator-network.org)), 2009.

intervenció de l'atzar, i quines arriben a conclusions honestes de manera que reflecteixen l'evidència científica presentada.

### Reducció dels biaixos en les revisions sistemàtiques

Així com els biaixos poden distorsionar els estudis individuals dels tractaments i portar a conclusions falses, també poden distorsionar les revisions de l'evidència científica. Per exemple, els investigadors simplement poden seleccionar de manera interessada aquells estudis que saben que recolzen els tractaments que desitgen aplicar.

Per evitar aquests problemes, els protocols de recerca han de ser prou detallats, tant per a les revisions sistemàtiques com per als estudis d'investigació individuals. Els protocols han d'establir clarament quines mesures prendran els investigadors per reduir els biaixos i els efectes de la intervenció de l'atzar durant el procés de preparació de les revisions. Entre aquestes mesures s'han d'especificar quines preguntes sobre els tractaments es plantejarà la revisió; els criteris que han de complir els estudis per la seva inclusió a la revisió; la manera en què es cercaran els estudis que reuneixen els criteris; i els passos que es donaran per reduir al mínim els biaixos durant la selecció dels estudis que s'inclouran, així com a l'hora d'analitzar les dades.

## Identificació de tota l'evidència científica pertinent per a les revisions sistemàtiques

La identificació de tota l'evidència científica pertinent per a les revisions sistemàtiques, independentment de l'idioma o del format dels informes rellevants, sempre és una tasca de gran complexitat, sobretot perquè part de l'evidència científica necessària no s'ha fet pública. La difusió incompleta deriva principalment del fet que alguns investigadors no escriuen o no envien a publicar els resultats dels seus estudis perquè n'estan decebuts. Així mateix, les companyies farmacèutiques poden ocultar els estudis que no afavoreixen els seus productes. També les revistes científiques tendeixen a mostrar parcialitat quan rebutgen alguns estudis rebuts perquè consideren que els seus resultats són poc “encoratjadors”.<sup>3</sup>

La difusió incompleta i tendenciosa dels estudis és anticientífica i poc ètica, i actualment molts la consideren un problema greu. Especialment, les persones que tracten de decidir quin tractament han d'utilitzar poden arribar a conclusions errònies perquè els estudis que van presentar resultats “descoratjadors” o “negatius” tenen menys probabilitats de ser publicats que els altres, mentre que els estudis amb resultats encoratjadors tenen més probabilitats que se'ls difongui molt més àmpliament que els altres.

El grau de difusió incompleta és sorprenent: almenys en la meitat de tots els assajos clínics mai no es comuniquen tots els resultats. Aquesta difusió incompleta de les investigacions és tendenciosa i es presenta tant en assajos clínics de gran magnitud com en els de petita magnitud. Una de les mesures que es va prendre per resoldre aquest problema va ser establir disposicions per registrar els assajos des de l'inici i encoratjar els investigadors a publicar els protocols dels seus estudis.<sup>3</sup>

La difusió incompleta i tendenciosa de la investigació pot ser mortal. Uns investigadors britànics, amb gran mèrit, van decidir informar el 1993 dels resultats d'un assaig clínic que s'havia realitzat 13 anys abans. Es tractava d'un fàrmac nou per disminuir les alteracions del ritme cardíac en pacients amb atacs cardíacs. Nou pacients havien mort després de prendre el fàrmac, mentre que només un havia mort en el grup de comparació. Van escriure: «Quan realitzàvem el nostre estudi el 1980, vam pensar que la taxa de mortalitat més elevada en el grup del fàrmac es devia a la intervenció de l'atzar. [...] El desenvolupament del fàrmac (lorcaïnida) es va abandonar per motius comercials i, per tant, aquest estudi mai no es va publicar. Ara és un bon exemple de “biaix de publicació”. Els resultats que es descriuen aquí [...] podrien haver

## MEDICINA BASADA EN LA COMERCIALIZACIÓ

«Certs documents interns de la indústria farmacèutica suggereixen que és possible que la base de l'evidència científica a disposició del públic no representi amb exactitud les dades subjacents en relació amb els seus productes. La indústria i les seves empreses associades de comunicació mèdica fomenten que les publicacions mèdiques serveixin principalment els interessos de màrqueting. L'ocultació i la manipulació de les dades negatives i l'autoria per encàrrec, o escriptura fantasma, (vegeu el capítol 10) van sorgir com a instruments per aconseguir que les publicacions mèdiques s'orientessin cap a la venda dels productes, mentre que la promoció de malalties i la segmentació del mercat dels metges també són estratègies emprades per augmentar eficaçment els guanys. La nostra lectura és que, si bé la medicina basada en l'evidència és un ideal noble, la medicina basada en la comercialització és la realitat actual.»

Spielmans GI, Parry PI. From Evidence-based Medicine to Marketing-based Medicine: Evidence from Internal Industry Documents. *Journal of Bioethical Inquiry* 2010;7(1):13-29. Es pot consultar per Internet a: <http://tinyurl.com/Spielmans>.

brindat un avís precoç del problema detectat.»<sup>4</sup> El problema al qual es referien era que, en l'apogeu del seu ús, els fàrmacs similars al que ells havien provat estaven causant desenes de milers de morts prematures cada any només als Estats Units (vegeu el capítol 2).<sup>5</sup>

### Reducció de la influència de l'atzar en les revisions sistemàtiques

Al capítol 7 s'ha explicat com es pot reduir la intervenció de l'atzar en combinar les dades d'estudis similars però no idèntics, un procés que es coneix com a "metanàlisi". S'ha utilitzat l'exemple de cinc estudis, en cinc països diferents, organitzats i finançats de manera independent per abordar el dilema que portava 60 anys sense resposta sobre quin concentració d'oxigen en la sang dels prematurs era necessària per augmentar al màxim les probabilitats que sobrevisquessin sense discapacitats importants. Aquest exemple va mostrar com es pot planificar aquest procés abans que els resultats dels estudis estiguin disponibles, però el mateix procés es pot utilitzar quan un conjunt d'estudis similars hagi finalitzat.

Per exemple, el 1974, un metge suec va dur a terme una revisió sistemàtica d'estudis que van comparar els resultats de la cirurgia per al càncer de mama amb o sense radioteràpia.<sup>6</sup> Va descobrir que, en tots els estudis, les dones tenien més probabilitats de morir en els grups que rebien radioteràpia. Quan aquesta evidència científica es va sintetitzar estadísticament mitjançant una metanàlisi, es va fer obvi que era poc probable que aquest augment en la mortalitat reflectís la intervenció de l'atzar. Les anàlisis posteriors més exhaustives, basades en l'evidència científica de pacients individuals, van confirmar que la radioteràpia que s'utilitzava en aquell moment realment incrementava la mortalitat.<sup>7</sup> El reconeixement d'aquest fet va impulsar el desenvolupament de pràctiques més segures.

### **Reconeixement dels interessos creats i la manipulació en les revisions sistemàtiques**

I què passaria si els revisors tinguessin altres interessos que poden afectar la realització o la interpretació de la seva revisió? Potser els revisors han rebut diners de l'empresa que ha fet que s'estudiï el nou tractament. En avaluar l'evidència científica sobre els efectes de l'oli d'onagra per a l'eczema, els revisors que tenien relació amb el fabricant van arribar a conclusions molt més entusiastes sobre el tractament que aquells sense tal interès comercial (vegeu el capítol 2). No obstant això, els interessos comercials no són els únics que condueixen a revisions tendencioses. Tots, investigadors, professionals de la salut i pacients per igual, tenim prejudicis que poden portar-nos a actuar així.

Un fet que decep és que les persones amb interessos creats solen aprofitar-se dels biaixos per fer que els tractaments semblin millors del que realment són (vegeu també el capítol 10).<sup>8</sup> Això succeeix quan alguns investigadors —moltes vegades per raons comercials, tot i que no sempre— deliberadament passen per alt l'evidència científica existent. Dissenyen, analitzen i publiquen els estudis per ressaltar de manera molt més favorable els seus propis resultats en relació a un tractament determinat. Això va succeir els anys noranta quan el fabricant de l'antidepressiu Seroxat (paroxetina) va ocultar evidència científica important que suggeria que, en els adolescents, el fàrmac en realitat augmentava els símptomes que impulsaven a alguns d'aquests joves a pensar en el suïcidi com una forma d'afrontar la seva depressió.<sup>9</sup>

La difusió en excés també constitueix un problema. En el fenomen conegut com a “publicació fragmentada”, els investigadors prenen els resultats d'un únic assaig i els fragmenten en diversos articles sense

aclarir que no es tracta d'estudis independents. D'aquesta manera, un únic assaig "positiu" pot aparèixer en diverses revistes científiques en diferents articles i així introduir un biaix.<sup>10</sup> Novament, el registre dels assajos des del començament amb identificadors únics per a cada estudi ajudarà a reduir la confusió resultant d'aquesta pràctica.

## **QUÈ POT PASSAR SI NO S'AVALUA TOTA L'EVIDÈNCIA CIENTÍFICA PERTINENT I FIABLE?**

Avaluar de manera imparcial els tractaments implica la revisió sistemàtica de tota l'evidència científica pertinent i fiable, per veure quins coneixements s'han adquirit, si provenen d'estudis en animals o d'altres tipus d'investigació en laboratori, de voluntaris sans en els quals se solen provar tractaments nous o d'investigacions anteriors en què van participar pacients. Si es passa per alt aquest pas, o si es fa incorrectament, les conseqüències poden ser greus: els pacients en general, així com els participants en els estudis, poden patir i de vegades morir innecessàriament, i es malgastaran recursos valuosos tant per a l'atenció sanitària com per a la investigació.

### **Dany evitable als pacients**

Els tractaments recomanats per als atacs cardíacs que havien aparegut als llibres de text publicats en un període de 30 anys es van comparar amb l'evidència científica que els autors haurien tingut disponible si haguessin revisat sistemàticament els resultats dels estudis imparcials realitzats durant aquell temps.<sup>11</sup> Aquesta comparació va mostrar que les recomanacions dels llibres de text sovint eren incorrectes perquè els autors no havien revisat sistemàticament l'evidència científica pertinent, la qual cosa tenia repercussions devastadores.

En alguns casos, s'estava privant els pacients amb atacs cardíacs de rebre tractaments que podrien salvar-los la vida (per exemple, medicaments per desintegrar els coàguls). En altres casos, els metges van seguir recomanant tractaments molt després que les proves imparcials haguessin demostrat que eren mortals; per exemple, l'ús de fàrmacs per disminuir les alteracions del ritme cardíac en pacients amb atacs cardíacs (vegeu les pàgines anteriors i el capítol 2).

Si no es combinen els resultats dels estudis en revisions sistemàtiques, a mesura que s'obté nova evidència científica se segueix perjudicant els pacients. Els substituïts de la sang que no necessiten refrigeració o que es determini la compatibilitat creuada són alternatives òbviamment



## **LA CIÈNCIA ÉS ACUMULATIVA PERÒ ELS CIENTÍFICS NO ACUMULEN TOTA L'EVIDÈNCIA CIENTÍFICA**

«Durant 25 anys, els investigadors acadèmics han parlat sobre la “metanàlisi acumulativa”: bàsicament, s'efectua una metanàlisi contínua sobre una intervenció donada i, cada vegada que es finalitza un assaig, s'incorporen les xifres per obtenir un resultat combinat i actualitzat. Això permet esbrinar la tendència dels resultats i, el que és més útil, tenir altes probabilitats de detectar una resposta estadísticament significativa tot just aquesta es manifesti, sense arriscar vides amb més estudis innecessaris.»

Goldacre B. Bad Science: How pools of blood trials could save lives. *The Guardian*, 10 de maig de 2008, pàg. 16.

atractives a la sang real per al tractament de l'hemorràgia. Lamentablement, aquests productes augmenten el risc d'atacs cardíacs i de mort. A més, una revisió sistemàtica d'assajos aleatoritzats publicats des de finals dels anys noranta revela que els seus riscos podrien i haurien d'haver-se reconegut molts anys abans.<sup>12</sup>

### **Dany evitable a les persones que participen en els estudis de recerca**

El fet de no avaluar tota l'evidència científica pertinent i fiable també pot comportar que les persones que participen en els estudis resultin perjudicades. Se segueix encarregant i permetent als investigadors que realitzin estudis que impliquen no utilitzar tractaments que ja se sap que són eficaços. Per exemple, molt de temps després que l'evidència científica fiable demostrés que l'administració d'antibiòtics als pacients sotmesos a operacions de l'intestí reduïa les seves probabilitats de morir per complicacions de la intervenció, els investigadors seguien fent estudis comparatius, en els quals la meitat dels pacients participants en els assajos controlats no rebien antibiòtics. En no revisar d'una manera sistemàtica el que ja se sabia, els investigadors van privar a la meitat dels participants dels seus estudis d'un tractament beneficiós conegut. Aquesta omissió greu evidentment va ser passada per alt pels organismes patrocinadors que van finançar els estudis i pels comitès d'ètica de la investigació que van revisar els protocols i no van qüestionar els investigadors.

No només es pot posar en risc els pacients que necessiten ser tractats si els investigadors no avaluen sistemàticament el que ja es coneix sobre els efectes dels tractaments que s'han d'administrar. Els voluntaris sans també poden resultar perjudicats. A la primera etapa de les proves d'alguns tractaments generalment hi participen un nombre molt petit de voluntaris sans. El 2006, sis joves voluntaris en un centre d'investigació privat de West London van rebre infusions d'un fàrmac que no s'havia provat abans en éssers humans. Tots van patir complicacions potencialment mortals (un d'ells va perdre els dits dels peus i de les mans), i la seva salut a llarg termini va resultar deteriorada. Molt probablement, aquesta tragèdia es podria haver evitat<sup>13</sup> si s'hagués enviat a publicar un estudi que descrivia una reacció greu a un fàrmac similar<sup>14</sup> i si els investigadors haguessin avaluat sistemàticament el que ja se sabia sobre els efectes d'aquests fàrmacs.<sup>15</sup> Si ho haguessin fet, possiblement haurien interromput el seu estudi; o havent decidit continuar, podrien haver injectat el fàrmac als voluntaris un a un en lloc de fer-ho simultàniament, i podrien i haurien d'haver advertit els joves voluntaris sans sobre els possibles riscos.<sup>16</sup>

### **Recursos malgastats en l'atenció sanitària i la investigació**

El fet de no realitzar revisions sistemàtiques de l'evidència científica pertinent i fiable és perjudicial, fins i tot quan no danya els pacients ni les persones que participen en l'estudi. Això es deu al fet que pot comportar un malbaratament dels recursos destinats a l'atenció sanitària i a la investigació. Durant els anys vuitanta i noranta, per exemple, més de 8.000 pacients van participar en diversos estudis d'un nou fàrmac proposat per a l'accident cerebrovascular. Uns investigadors holandesos van revisar sistemàticament els resultats d'aquests estudis del fàrmac i no van poder trobar cap efecte beneficiós (vegeu el capítol 10).<sup>17</sup> Després van decidir revisar els resultats dels estudis del fàrmac realitzats anteriorment amb animals. Un cop més, no van poder trobar cap efecte beneficiós.<sup>18</sup> Si els investigadors que van fer els estudis amb animals i els investigadors clínics haguessin revisat sistemàticament els resultats dels estudis en animals a mesura que sorgien, molt probablement no s'hauria convidat a milers de pacients a participar en els assajos clínics.

De fet, es podrien haver aprofitat millor els recursos per al tractament dels pacients que pateixen un accident cerebrovascular, i es podrien haver realitzat estudis amb més probabilitats de ser rellevants per al descobriment de millores en els tractaments d'aquesta afectació. Malauradament, això està lluny de ser un exemple aïllat.<sup>19</sup>

## **ES PODRIA HAVER EVITAT LA MORT SI PRIMER S'HAGUÉS VERIFICAT L'EVIDÈNCIA CIENTÍFICA?**

«En una situació tràgica que podria haver-se impedit, Ellen Roche, una voluntària sana de 24 anys en un estudi sobre asma a la Universitat Johns Hopkins, va morir el juny [de 2001] perquè una substància química que se li va demanar que inhalés li va produir una insuficiència pulmonar i renal progressiva. Després d'aquesta pèrdua, pel que sembla, l'investigador que va coordinar l'experiment i el comitè d'ètica que el va aprovar suposadament van ignorar nombrosos indicis sobre els perills de la substància química, l'hexametoní, que Roche va inhalar. Per augmentar el patetisme del cas, l'evidència científica sobre els riscos de la substància química podria haver-se trobat fàcilment a la literatura publicada. *The Baltimore Sun* va concloure que, si bé el metge supervisor, Dr. Alkis Togias, va fer “un esforç genuí” per investigar els efectes adversos del fàrmac, la seva cerca evidentment es va centrar en un nombre escàs de recursos, entre ells, PubMed, on es poden fer cerques retroactives només fins a 1966. No obstant això, alguns articles anteriors publicats els anys cinquanta, citats en publicacions posteriors, advertien sobre el dany pulmonar associat amb l'hexametoní.»

Perkins E. Johns Hopkins Tragedy. *Information Today* 2001;18:51-4.

## **ELS INFORMES DELS ESTUDIS NOUS HAN DE COMENÇAR I ACABAR AMB REVISIONS SISTEMÀTIQUES**

L'informe d'un estudi<sup>20</sup> per avaluar els efectes de l'administració de corticosteroides a les persones amb lesió cerebral traumàtica aguda mostra com abordar les quatre preguntes de Bradford Hill. Els investigadors van explicar que havien emprès l'estudi perquè la revisió sistemàtica de tota l'evidència científica existent, així com de l'evidència sobre les variacions en l'ús clínic del tractament, va mostrar que hi havia una incertesa important sobre els efectes d'aquest tractament àmpliament utilitzat. Van informar que havien registrat i publicat el protocol per a l'estudi quan va començar.

Els investigadors van descriure les mesures que havien pres per minimitzar els biaixos i per aconseguir un control adequat de la intervenció de l'atzar en estudiar un nombre prou gran de pacients. Finalment,

és important destacar que van brindar als lectors del seu treball tota l'evidència científica necessària per actuar en la prevenció de milers de morts a causa d'aquest tractament àmpliament usat, ja que van actualitzar la seva revisió sistemàtica original dels estudis previs mitjançant la incorporació dels nous estudis generats a partir del seu.

## **INSTRUCCIONS EMESES PELS EDITORS DE LA REVISTA MÈDICA *THE LANCET* ALS AUTORS PER SITUAR EN CONTEXT ELS RESULTATS DELS ESTUDIS**

### **Revisió sistemàtica**

Aquesta secció ha d'incloure una descripció de com els autors han realitzat les cerques de tota l'evidència científica. Així mateix, els autors han d'indicar com han avaluat la qualitat de l'evidència científica, és a dir, com la van seleccionar i la van combinar.

### **Interpretació**

Aquí els autors han d'explicitar com el seu estudi pot contribuir al conjunt de l'evidència científica disponible. «Sol·licitem que tots els informes dels estudis, aleatoritzats o no, enviats a partir l'1 d'agost [...] comentin a la Discussió el valor dels seus resultats en el context de tota l'evidència prèvia.»

Clark S, Horton R. Putting research in context – revisited. *Lancet* 2010;376:10-11.

## **PUNTS CLAU**

- Un únic estudi poques vegades proporciona suficient evidència científica per determinar les opcions terapèutiques existents.
- Les avaluacions dels beneficis relatius dels tractaments disponibles han d'estar basades en revisions sistemàtiques de tota l'evidència científica pertinent i fiable.
- Com succeeix en els estudis individuals que posen a prova els tractaments, s'han de prendre mesures per disminuir les influències enganyoses dels biaixos i la intervenció de l'atzar.
- El fet de no tenir en compte les troballes de les revisions sistemàtiques ha causat un dany evitable als pacients i ha malbaratat molts recursos en l'atenció sanitària i la investigació.

## 9 La regulació dels estudis terapèutics: ajuda o obstacle?

---

A aquestes alçades, el lector s'haurà adonat que, amb molta freqüència, no es porten a terme avaluacions minucioses dels tractaments i persisteixen innecessàriament les incerteses sobre els efectes d'aquests. Contra tota lògica, com s'ha comentat al capítol 5, algunes actituds predominants dissuadeixen activament els professionals de la salut de treballar amb els pacients per conèixer més profundament els efectes dels tractaments. I, encara que sembli estrany, els sistemes de regulació de la investigació mèdica en molts països contribueixen a aquest problema en forçar una divisió artificial entre investigació i tractament. Se suposa que la recerca és una activitat extremadament perillosa que requereix una supervisió rigorosa, mentre que el tractament de rutina es considera molt menys problemàtic; encara que, com hem descrit, es pot posar en risc els pacients a l'administrar tractaments que no han estat avaluats o que s'han avaluat malament fora d'un context d'investigació.

Per què es considera que la investigació és tan arriscada i requereix una regulació especial, però no passa el mateix amb el tractament habitual (que afecta molts més pacients)? És evident que hi ha antecedents d'abús per part dels investigadors, inclosos experiments en els quals els pacients van ser explotats i utilitzats com un mitjà per aconseguir una finalitat. I és cert que, de tant en tant, les coses surten malament en els estudis, de manera que existeix un cúmul considerable d'històries de terror. A més, sempre hi ha la preocupació que, una vegada les persones es converteixen en participants dels estudis d'investigació, els seus interessos personals poden esdevenir menys importants per als professionals de la salut que els interessos generals de la recerca.

La situació es complica encara més per les motivacions summament variables dels investigadors: mentre que alguns investigadors realitzen estudis bàsicament per beneficiar la població, altres actuen moguts cla-

## QUI DIU QUE LA INVESTIGACIÓ MÈDICA ÉS NOCIVA PER A LA SALUT?

«La major part dels debats sobre l'ètica de la investigació mèdica giren al voltant del tema de com s'ha de regular la investigació. De fet, en molts sentits, la investigació mèdica està regulada molt més estrictament que l'exercici de la medicina. Si es revisen les innumbrables guies per a la investigació mèdica, no seria forassenyat concloure que aquesta, igual que fumar, deu ser nociva per a la salut.»

Hope T. *Medical ethics: a very short introduction*. Oxford: Oxford University Press, 2004, pàg. 99.

rament pels diners o millors perspectives professionals. I de vegades pot ser difícil saber quines són les motivacions dels investigadors. Per tant, la recerca pot arribar a semblar una proposta aterridora per als pacients i els ciutadans. En part, aquesta és la raó per la qual existeix un alt nivell de regulació de la investigació sanitària.

Els comitès independents, comunament coneguts com a Comitès d'Ètica de la Investigació Clínica (CEIC), han ajudat a protegir les persones dels abusos perpetrats en nom de la investigació. Examinen cada projecte de recerca i autoritzen la seva realització o no; així mateix, exerceixen una funció important en supervisar la investigació i assegurar a la població que els estudis aprovats s'han dissenyat tenint en compte els seus interessos.

Aquests comitès sovint estan formats per voluntaris no remunerats, entre ells, ciutadans comuns. Revisen moltes classes diferents de protocols d'estudi (els plans dels investigadors sobre el que pretenen fer) i també tota la informació que se'ls donarà a aquells que participaran a l'estudi. Els comitès poden sol·licitar als investigadors que modifiquin els seus protocols o la informació adreçada als participants. Sense l'aprovació dels comitès, els estudis no podran continuar. Per tant, els comitès ajuden a vetllar perquè els participants no corrin riscos innecessaris i assegurin a aquests i a la població que els investigadors no poden fer senzillament el que vulguin.

La investigació està subjecta a molts altres tipus de regulació. A la majoria de països, hi ha lleis específiques per a la recerca. Per exemple, tots els països de la Unió Europea han de complir amb la Directiva d'Assajos Clínics, que estableix els requisits en relació als anomenats "assa-

jos clínics de productes sanitaris<sup>3</sup>; això bàsicament significa assajos de medicaments. En diversos països també regeixen sistemes de regulació que afecten a tots o a la majoria dels tipus d'investigació sanitària.

Moltes altres lleis poden afectar potencialment la recerca clínica, encara que aquesta no hagi estat la seva primera finalitat. Per exemple, les lleis de protecció de la informació, pensades per a protegir la confidencialitat de les dades privades de les persones, s'apliquen a la investigació mèdica en molts països. A banda d'això, a la majoria dels països hi ha un ventall d'agències diverses que també intervenen en la regulació de la investigació.

A més, el desenvolupament de la recerca està regit per codis professionals de pràctica i per declaracions internacionals. Per exemple, els metges i infermeres han d'exercir atenint-se a codis de pràctica dels seus col·lectius professionals i poden córrer el risc de perdre l'autorització per l'exercici professional o rebre altres sancions si infringeixen aquests codis. Les declaracions internacionals, com la Declaració d'Hèlsinki de l'Associació Mèdica Mundial, sovint influeixen molt en l'establiment de normes, tot i que no tinguin força legal.

## **FUNCIONEN BÉ ELS SISTEMES DE REGULACIÓ PER AVALUAR ELS TRACTAMENTS?**

Tot i que el nivell de regulació pot ser tranquil·litzador, els sistemes actuals imposen càrregues molt pesades a qualsevol que vulgui estudiar un tractament en lloc d'oferir-lo als pacients en la pràctica clínica normal. A molts països, la mateixa complexitat del sistema (que comprèn lleis, organismes, codis de pràctica, etc.) és aclaparadora i requereix molt de temps. Pot ser que els investigadors hagin d'obtenir l'aprovació de diferents autoritats, la qual cosa comporta que, en alguns casos, hagin de complir requisits contradictoris.

A més, considerat de forma global, el sistema pot descoratjar i retardar greument la recopilació d'informació que permetria que l'atenció sanitària fos més segura per a tothom. Per exemple, les lleis de protecció de la informació i els codis de pràctica sobre la confidencialitat, tot i que es van implantar amb la millor de les intencions, han fet que els investigadors afrontin enormes dificultats en la recopilació de dades d'històries clíniques que podrien ajudar a descobrir efectes secundaris dels tractaments. I per als investigadors que planifiquen assajos clínics, pot portar-los molts anys passar de la idea de l'assaig a reclutar el primer pacient, i fins i tot després els requisits de les regulacions poden

## EN UN MÓN IDEAL

«En un món ideal, on sigui possible, podríem estar recopilant dades de resultats anònims i comparant-los amb els antecedents farmacològics, fent excepcions només per a aquells que col·loquen la seva ansietat respecte a la privacitat per sobre de les vides dels altres. [...] En un món ideal, quan se li administrés qualsevol tractament a un pacient i existís una incertesa genuïna sobre quin tractament és millor, el pacient seria assignat aleatòriament de manera simple i eficient a un tractament i després es controlaria la seva evolució. En un món ideal, aquests conceptes estarien tan integrats en la nostra concepció del que ha de ser l'atenció sanitària que cap pacient se sentiria molest per això.»

Goldacre B. Pharmaco-epidemiology would be fascinating enough even if society didn't manage it really really badly. *The Guardian*, 17 de juliol de 2010. Es pot consultar per Internet a: [www.badsience.net/2010/07/pharmacoepidemiology-would-be-fascinating-enough-even-if-society-didn't-manageit-really-really-badly](http://www.badsience.net/2010/07/pharmacoepidemiology-would-be-fascinating-enough-even-if-society-didn't-manageit-really-really-badly).

retardar el reclutament en els assajos. Però mentre els investigadors intenten complir amb tots els tràmits del sistema, els pacients pateixen innecessàriament i es perden vides.

A la pràctica, això significa que els metges poden administrar tractaments no provats als pacients, sempre que aquests ho consentin, si els tractaments s'administren en el context de la pràctica clínica "habitual". Per contra, la realització de qualsevol estudi sobre els mateixos tractaments per avaluar-los adequadament implicaria franquejar l'extens procés de les reglamentacions. Això redueix l'interès dels metges d'avaluar els tractaments de manera imparcial i, per contra, afavoreix el seguir recepció de tractaments sense comprometre's a estudiar les incerteses existents al voltant d'aquests (vegeu el capítol 5).

El sistema de regulació per a la recerca, en la seva preocupació pel risc i per protegir els possibles participants de la investigació, s'ha tornat sobreprotector i passa per alt el fet que els pacients i la població participen cada vegada més com a socis en el procés d'investigació (vegeu el capítol 11).

No obstant això, hi ha una tendència encoratjadora. Les autoritats encarregades de regular la investigació comencen a reconèixer que assumir "un patró únic per a tot" al revisar l'ètica dels estudis pot ser innecessàriament costós.<sup>1</sup> Al Regne Unit, per exemple, s'estan avaluant



## ÈTICA TENDENCIOSA

«Si un metge prova un tractament nou amb la idea d'estudiar-lo acuradament, avaluar els resultats i publicar-los, està fent investigació. Es considera que els "subjectes" (sic) de tal investigació requereixen una protecció especial. El protocol ha de ser revisat per un Comitè d'Ètica de la Investigació Clínica (CEIC). El formulari de consentiment informat se sotmet a una anàlisi detinguda, i és possible que es prohibeixi l'estudi. D'altra banda, un metge pot posar a prova aquest tractament nou sense intenció d'estudiar-lo, només perquè creu que servirà als seus pacients. En aquest cas, posar a prova el nou tractament no és fer recerca, per tant el seu ús no requereix aprovació d'un CEIC i el consentiment es pot obtenir assumint només el risc d'una demanda judicial per negligència mèdica. Semblaria que els pacients de la segona situació (que no participen en un estudi) corren un risc molt més gran que els pacients de la primera (els qui participen en un estudi clínic formal). A més, el metge de la primera situació sembla més admirable des d'un punt de vista ètic. Aquest metge està avaluant el tractament, mentre que el col·lega de la segona situació empra el tractament basant-se en les seves impressions subjectives. No obstant això, atès que els codis d'ètica que intenten protegir els pacients tenen com a objectiu produir coneixements que puguin generalitzar-se, regulen l'investigador responsable i no l'aventurer irresponsable.»

Lantos J. Ethical issues – how can we distinguish clinical research from innovative therapy? *American Journal of Pediatric Hematology/Oncology* 1994;16:72-75.

procediments per a una "revisió proporcionada" amb l'objecte de determinar si es pot emprar sense risc un procés simplificat i més ràpid per als estudis de recerca que no plantegen dilemes ètics importants.

## INFORMACIÓ I CONSENTIMENT

Els requisits relatius a la recopilació d'informació i al consentiment per als estudis són una de les formes en què el sistema de regulació actua desanimant en lloc d'estimular la investigació que pretén resoldre les incerteses sobre els tractaments. És important, a més d'ètic, tenir en compte els interessos de tots els que actualment reben un tractament, no només dels pocs que participen en assajos comparatius.<sup>2</sup> Per tant,

l'estàndard per al consentiment informat del tractament ha de ser el mateix si a la persona se li està oferint un tractament dins o fora del context de les avaluacions formals dels tractaments. Per arribar a una decisió que concordi amb els seus valors i preferències, els pacients han de tenir tota la informació que desitgin i en el moment que la desitgin.

Quan s'ofereix o es prescriu un tractament en la pràctica quotidiana, està acceptat que les persones puguin tenir preferències i condicionants particulars diferents, que poden canviar amb el temps. També se sap que les persones poden diferir no només respecte la quantitat o el tipus d'informació que desitgen, sinó també en la seva capacitat per comprendre tota la informació en el temps amb què compten, així com en el seu grau d'ansietat i temor. S'encoratja els professionals de la salut que ajudin els pacients a prendre decisions sobre els tractaments de manera que s'adeqüin i responguin al que cada individu desitja en un determinat moment.

No obstant això, el procés d'informació als possibles participants en un estudi és supervisat pels organismes de regulació que sovint insisteixen en que, quan es convidi a les persones a participar en els estudis, se'ls proporcioni la major quantitat possible d'informació pertinent. Això pot molestar innecessàriament, frustrar o espantar aquells que prefereixen "deixar-ho tot en mans del metge" o bé pot generar preocupacions banals.<sup>3</sup>

L'assaig clínic de la cafeïna en els prematurs, explicat al capítol 5, ofereix un exemple il·lustratiu de com es pot ser perjudicial a l'insistir que es proporcioni la informació més completa possible als possibles participants en els estudis de recerca. L'estudi de la cafeïna va reclutar

## REPLANTEJAMENT DEL CONSENTIMENT INFORMAT

«Alguns han arribat a la conclusió que el consentiment informat no és essencial per a la bona pràctica biomèdica, i... els intents per fer que això sigui així no són necessaris ni factibles. Desitgem que el monstre imparable dels requisits de consentiment informat que s'ha construït al llarg dels últims cinquanta anys sigui reformat i reduït en un període molt més breu.»

Manson NC, O'Neill O. *Rethinking informed consent in bioethics*. Cambridge: Cambridge University Press, 2007, pàg. 200.

més de 2.000 nadons prematurs a tot el món, però va durar un any més del previst perquè el reclutament per a l'assaig va ser lent. Al Regne Unit, el reclutament va ser especialment lent, i diversos centres es van retirar de l'assaig a causa dels retards relacionats amb la regulació en el procés d'aprovació. A més, el comitè d'ètica de la investigació va insistir que es digués als pares que la cafeïna podria causar convulsions als nadons, quan aquesta complicació només s'havia observat després d'una sobredosi deu vegades més gran que la dosi normal. D'aquesta manera s'estava presentant als pares informació clarament atemoritzant que probablement no necessitaven i que no s'hauria proporcionat si la cafeïna s'hagués emprat com a part del tractament habitual.

És escassa l'evidència científica que avaluï que els procediments més usuals de regulació de la recerca són més beneficiosos que no pas perjudicials.<sup>4</sup> En realitat, l'evidència científica existent és molt inquietant. Per exemple, en els estudis que avaluen els efectes dels tractaments que s'han d'administrar sense demores, el requisit que es compleixi amb el "ritual" del consentiment informat pot portar a morts evitables, així com a subestimar els efectes dels tractaments.<sup>5</sup>

### **APLICACIÓ DEL SENTIT COMÚ PER AL CONSENTIMENT INFORMAT EN LA BONA PRÀCTICA MÈDICA**

«El que falta en el debat que afecta el consentiment informat és la veritable naturalesa de la comprensió dels pacients, quina informació volen conèixer i com tractar amb aquells que desitgen saber només el mínim. És poc el que s'ha fet per avaluar el grau de comprensió de la informació proporcionada als pacients. Moltes vegades, és difícil per als metges tenir certesa sobre la mesura en què els pacients o els seus familiars han comprès correctament la informació que se'ls ha proporcionat. Els elements que afecten aquella comprensió inclouen el qui facilita la informació, com s'explica aquesta i el moment o l'entorn requerit per assimilar-la. Un enfocament paternalista és inacceptable en la pràctica mèdica; un enfocament amb sentit comú, en el qual s'expliquin les coses clarament, s'adapti la informació al que aparentment desitja el pacient i es constati que el pacient la comprèn, és el que es necessita per a la bona pràctica mèdica.»

Gill R. How to seek consent and gain understanding. *BMJ* 2010;341:c4000.

L'obtenció del consentiment és una intervenció sanitària que pot ser més perjudicial que beneficiosa. A l'igual que altres intervencions ben intencionades, els seus efectes s'han d'avaluar rigorosament. Les conseqüències mortals que hem descrit es podrien haver descobert dècades enrere si els comitès d'ètica de la investigació haguessin acceptat la responsabilitat d'aportar evidència científica sòlida que demostrés que les seves "prescripcions" eren probablement més beneficioses que perjudicials.

Un mètode flexible per proporcionar la informació destinada als possibles participants d'un estudi, que reconegui que la confiança entre el metge i el pacient és la pedra angular de qualsevol consulta satisfactòria, és millor que un mètode rígid estandarditzat. No obstant això, atesa la forma en què els sistemes de regulació intervenen en la investigació, actualment els metges no són lliures de triar com explicar als seus pacients els estudis de recerca. D'altra banda, moltes vegades els resulta difícil parlar sobre les incerteses inherents a la investigació. Com s'ha esmentat al capítol 5, per exemple, els metges que recluten pacients per als assajos clínics solen sentir-se incòmodes quan han de dir: "no sé quin tractament és millor", i són molts els pacients que no volen escol-

### **SUBTILESA ACADÈMICA O OPCió SENSATA?**

«Fa dotze anys vaig creuar la línia entre metge i pacient quan, als 33 anys d'edat, vaig saber que tenia càncer de mama. En aquell moment, estava fent un doctorat sobre els problemes de l'ús dels assajos comparatius aleatoritzats per avaluar l'eficàcia dels tractaments en la meua pròpia disciplina (ortodòncia). Durant la meua investigació, em vaig adonar dels beneficis de participar en assajos clínics i, irònicament, de les incerteses sobre el tractament de les dones més joves amb càncer de mama incipient. Llavors, en el moment del meu diagnòstic, li vaig preguntar al meu metge si existia algun assaig aleatoritzat comparatiu en el qual pogués participar. La seva resposta em va impactar. Em va dir que jo no havia de deixar que les subtiletes acadèmiques interferissin en el millor tractament per a mi. Però, quin era el millor tractament? Certament jo no ho sabia i alhora vaig adonar-me que era incert quin era el tractament òptim per al càncer de mama incipient en les dones menors de 50 anys. Què se suposava que havia de fer?.»

Harrison J. Testing times for clinical research. *Lancet* 2006;368:909-10.

tar això. Per tant, metges i pacients necessiten una millor apreciació de les incerteses i una millor comprensió de per què és necessària la recerca (vegeu el capítol 11).

## EL QUE NO FAN ELS SISTEMES DE REGULACIÓ

Tot i que els sistemes de regulació de la recerca imposen requisits rigorosos als investigadors abans que comencin els estudis, hi ha moltes coses que clarament no fan o que no fan bé. Molts sistemes no fan el que és suficient per assegurar que els estudis proposats siguin veritablement necessaris; per exemple, no exigeixen que els investigadors demostrin que han realitzat una revisió exhaustiva de l'evidència científica existent abans d'emprendre estudis nous (vegeu el capítol 8 per consultar per què les revisions sistemàtiques són tan importants).

Encara més, la major part de les activitats de regulació de la recerca es concentren a l'etapa inicial, amb l'èmfasi posat en el control del reclutament dels participants en els estudis. Però, sorprenentment, es dedica poc esforç a supervisar els estudis una vegada ja estan en execució i a garantir que els investigadors publiquin els informes amb celeritat en acabar el seu treball (o encara que sigui en algun moment més tard) i que descriguin com les seves troballes han reduït la incertesa.

Les persones a les quals es convidi a participar en assajos sobre els efectes dels tractaments haurien d'estar segures que els estudis valen la pena i que les seves contribucions seran útils. Els sistemes de regulació han de generar més garanties per tranquil·litzar-los en ambdós aspectes i eliminar els obstacles innecessaris als bons estudis dirigits a respondre

### EL QUE HA DE FER LA REGULACIÓ DE LA RECERCA

«Si els estudiosos de l'ètica i altres volen criticar alguna cosa dels assajos clínics, haurien de centrar la seva atenció en el treball científicament inadequat, en els que reinventen la roda i, sobretot, en les exclusions injustificables i l'ús absurd i irracional dels recursos. L'error principal del debat actual és que no té present per què serveixen els assajos: per assegurar que els tractaments que emprem siguin innocus i més eficaços que les altres opcions. En l'ètica no hi ha dreceses, com tampoc n'hi ha en els assajos.»

Ashcroft R. Giving medicine a fair trial. *BMJ* 2000;320:1686.

les preguntes d'investigació que interessin als pacients. Hi ha una conscienciació cada vegada més gran sobre el fet que els estudis terapèutics són cosa de tots. En la mesura que els pacients i la població aprofitin les oportunitats que s'ofereixen actualment per participar en la planificació i la realització d'estudis (vegeu el capítol 11), tindran més probabilitats d'expressar els seus punts de vista per assegurar que se superen els obstacles de les regulacions.

### PUNTS CLAU

- La regulació de la investigació és innecessàriament complexa.
- Els sistemes actuals de regulació de la recerca descoratgen la participació en els estudis imparcials dels tractaments que millorarien l'atenció sanitària.
- Malgrat els nombrosos requisits que s'imposen als investigadors, els sistemes de regulació fan poc per aconseguir que els estudis proposats siguin realment necessaris.
- La regulació de la recerca s'ocupa poc de la supervisió i el seguiment dels estudis aprovats.

## 10 Recerca: bona, dolenta i innecessària

---

En els capítols anteriors s'ha fet èmfasi en les raons per les quals les avaluacions dels tractaments s'han de dissenyar adequadament i han de plantejar les preguntes que tenen importància per als pacients i la població en general. Quan aquelles avaluacions compleixen aquests criteris, tots els implicats es poden sentir satisfets i orgullosos dels resultats encara que no es materialitzin els beneficis esperats, ja que s'hauran obtingut coneixements importants i s'haurà reduït la incertesa.

Si bé gran part de la recerca en salut és bona —i millora substancialment en la mesura que es compleixen els requisits de disseny i publicació—,<sup>1</sup> per diferents raons encara es duen a terme i publiquen estudis innecessaris i de mala qualitat. Pel que fa a la demanda perpètua que “es necessiten més estudis”, una millor estratègia seria fer-ne menys però centrant la recerca en les necessitats dels pacients, de manera que s'assolís l'objectiu que es realitzessin per raons correctes. En aquest capítol s'exploren aquestes qüestions.

### BONA RECERCA

#### Accident cerebrovascular

Els accidents cerebrovasculars o apoplexies es troben entre les principals causes de mort i discapacitat a llarg termini. La taxa de mortalitat oscil·la entre un i dos de cada sis durant el primer accident cerebrovascular i s'eleva a quatre de cada sis per als episodis subsegüents. Una de les causes subjacents dels accidents cerebrovasculars és l'estrenyiment (estenosi) de l'artèria que porta sang al cervell, l'artèria caròtida. El material gras que recobreix l'interior d'aquesta artèria de vegades es desprèn, obstrueix artèries de menor calibre en el cervell i produeix un accident cerebrovascular. Als anys cinquanta, els cirurgians van començar a realitzar una intervenció quirúrgica per extirpar els dipòsits grassos,

coneguda com a endoarteriectomia carotídia. L'objectiu de l'operació era reduir el risc de patir un accident cerebrovascular. No obstant això, igual que qualsevol operació, el procediment quirúrgic en si comporta el risc de complicacions.

Tot i que l'endoarteriectomia carotídia va esdevenir cada vegada més popular, no va ser fins als anys vuitanta que es van dur a terme assajos aleatoritzats per avaluar els riscos i beneficis de l'operació. Els coneixements obtinguts serien de vital importància per a pacients i metges. Es van realitzar dos assajos dissenyats adequadament, un a Europa i un altre a Amèrica del Nord, en pacients que ja tenien símptomes d'estrenyiment de l'artèria caròtida (accidents cerebrovasculars lleus o símptomes passatgers similars als de l'apoplexia), per comparar entre l'operació i el millor tractament no quirúrgic. Diversos milers de pacients van participar en aquests estudis a llarg termini. Els resultats, publicats als anys noranta, van demostrar que la intervenció quirúrgica pot reduir el risc de patir un accident cerebrovascular o morir, però que els beneficis depenen del grau d'estrenyiment o estenosi de l'artèria. El resultat final va ser que els pacients amb un menor grau d'estrenyiment resultaven perjudicats per l'operació, la qual per si mateixa pot provocar un accident cerebrovascular. Aquests importants descobriments van tenir repercussions directes en la pràctica clínica.<sup>2-3</sup>

### **Preeclàmpsia en l'embaràs**

Un altre exemple excel·lent de bona recerca té a veure amb les embarassades. A tot el món, prop de 600.000 dones moren cada any per complicacions relacionades amb l'embaràs.

La majoria d'aquestes defuncions ocorren en els països en desenvolupament, i moltes es deuen a l'eclàmpsia, un quadre d'atacs epilèptics (convulsions) que es presenta durant l'embaràs. L'eclàmpsia és una malaltia molt greu que pot causar la mort tant a la mare com al nadó. A la preeclàmpsia o toxèmia de l'embaràs, que és un trastorn predisposant, les dones tenen pressió arterial alta i proteïnes a l'orina.

El 1995, un estudi va indicar que les injeccions de sulfat de magnesi, un medicament senzill i de baix cost, podien prevenir les convulsions recurrents en les dones amb eclàmpsia. En el mateix estudi també es va observar que el sulfat de magnesi era més eficaç per aturar les convulsions que altres anticonvulsius, inclòs un fàrmac molt més costós. Per això, els investigadors van decidir que era important esbrinar si el sulfat de magnesi podia prevenir les convulsions en les dones amb preeclàmpsia.



## LA MEVA EXPERIÈNCIA AMB L'ESTUDI MAGPIE

«Va ser realment un plaer participar en un assaig tan important. Vaig començar a inflar-me a les 32 setmanes [d'embaràs] i la inflor va anar empitjorant fins que finalment em van diagnosticar preeclàmpsia i em van hospitalitzar a les 38 setmanes. El meu nadó va néixer per cesària i, afortunadament, els dos ens vam recuperar del tot. La preeclàmpsia és una malaltia alarmant, i de veritat espero que els resultats de l'assaig beneficiïn moltes dones com jo.» Clair Giles, participant de l'estudi Magpie.

MRC News Release. *Magnesium sulphate halves risk of eclampsia and can save lives of pregnant women*. Londres: MRC, 31 de maig de 2002.

L'assaig anomenat Magpie, dissenyat per respondre aquesta pregunta, va ser tot un èxit i hi van participar més de 10.000 embarassades amb preeclàmpsia en 33 països de tot el món. A més de l'atenció mèdica normal, la meitat de les dones van rebre una injecció de sulfat de magnesi i l'altra meitat, una injecció de placebo (una substància inactiva que sembla un medicament). L'estudi Magpie va oferir resultats clars i convincents. Va demostrar que el sulfat de magnesi reduïa més de la meitat la probabilitat de patir convulsions. Per últim, tot i que el tractament aparentment no disminuïa el risc de mort del nadó, es va demostrar que podia reduir el risc de mort de la mare. A més, exceptuant alguns efectes secundaris lleus, el sulfat de magnesi va mostrar-se innocu per a la mare i el fill.<sup>4-5</sup>

## Infecció pel VIH en nens

Els resultats de la bona recerca també estan generant una diferència real en els nens infectats pel virus de la immunodeficiència humana (VIH), el qual causa la sida. A finals del 2009, les estimacions de l'ONUSIDA (Programa Conjunt de les Nacions Unides sobre el VIH/sida) indiquen que aproximadament 2,5 milions de nens vivien amb el VIH a tot el món, dels quals 2,3 milions pertanyien a l'Àfrica subsahariana. Cada hora, al voltant de 30 nens morien a causa de la sida.<sup>6</sup> Les infeccions bacterianes com la pneumònia que s'associen als trastorns del sistema immunitari dels nens són una causa freqüent de mort. El cotrimoxazole és un antibiòtic econòmic i fàcil d'aconseguir que s'ha emprat durant molts anys per tractar nens i adults amb infeccions pulmonars no rela-

cionades amb la sida. Els estudis en adults VIH-positius han revelat, a més, que el medicament redueix altres complicacions de les infeccions bacterianes.<sup>7</sup>

Quan l'evidència científica preliminar va indicar que es podrien reduir les infeccions en els nens infectats pel VIH, alguns investigadors britànics es van reunir amb altres col·legues a Zàmbia per avaluar, en un estudi ampli, els efectes del cotrimoxazole com a possible medicament preventiu. A l'assaig, que va començar el 2001 i va durar prop de dos anys, es va comparar l'antibiòtic amb un placebo en més de 500 nens. Els resultats van ser clarificadors abans del que estava previst, quan es va observar que el fàrmac va disminuir en un 43% les defuncions relacionades amb la sida (74 defuncions en el grup amb cotrimoxazole en comparació amb 112 en el grup amb placebo) i també va reduir la necessitat d'hospitalitzacions. En aquest punt, el comitè independent que supervisava els resultats va recomanar suspendre l'assaig.

Un efecte directe immediat va ser l'administració de cotrimoxazole a tots els nens de l'assaig en el marc d'una iniciativa del govern de Zàmbia. Una altra conseqüència de major abast va ser que l'Organització Mundial de la Salut i l'UNICEF van modificar al cap de poc temps les seves recomanacions sobre medicaments per als nens infectats pel VIH.<sup>8-9</sup>

Aquestes organitzacions encara recomanen per a aquests nens l'ús de cotrimoxazole com a tractament segur, de baix cost i que pot salvar vides.<sup>10</sup>

## **MALA RECERCA**

### **Trastorns psiquiàtrics**

Lamentablement, la recerca no sempre es fa correctament ni és pertinent. Això es pot il·lustrar amb el cas d'una malaltia angoixant anomenada discinèsia tardana. Es tracta d'un greu efecte secundari de l'ús a llarg termini de certs medicaments anomenats neuroleptics (antipsicòtics), que s'empren per als trastorns psiquiàtrics, especialment l'esquizofrènia. Les manifestacions més notables de la discinèsia tardana són moviments repetitius i involuntaris de la boca i la cara: el pacient fa ganyotes, fa petar els llavis, treu la llengua i infla les galtes. De vegades, això s'acompanya de moviments espasmòdics de les mans i els peus. Un de cada cinc pacients que prenen un neuroleptic durant més de tres mesos presenta aquests efectes secundaris.

Als anys noranta, un grup d'investigadors va decidir revisar, de ma-

nera sistemàtica, quins tractaments s'havien emprat per a la discinèsia tardana durant els últims 30 anys. En escriure el seu article el 1996, es van sorprendre de trobar prop de 500 assaigs aleatoritzats en els quals s'avaluaven 90 tractaments farmacològics diferents. No obstant això, cap d'aquests assajos havia produït dades útils. Alguns havien inclòs molt pocs pacients com per obtenir resultats fiables; en altres, els tractaments s'havien administrat durant períodes de temps tan breus que en la pràctica van ser en va.<sup>11</sup>

Més endavant, el mateix grup de recerca va publicar una revisió exhaustiva del contingut i la qualitat dels assajos aleatoritzats pertinents del tractament de l'esquizofrènia en general. Van revisar 2.000 assajos i els seus descobriments van ser molt decebedors. Amb el transcurs dels anys, els medicaments sens dubte han millorat en alguns aspectes les perspectives per a les persones amb esquizofrènia. Per exemple, la majoria dels pacients ara poden viure a casa o en comunitat. No obstant això, als anys noranta (i fins i tot a l'actualitat) la major part dels medicaments encara s'avaluaven en pacients hospitalitzats, per la qual cosa la seva validesa per al tractament ambulatori és incerta. A més, la manca d'uniformitat amb la qual es van avaluar els resultats dels tractaments va ser sorprenent. Els investigadors van descobrir que en els assajos es van estudiar més de 600 tractaments, principalment farmacològics però també intervencions psicoterapèutiques; no obstant això, es van aplicar més de 640 escales diferents per avaluar els resultats i 369 d'aquestes es van emprar una sola vegada. Per tot l'anterior, era molt difícil fer comparacions entre els resultats dels diferents assajos i a la pràctica ni els metges ni els pacients no podien interpretar els resultats. Entre els diversos problemes addicionals, els investigadors van trobar nombrosos estudis que van incloure molt pocs participants o van ser de massa curta durada com per presentar resultats útils. A més, els nous tractaments farmacològics en general es comparaven amb dosis inadequadament altes d'un fàrmac que era conegut pels seus efectes secundaris, tot i que existien tractaments de millor tolerabilitat, la qual cosa constituïa un estudi òbviament tendiciós. Els autors d'aquesta revisió van concloure que mig segle d'estudis de qualitat, durada i utilitat clínica limitades deixava un ampli marge per a assajos ben planificats, realitzats de manera adequada i publicats correctament.<sup>12</sup>

### **Analgèsia epidural per a dones durant el treball de part**

La importància d'avaluar els resultats que són rellevants per als pacients s'il·lustra clarament, d'una manera molt negativa, mitjançant els pri-

mers assajos d'analgèsia epidural administrada a les dones per alleujar el dolor durant el treball de part.

Als anys noranta, uns investigadors van revisar els assajos que comparaven l'analgèsia epidural amb altres tipus d'analgèsia. Van calcular que, tot i que en els 20 anys anteriors se'ls havia ofert un bloqueig epidural a milions de dones, es va observar que menys de 600 havien participat en comparacions raonablement imparcials amb altres formes d'analgèsia. Van trobar nou assajos comparatius que podien analitzar-se de manera fiable. Les comparacions es van basar en general en els nivells d'hormones i altres substàncies que es creu que reflecteixen l'estrès durant el treball de part. Els resultats per al nadó també van ser objecte de certa atenció. No obstant això, únicament en dos dels assajos es va comparar el dolor referit per les pròpies dones. Dit d'una altra manera, els investigadors que van dirigir els assajos havien passat per alt en gran mesura un resultat que, sens dubte, era d'absoluta importància: l'eficàcia per alleujar el dolor de les dones.<sup>13</sup>

## RECERCA INNECESSÀRIA

### Dificultat respiratòria en prematurs

Alguns estudis no són ni bons ni dolents: simplement són innecessaris. Un exemple d'un estudi d'aquest tipus té a veure amb els nadons prematurs. Quan aquests neixen abans d'hora, és possible que els seus pulmons no s'hagin desenvolupat completament i hi ha el risc de complicacions potencialment mortals, com la síndrome de dificultat o destret respiratori. Cap a principis dels anys vuitanta, hi havia proves contundents que l'administració d'un medicament amb corticosteroides a les embarassades en risc de part prematur reduïa la freqüència de la síndrome de dificultat respiratòria i mort en els nounats. No obstant això, durant la següent dècada, es van seguir fent assajos en els quals es comparaven els corticosteroides amb un placebo o amb l'absència de tractament. Si els resultats dels estudis originals s'haguessin examinat sistemàticament i combinat mitjançant la tècnica de la metanàlisi (vegeu els capítols 7 i 8), és poc probable que s'haguessin iniciat molts dels assajos posteriors; l'evidència científica acumulada hauria demostrat que no eren necessaris. Per tant, aquests estudis innecessaris li van negar un tractament eficaç a la meitat dels seus participants.

### Accident cerebrovascular

Un altre exemple de recerca innecessària, un cop més a causa del fet

que no s'havien recopilat i analitzat els resultats dels estudis anteriors, té a veure amb el tractament dels accidents cerebrovasculars amb un fàrmac anomenat nimodipina (pertanyent al grup de fàrmacs denominats antagonistes del calci). Si fos possible limitar el grau de dany cerebral en els pacients que pateixen un accident cerebrovascular, les seves probabilitats de desenvolupar una discapacitat es reduirien. A partir dels anys vuitanta, després d'obtenir resultats encoratjadors en alguns experiments amb animals, l'ús de la nimodipina per a aquesta finalitat es va avaluar en pacients que havien patit accidents cerebrovasculars. Si bé un assaig clínic realitzat en pacients amb accidents cerebrovasculars, publicat el 1988, suggeria un efecte beneficiós, els resultats d'alguns assajos clínics addicionals de la nimodipina i altres antagonistes del calci eren discordants. Quan el 1999 es va revisar sistemàticament l'evidència científica acumulada d'assajos clínics que havien estudiat gairebé 8.000 pacients, no es va trobar cap efecte beneficiós dels fàrmacs (vegeu el capítol 8).<sup>14</sup> Com va poder ocórrer això, si pel que sembla l'ús de la nimodipina s'havia basat en dades científiques sòlides?

En base als resultats dels estudis realitzats en pacients, per primera vegada es van examinar correctament les troballes obtingudes en els experiments amb animals. Només quan es van realitzar revisions sistemàtiques dels estudis amb animals va quedar clar que el disseny dels experiments animals generalment era deficient i els resultats estaven plens de biaixos i, per tant, eren poc fiables. En altres paraules, des de l'inici no hi havia hagut una justificació convincent per dur a terme els assajos en pacients amb accident cerebrovascular.<sup>15</sup>

### **Aprotinina: efecte en l'hemorràgia durant i després d'una intervenció quirúrgica**

Tant els organismes finançadors de la recerca, com les institucions acadèmiques, els investigadors, els comitès ètica de la investigació i les revistes científiques són tots còmplices de la recerca innecessària (vegeu el capítol 9). Tal com hem explicat al capítol 8 i com indiquen els dos primers exemples de recerca innecessària, no s'han de dissenyar ni dur a terme nous estudis sense abans avaluar sistemàticament els coneixements obtinguts en els estudis previs.

Una anàlisi amb resultats impactants que fou publicada el 2005 es va centrar en els assajos comparatius d'un fàrmac anomenat aprotinina, utilitzat per reduir l'hemorràgia durant i després d'una intervenció quirúrgica. L'aprotinina funciona. L'aspecte impactant és que, molt després d'haver-se acumulat proves contundents que indicaven que el fàrmac

redueix considerablement l'ús de transfusions sanguínies, es van seguir realitzant assajos comparatius.<sup>16</sup> En el moment de l'anàlisi, s'havien publicat articles sobre 64 assajos. Entre 1987 i 2002, la proporció d'articles antics prou rellevants que eren citats en els articles dels assajos sobre l'aprotinina va baixar del 33% a tot just un 10% entre els articles més recents. Només 7 de 44 articles posteriors van fer referència a l'assaig més gran (que va ser 28 vegades més gran que la grandària mitjana dels assajos) i cap dels articles va fer referència a les revisions sistemàtiques d'aquests assajos publicades el 1994 i el 1997.

Tal com destaquen els autors d'aquelles anàlisis, se suposa que la ciència ha de ser acumulativa però molts científics no acumulen l'evidència d'una manera científica. La majoria dels estudis nous no estan dissenyats tenint en compte les revisions sistemàtiques de l'evidència científica i la nova evidència gairebé no es fa servir per actualitzar les revisions prèvies (vegeu el capítol 8).

## PRIORITATS DISTORSIONADES DE LA RECERCA

Per a la majoria de les organitzacions que donen suport a la recerca biomèdica i la majoria dels investigadors que la duen a terme, el seu objectiu declarat és molt clar: aportar informació per millorar la salut de les persones. Però, quants dels milions de treballs de recerca biomèdica que es publiquen cada any realment suposen una contribució útil a aquesta noble causa?

### Preguntes que són importants per als pacients

Uns investigadors de Bristol van decidir plantejar una pregunta fonamental: «En quina mesura les preguntes que són importants per als pacients amb artrosi de genoll i per als metges que els atenen es reflecteixen en els estudis sobre aquesta afectació?»<sup>17</sup> Van començar per organitzar quatre grups de discussió: de pacients, reumatòlegs, fisioterapeutes i metges generals, respectivament. Aquests grups van ser unànimes a afirmar que no volien més assajos, patrocinats per alguna companyia farmacèutica, per comparar un altre medicament antiinflamatori no esteroïdal (el grup de medicaments que inclou, per exemple, l'ibuprofèn) amb un placebo. En lloc d'assajos de medicaments, els pacients desitjaven una anàlisi rigorosa de la fisioteràpia i la cirurgia, així com una avaluació de les estratègies educatives i d'adaptació que poguessin ajudar-los a controlar més eficaçment aquesta malaltia crònica, discapacitant i sovint dolorosa. Per descomptat, aquestes formes

de tractament i control ofereixen un marge molt menor per a l'explotació comercial que els medicaments, per la qual cosa moltes vegades no se'ls presta atenció.

Si s'avaluessin d'aquesta manera, quants altres camps de la investigació terapèutica revelarien una discrepància semblant entre les preguntes sobre els efectes dels tractaments que importen als pacients i als metges i les que estan plantejant els investigadors? Lamentablement, la discrepància sembla ser la regla i no l'excepció.<sup>18-21</sup>

Els canvis intranscendents en la formulació dels medicaments poques vegades produeixen efectes suficientment nous i més útils; no obstant això, aquests tipus d'estudis predominen en la recerca relacionada amb els tractaments no només per l'artrosi sinó també per a altres malalties cròniques. Quin malbaratament de recursos!

### **Qui decideix què s'estudiarà?**

És evident que aquesta situació és insatisfactòria. Com s'ha arribat a això? Una raó és que els temes que estudien els investigadors estan distorsionats per factors externs.<sup>22</sup> La indústria farmacèutica, per exemple, porta a terme estudis per la seva necessitat bàsica: complir amb la responsabilitat primordial envers els accionistes d'obtenir guanys. La responsabilitat envers els pacients i els metges va en segon lloc. Les decisions en els negocis es prenen en funció dels grans mercats, com ho són les dones que es pregunten si han de sotmetre's a la teràpia hormonal substitutiva, o les persones que se senten deprimides, ansioses o infelices, o aquelles que pateixen dolor. No obstant això, en les últimes dècades aquest enfocament amb orientació comercial poques vegades ha portat a descobrir tractaments nous i importants, ni tan sols per a trastorns que tenen un ampli mercat. Més aviat, la indústria ha desenvolupat innumerable compostos molt similars dins dels mateixos grups de medicaments, denominats "medicaments d'imitació" (en anglès, *me-too drugs*). Això recorda aquells temps en què l'únic pa a la venda en els supermercats era el pa blanc llescat, en una infinitat de variacions. No sorprèn, doncs, que la indústria farmacèutica gastí més en màrqueting que en investigació.

Com convenç la indústria els metges perquè prescriuïn aquests productes nous en lloc de les opcions més econòmiques ja existents? Una estratègia comuna és encarregar nombrosos projectes de recerca petits, que indiquen que els medicaments nous són millors que no administrar res en absolut, alhora que no es realitza cap estudi per determinar si els medicaments nous són millors que els ja existents. Per

## REPERCUSSIONS DELS MEDICAMENTS D'IMITACIÓ A CANADÀ

«A la Columbia Britànica, la major part (80%) de l'augment en la despesa en medicaments entre 1996 i 2003 es va deure a l'ús de nous medicaments patentats que no oferien millores apreciables respecte les opcions menys costoses que ja existien abans de 1990. El cost creixent d'emprar aquests medicaments d'imitació, amb preus molt superiors que els dels seus competidors d'utilitat comprovada en el temps, mereix una anàlisi detinguda. Les estratègies com les desplegades a Nova Zelanda per fixar els preus dels medicaments permetrien estalviar recursos que es podrien canalitzar cap a altres necessitats de l'atenció sanitària. Per exemple, a la Columbia Britànica s'haurien estalviat 350 milions de dòlars (el 26% de la despesa total en medicaments de venda amb recepta) si la meitat dels medicaments d'imitació consumits el 2003 haguessin tingut un preu que competís amb el de les alternatives més antigues. Aquest estalvi podria pagar els sous de més de mil metges nous.

Ja que la llista dels 20 medicaments de major venda en el món inclou versions recent patentades de fàrmacs pertanyents a categories establertes fa molt temps... els medicaments d'imitació probablement acaparen les tendències de la despesa en la majoria dels països desenvolupats.»

Morgan SG, Bassett KL, Wright JM, et al. 'Breakthrough' drugs and growth in expenditure on prescription drugs in Canada. *BMJ* 2005;331:815-6.

desgràcia, a la indústria no li resulta difícil trobar metges disposats a embarcar als seus pacients en aquesta empresa infructuosa.

Els mateixos metges sovint acaben prescrivint els productes estudiats d'aquesta manera.<sup>23</sup> A més, les autoritats que concedeixen les llicències de comercialització dels medicaments solen empitjorar el problema, a l'insistir que els medicaments nous s'han de comparar amb placebos, en lloc de comparar-los amb tractaments eficaços ja existents.

Una altra estratègia és l'"escriptura fantasma" o escriptura per encàrrec. Consisteix en què un escriptor professional escriu un text que oficialment se li reconeix a una altra persona. El lector probablement coneixerà "autobiografies de famosos" que clarament s'han escrit per encàrrec. No obstant això, també en publicacions acadèmiques podem



## ELS METGES I LES COMPANYIES FARMACÈUTIQUES

«Ningú no coneix la quantitat total pagada per les companyies farmacèutiques als metges, però calculo, a partir dels informes anuals de les nou companyies farmacèutiques nord-americanes principals, que arriba a un total de deu milions de dòlars a l'any. Per aquests mitjans, la indústria farmacèutica ha aconseguit un gran control de la manera en què els metges avaluen i empen els seus productes. Les seves extenses vinculacions amb els metges, especialment amb catedràtics de prestigioses universitats de medicina, afecten els resultats de la recerca, l'exercici de la medicina i fins i tot la definició del que constitueix una malaltia.»

Angell M. *Drug companies & doctors: a story of corruption*.  
New York Review of Books, 15 de gener de 2009.

trobar material escrit per escriptors fantasmes, la qual cosa pot comportar conseqüències inquietants. En alguns casos, la indústria farmacèutica contracta empreses de comunicació per tal que preparin articles que, com cal esperar, destaquin els aspectes positius del producte en qüestió. Quan l'article està llest, es contracta un acadèmic per tal que figuri com el seu autor. Després es presenta l'article per a la seva publicació. La indústria també recorre als suplementes de revistes científiques, és a dir, aquelles publicacions editades per separat que, si bé porten el nom de la revista científica principal, generalment estan patrocinades per la indústria i la seva revisió científica externa tendeix a no ser tan rigorosa com la de la revista principal.<sup>24</sup> Els missatges de comercialització creats i promocionats de maneres similars a les descrites han portat al fet que s'exagerin els beneficis dels productes i que els seus danys es minimitzin (vegeu també el capítol 8).

Les companyies farmacèutiques també publiquen anuncis publicitaris en revistes mèdiques per promocionar els seus productes. Normalment, aquests anuncis inclouen referències a fonts d'evidència científica per recolzar el que es reivindica. A primera vista, poden ser convincents, però s'observa un panorama diferent quan l'evidència científica s'examina de manera independent. Tot i que les dades provinguin d'assajos aleatoritzats —que els lectors dels anuncis fàcilment podrien considerar una avaluació fiable—, no tot és tan clar com sembla. Quan uns investigadors van analitzar els anuncis publicitaris en revistes mèdiques destacades per esbrinar si l'evidència científica d'assajos aleatoritzats era

## EL CAÇADOR CAÇAT?

En un article sorneguer per a un número nadalenc del *British Medical Journal*, dos investigadors van crear una empresa fictícia anomenada “La Qualsevol, SA” (HARLOT plc, en anglès), que ofería tota una gamma de serveis als qui patrocinen assajos. Una breu cita:

«Podem garantir resultats positius als fabricants de medicaments i dispositius de dubtosa fiabilitat que vulguin ampliar la seva participació en el mercat; a les associacions de professionals de la salut interessades en augmentar la demanda dels seus serveis diagnòstics i terapèutics innecessaris, i als departaments de salut locals i nacionals que desitgin instituir polítiques sanitàries irracionals i autocomplaents. [...] Pel que fa als medicaments d’imitació, [des del nostre equip de Protocols Limita’L (E-Zee-Me-Too Protocol Team, en anglès)] podem garantir que els seus assajos seran positius.»

Per a la seva sorpresa, els autors van rebre algunes consultes, clarament serioses, sobre els magnífics serveis de “La Qualsevol, SA”.

Sackett DL, Oxman AD. HARLOT plc: an amalgamation of the world’s two oldest professions. *BMJ* 2003;327:1442-5.

convinent, van trobar que només el 17% dels assajos esmentats eren de bona qualitat, recolzaven el que s’afirmava sobre el medicament en qüestió i no estaven patrocinats per la mateixa companyia farmacèutica. A més, se sap que quan els estudis estan patrocinats d’aquesta manera és més probable que s’obtingui un resultat favorable per al producte fabricat per la companyia patrocinadora.<sup>25-26</sup>

Alguns comentaris en revistes mèdiques prestigioses, com *The Lancet*,<sup>27</sup> han cridat l’atenció sobre els incentius perversos existents que estimulen a alguns dels participants en la recerca clínica, i sobre les relacions de naturalesa cada vegada més dubtosa entre les universitats i la indústria. Un antic editorialista del *New England Journal of Medicine* es preguntava sense embuts: «Està a la venda la medicina acadèmica?»<sup>28</sup>

Les prioritats comercials no són les úniques influències perverses en els models de recerca biomèdica que no presten atenció als interessos dels pacients. Moltes persones dins de les universitats i les organitzacions que financen la recerca creuen que les millores en la salut molt

## TOT EL QUE ES NECESSITA ÉS TROBAR EL GEN

«S'espera que la revolució genètica curi tots els problemes coneguts per l'home. Podrem localitzar i replicar els gens que ens predisposen a construir millors habitatges, eliminar la contaminació, suportar el càncer amb major valentia, destinar fons per a serveis de guarderia d'accés universal i acordar la ubicació i el disseny d'un estadi esportiu nacional. Aviat, cada nadó naixerà en igualtat de condicions des del punt de vista genètic. Per exemple, el gen que permet que les nenes obtinguin millors qualificacions que els homes en els exàmens de l'educació secundària s'identificarà i s'eliminarà. Les possibilitats genètiques són infinites... Per tant, estem entrant en un terreny desconegut, però que ofereix certa esperança. Independentment dels dilemes morals greus que la qüestió genètica ens presenta, un dia serà possible aïllar el gen que els resolgui.»

Iannucci A. *The Audacity of Hype*. Londres: Little, Brown, 2009, pàgs. 270-71.

probablement sorgiran dels intents per desentrellar els mecanismes bàsics de la malaltia. Així doncs, realitzen investigacions en laboratoris i amb animals. Encara que no es qüestiona la necessitat de realitzar aquest tipus d'investigacions bàsiques, l'evidència científica és escassa per justificar la seva necessitat considerablement major de finançament que la recerca que inclou a pacients.<sup>29-30</sup> No obstant això, la conseqüència ha estat una allau d'estudis de laboratori que no s'han avaluat adequadament per determinar quina rellevància tenen per als pacients.

Una raó per aquesta distorsió és la promoció exagerada dels anhelats avenços clínics que podria oferir la investigació bàsica, especialment la genètica (vegeu el capítol 4), on es tracta el tema de les proves genètiques). No obstant això, tal com va observar el 2011 Sir David Weatherall, un destacat metge i investigador en genètica: «Moltes de les principals malalties mortals reflecteixen l'acció d'un gran nombre de gens amb efectes petits en combinació amb una important contribució de l'entorn físic i social. Aquest treball produeix informació valuosa sobre alguns processos patològics, però també posa èmfasi en la individualitat i la variabilitat dels mecanismes subjacents de les malalties. Clarament, l'era de la medicina personalitzada basada en els nostres caràcters genètics encara no s'albira en un futur proper.»<sup>31</sup>

En l'actualitat, més de cinquanta anys després del descobriment de

## LA RECERCA NO AJUDA ELS PACIENTS AMB PSORIASIS

«Pocs assajos van incloure una comparació entre diferents opcions o van estudiar el tractament a llarg termini. La durada dels estudis és poc convincent, per la seva brevetat, en el context d'una malaltia crònica que pot durar tota la vida. L'única cosa que pel que sembla sabem de manera fiable és que els nostres tractaments són millors que deixar el pacient sense tractament. És molt significatiu que els investigadors hagin passat completament per alt l'experiència i les opinions dels pacients, les seves preferències o la seva satisfacció.»

R. Jobling, president, Psoriasis Association

Jobling R. Therapeutic research into psoriasis: patients' perspectives, priorities and interests. A: Rawlins M, Littlejohns P, eds. *Delivering quality in the NHS 2005*. Abingdon: Radcliffe Publishing Ltd, pàgs. 53-56.

l'estructura de l'ADN, la cacofonia de les afirmacions sobre els beneficis primerencs de la “revolució genètica” en matèria d'atenció sanitària sembla estar disminuint. La realitat comença a prendre forma. Un científic, parlant sobre la possibilitat que la genètica permeti el desenvolupament de nous medicaments, va comentar: «Hem entrat en l'era del realisme... hem d'analitzar els aspectes genètics en associació amb altres factors, com l'entorn i l'ús clínic dels medicaments. Només perquè un medicament no dóna resultats en un pacient no vol dir que la variació genètica en la resposta en sigui la causa.»<sup>32</sup> I un editorial de la revista científica *Nature*, en un número que celebrava el desè aniversari de la seqüenciació del genoma humà, observava: “hi ha hagut un cert progrés, per exemple en forma de fàrmacs que actuen contra defectes genètics concrets identificats en alguns tipus de càncer, i en alguns trastorns hereditaris rars. Però la complexitat de la biologia postgenoma ha fet miques les esperances inicials de multiplicar exponencialment la quantitat de tractaments disponibles.»<sup>33</sup>

Simplement no hi ha manera d'obviar de manera responsable la necessitat de realitzar assajos ben dissenyats en pacients per posar a prova les teories terapèutiques derivades de la investigació bàsica. Massa sovint, però, tals teories no se segueixen fins al final per determinar si tenen alguna rellevància per als pacients. Més de dues dècades després que els investigadors trobessin el defecte genètic que produeix la fibrosi

quística, les persones que la pateixen encara fan una pregunta fonamental: Quan es beneficiarà la seva salut dels descobriments?

Tot i que un estudi pugui semblar rellevant per als pacients, els investigadors sovint semblen aliens a les seves inquietuds quan dissenyen els estudis. En un exercici revelador, es va demanar a diversos metges especialitzats en càncer de pulmó que es possessin al lloc dels pacients i responguessin si acceptarien participar en cada un de sis assajos sobre càncer de pulmó per als quals, com a pacients, podrien reunir els requisits. Entre el 36% i el 89% d'ells van dir que no hi participarien.<sup>34</sup>

Així mateix, en els assajos clínics sobre la psoriasi, una malaltia cutània crònica i discapacitant que afecta al voltant de 125 milions de persones a tot el món, els interessos dels pacients no s'han representat adequadament.<sup>35-36</sup> Per exemple, la Psoriasis Association, del Regne Unit, va trobar que els investigadors seguien emprant un sistema de puntuació summament desacreditat per avaluar els efectes dels diversos tractaments. Entre les seves deficiències, el sistema de puntuació es concentra en aspectes com la superfície total de pell afectada i el gruix de les lesions, mentre que als pacients, com és d'esperar, els preocupen més les lesions a la cara, als palmells de les mans, les plantes dels peus i els genitals.<sup>37</sup>

### PUNTS CLAU

- La recerca innecessària és un malbaratament de temps, esforç, diners i altres recursos; també és contrària a l'ètica i potencialment perjudicial per als pacients.
- Un estudi nou només s'ha de fer si una revisió actualitzada dels estudis anteriors indica que és necessari, i només després que aquest estudi s'hagi registrat.
- S'ha d'utilitzar l'evidència científica dels nous estudis per actualitzar la revisió anterior de l'evidència científica pertinent.
- Gran part dels estudis són de mala qualitat i es realitzen per raons qüestionables.
- Hi ha influències perverses en l'agenda científica tant per part de la indústria com dels cercles acadèmics.
- Generalment no s'aborden aquelles qüestions que importen als pacients.



## 11 Que es faci la recerca correcta és cosa de tots

---

En els capítols precedents s'ha mostrat quant de temps, diners i esforços es poden malbaratar en dur a terme mala recerca o recerca innecessària sobre els efectes dels tractaments, investigació que no respon, i mai no respondrà, les preguntes que són importants per als pacients. Esperem haver convençut ja els nostres lectors que, per comptar en el futur amb una millor recerca sobre els tractaments, serà necessària la productiva col·laboració entre els pacients, els metges, la població i els investigadors.

### COM PODEN AJUDAR ELS PACIENTS I LA POBLACIÓ A MIL·LORAR LA INVESTIGACIÓ?

El món de la medicina, que antigament era tancat, està obrint cada vegada més les seves portes per admetre idees noves i també a aquelles persones que solien considerar-s'hi alienes. Així mateix, a poc a poc el paternalisme també està retrocedint. Com a conseqüència, els pacients i la població contribueixen més i més al desenvolupament de la recerca en salut, tant pel que fa al que s'investiga com a la forma en què s'empren els estudis.<sup>1</sup> A tot el món, hi ha un suport creixent per col·laborar amb els pacients com a socis en el procés d'investigació, i actualment els professionals que volen involucrar els pacients i la població compten amb orientacions adients.<sup>2-4</sup>

Els pacients tenen una experiència directa que pot elevar la qualitat dels debats i oferir interessants punts de vista. Les seves vivències poden proporcionar una llum valuosa sobre la manera en què les persones reaccionen davant la malaltia i com això afecta l'elecció dels tractaments. L'evidència científica que sorgeix d'enquestes,<sup>5</sup> de revisions sistemàtiques d'estudis de recerca,<sup>1</sup> d'informes d'assajos individuals<sup>6</sup> i

## L'ELECCIÓ DELS PACIENTS: DAVID I GOLIAT

«Qui té el poder perquè les preguntes que es planteja la investigació realment atenguin les principals necessitats dels pacients, amb tot el seu sofriment i diversitat? Per què no s'estan formulant les preguntes més pertinents? Qui planteja les preguntes avui dia? Qui ha de plantejar-les? Qui dirigirà aquesta assignació de prioritats? Els pacients són els més capacitats per reconèixer els temes de salut que més els importen i per decidir sobre la seva pròpia comoditat, atenció i qualitat de vida, així com la durada d'aquesta. Els pacients són el David que ha de dirigir la seva fona contra el Goliat de les companyies farmacèutiques, les quals necessiten evidència científica per comercialitzar els seus productes i guanyar diners, i contra els investigadors, moguts per la curiositat, la necessitat d'obtenir fons per a la investigació, la cerca de reconeixement acadèmic i el desenvolupament professional. La utilitat, la curiositat científica, els diners de les subvencions i els treballs científics només són acceptables si la motivació de fons és el benestar dels pacients. Els pacients independents i les organitzacions que promouen la bona qualitat de la investigació han de preparar la seva fona, triar acuradament la seva pedra, apuntar i triomfar.»

Refractor. Patients' choice: David and Goliath. *Lancet* 2001;358:768.

d'avaluacions diverses<sup>7</sup> demostra que la participació dels pacients i de la població pot contribuir a millorar els estudis terapèutics.

Entre moltes iniciatives, la Col·laboració Cochrane ([www.cochrane.org](http://www.cochrane.org)), una xarxa internacional de persones que revisen sistemàticament la millor evidència científica sobre els tractaments, ha adoptat les aportacions dels pacients des dels seus inicis el 1993. La James Lind Alliance ([www.lindalliance.org](http://www.lindalliance.org)), creada el 2004, reuneix a pacients, metges i altres professionals de la salut per reconèixer i donar prioritat a les preguntes sense resposta sobre els efectes dels tractaments que ells coincideixen que són més importants. Aquesta informació sobre les incerteses dels tractaments contribueix a garantir que aquells que financen la recerca en matèria de salut sàpiguen què és el que més importa als pacients i als metges.<sup>8</sup> A partir de 2008, la Comissió Europea va finançar un projecte per promoure la participació de les organitzacions de pacients en els assajos clínics amb l'objectiu de combinar



## UNA ASSOCIACIÓ CLAU

Senzillament, no es pot oferir la investigació centrada en les persones a l’NHS sense la participació dels pacients i el públic.

No importa fins a quin punt és complicada la investigació o en quina mesura és brillant l’investigador, perquè els pacients i el públic sempre ofereixen una visió única, de valor incalculable. El seu consell en el disseny, aplicació i avaluació de la investigació invariablement fa els estudis més eficaços, més creïbles i, sovint, més rendibles.

Professor Dame Sally Davies. Pròleg a Staley K. *Exploring impact: public involvement in NHS, public health and social care research*. Eastleigh: INVOLVE, 2009. Disponible a: [www.invo.org.uk](http://www.invo.org.uk).

les experiències entre els països europeus a través de tallers, informes i altres intercanvis.<sup>9</sup> Així mateix, en altres països, generalment hi ha una representació pública activa en les activitats d’investigació.

Els respectius rols estan evolucionant contínuament<sup>10</sup> de diverses maneres, i això permet als pacients i a la població treballar conjuntament amb els professionals de la salut. Actualment, s’estan desenvolupant nous mètodes per dur a terme aquest treball conjunt (vegeu més endavant “Com salvar les distàncies entre pacients i investigadors” i el capítol 13, punt 2).<sup>11</sup> Això es pot aplicar en tot l’espectre de les activitats de recerca:

- formulació de preguntes que convé respondre;
- disseny de projectes, amb especial èmfasi en la selecció dels resultats que són importants;
- gestió de projectes;
- elaboració de fulls informatius per als pacients;
- anàlisi i interpretació de resultats;
- difusió i implantació dels resultats per informar de les opcions terapèutiques.

## PARTICIPACIÓ DELS PACIENTS EN LA RECERCA

Com va sorgir aquesta participació dels pacients en la recerca? Al capítol 3 s’ha mostrat, per exemple, com els sobretractaments que solien imposar-se a les dones amb càncer de mama van donar origen a reptes

i canvis, primer per part d'una nova generació d'investigadors clínics i, més endavant, de les pacients. Els metges i les pacients van col·laborar perquè s'obtingués una evidència científica que respongués tant a uns criteris metodològics rigorosos com a les necessitats de les dones. Quan aquestes van qüestionar la pràctica de la mastectomia radical van demostrar que els interessava alguna cosa més que eradicar el càncer: van exigir tenir veu i vot en les estratègies emprades per identificar mètodes eficaços per fer front a la malaltia.

Hi ha diversos camins possibles per a aquells pacients i membres de la societat que desitgin comprometre's per complet com a coinvestigadors. Per exemple, poden participar de manera individual o com a membres d'un grup de suport d'un procés de salut/malaltia o poden participar en una activitat grupal dirigida, com un grup de discussió. Independentment del mecanisme de participació, sens dubte serà d'ajuda que es familiaritzin amb els aspectes bàsics de les metodologies de la recerca de manera que puguin contribuir amb seguretat i eficàcia en associació amb els professionals de la salut. Per això, necessitaran informació de bona qualitat i capacitació pertinent per fer la seva funció. En el capítol 12, s'explica per què la forma en què es presenta aquesta informació, especialment en termes d'estadística, és de crucial importància per a una correcta comprensió. També hi ha moltes altres maneres menys notables en què els pacients i la població poden contribuir a les iniciatives de la recerca, especialment si podem desenvolupar una cultura de col·laboració que accepti idees i observacions des del punt de vista del pacient.

Els investigadors-pacients actius d'avui dia poden mirar enrere amb gratitud cap a l'activitat pionera dels primers pacients que es van adonar que havien d'alçar la veu i desafiar l'*statu quo*, i que per això necessitaven informació acurada. Per exemple, als Estats Units al començament dels anys setanta, un petit grup de pacients amb càncer de mama, liderat per Rose Kushner, van començar a instruir-se a si mateixes per així poder actuar amb eficàcia; posteriorment van formar a altres persones. Kushner, escriptora independent i pacient amb càncer de mama, va posar en dubte la relació autoritària entre metge i pacient del passat i la necessitat de cirurgia radical a principis dels anys setanta.<sup>12</sup> Va escriure un llibre basat en la seva revisió de l'evidència sobre els efectes de la mastectomia radical. Cap a finals de la dècada, la seva influència era tal que ja col·laborava amb l'Institut Nacional del Càncer dels Estats Units en la revisió de les propostes de nous estudis.<sup>13</sup> De la mateixa manera, al Regne Unit, la manca d'informació va instar les dones a prendre les regnes. Per exemple, Betty Westgate va crear l'Associació de Mastecto-

## ELS PROFANS AJUDEN A REPLANTEJAR LA SIDA

«La lluita per la credibilitat en el camp de la sida ha estat multilateral; en aquesta ha intervingut un ventall d'actors excepcionalment ampli. Les intervencions dels profans en la divulgació i avaluació dels resultats científics han ajudat a configurar el que es coneix sobre la sida, al mateix temps que han complicat la distinció entre un “profà” i un “expert”. En tot moment, el que ha estat en dubte és si determinades afirmacions o determinats portaveus són creïbles. Però, a un nivell més profund, el que en realitat està en dubte són els propis mecanismes per avaluar la credibilitat: com s'interpreten els resultats científics, i qui ho decideix? [Com ho mostra el present estudi,] els debats dins de la ciència són al mateix temps debats sobre la ciència i sobre com s'ha de fer, o qui ha de fer-ho.»

Epstein S. *Impure science: AIDS, activism and the politics of knowledge*. Londres: University of California Press, 1996.

mia als anys setanta i, als vuitanta, Vicky Clement-Jones va fundar la institució benèfica CancerBACUP (actualment part de la Macmillan Cancer Support).

Als Estats Units a finals dels anys vuitanta, les persones amb VIH/sida estaven extraordinàriament informades sobre la malaltia. Es van preparar políticament per defensar els seus interessos davant la classe dirigent i van aplanar el camí perquè els pacients intervinguessin en el disseny dels estudis. Gràcies a aquesta intervenció, els estudis van començar a oferir diverses opcions de tractament als pacients i esquesmes flexibles, a fi de fomentar la seva participació. Aquest exemple es va seguir a principis dels anys noranta al Regne Unit, quan un grup de pacients amb sida va participar en els assajos a l'Hospital Chelsea and Westminster de Londres: els mateixos pacients van ajudar a dissenyar els estudis.<sup>14</sup>

Aquests activistes de la lluita contra la sida van fer que els investigadors prestessin atenció: el que alguns investigadors havien considerat un estrall causat pels grups organitzats de pacients va ser, en realitat, un qüestionament legítim de la manera en què aquells interpretaven la incertesa. Fins llavors, l'enfocament dels investigadors havia passat per alt les preferències dels pacients pel que fa als resultats. D'altra banda, els pacients van reconèixer els riscos que implicava emetre judicis

irreflexius sobre els efectes dels medicaments nous i exigir l'autorització d'un fàrmac nou i "prometedor" contra la sida abans d'avaluar-lo rigorosament. Els investigadors podien haver argumentat que donar una "autorització compassiva" als medicaments nous d'aquesta manera només havia perllongat el calvari de la incertesa per als pacients actuals i futurs. No obstant això, els pacients van replicar que, al capdavall, van aconseguir que tant els pacients com els investigadors compreguessin la necessitat d'avaluacions comparatives, rigoroses i no precipitades dels tractaments, dissenyades en col·laboració, i que tinguessin en compte les necessitats d'ambdues parts.<sup>15</sup>

Als anys noranta, un assaig sobre la sida va il·lustrar de manera particularment clara la importància de la participació dels pacients en la investigació. Va ser en l'època en què s'acabava d'introduir el medicament zidovudina per al tractament de la sida. Hi havia evidència científica convincent d'un possible efecte beneficiós en els pacients amb malaltia avançada. Per lògica, la següent pregunta era si administrar zidovudina en una fase més primerenca de la infecció podia frenar l'avanç de la malaltia i, d'aquesta manera, allargar la supervivència. Es van iniciar assajos, tant als Estats Units com a Europa, per examinar aquesta possibilitat.

L'assaig nord-americà es va suspendre de manera prematura, quan es va descobrir un possible efecte beneficiós però encara incert. Amb la participació activa i l'aprovació dels qui representaven els pacients, i malgrat els resultats dels Estats Units, l'assaig europeu va continuar fins a obtenir un desenllaç clar. Les conclusions van ser molt diferents: la zidovudina emprada en una fase primerenca de la infecció no semblava proporcionar cap benefici. Els únics efectes evidents del medicament en aquestes circumstàncies eren els seus efectes secundaris indesitjables.<sup>16</sup>

## **COM PODEN ELS PACIENTS PERJUDICAR LA REALITZACIÓ D'ESTUDIS IMPARCIALS DELS TRACTAMENTS?**

No sempre la participació dels pacients en la recerca contribueix a promoure la realització d'estudis imparcials dels tractaments. El 2001, una enquesta entre investigadors va aportar algunes experiències molt positives derivades d'integrar els pacients en els assajos clínics, però també va evidenciar alguns problemes greus. En la seva majoria, aquests problemes eren conseqüència de la manca d'experiència de tots els implicats en aquest tipus de col·laboració. En primer lloc, sovint es produïen demores considerables en la posada en marxa de l'estudi. A més

hi havia dubtes sobre els interessos contradictoris i la “representativitat” d’alguns pacients que encara no s’havien adonat de la necessitat d’evitar portar només els seus interessos personals a les reunions de coordinació dels assajos.<sup>5</sup>

Molts d’aquests problemes semblaven sorgir de la comprensible ignorància dels pacients sobre com es fa i es finança la investigació. Les circumstàncies desesperades de vegades obliguen a prendre mesures desesperades per tenir accés a tractaments que no s’han avaluat adequadament i que poden fer més mal que bé, fins i tot a pacients que s’estan morint. Ja hem esmentat com les pressions polítiques dels pacients i els promotors de la causa per obtenir l’autorització “compassiva” de medicaments nous i “prometedors” per la sida van tenir un efecte contraproduent: retardar la possibilitat de distingir aquells tractaments dirigits a obtenir els resultats més importants per als pacients. Més recentment, la defensa contraproduent i mal informada, tant d’individus com de grups de pacients, ha afectat la prescripció de medicaments per a l’esclerosi múltiple i el càncer de mama.

A mitjans dels anys noranta, es van introduir els interferons per tractar a persones que patien una forma d’esclerosi múltiple anomenada “recurrent-remitent”, sobre la base d’escasses proves respecte la seva utilitat. Molt ràpidament, pacients amb tots els tipus d’esclerosi múltiple van clamar per aquests costosos medicaments, i els serveis de salut van acordar finançar el seu ús. Els interferons es van transformar en un tractament convencional acceptat per aquesta malaltia debilitant. Com a conseqüència, mai no sabem com administrar els interferons adequadament en l’esclerosi múltiple; no es va dur a terme l’estudi i ara és massa tard per tornar enrere. No obstant això, amb el pas del temps una cosa es va fer clarament òbvia: els interferons tenen efectes secundaris desagradables, com ara uns símptomes similars als de la grip.

Com expliquem al capítol 1, l’Herceptin (trastuzumab) no és un fàrmac meravellós per a totes les dones amb càncer de mama. La seva eficàcia depèn, en primer lloc, de la constitució genètica particular del tumor, que està present en només una de cada cinc dones amb càncer de mama. Per si fos poc, el fàrmac té efectes secundaris potencialment greus en el cor. No obstant això, els defensors de les pacients, estimulants un gran impacte mediàtic, van influenciar els polítics a seguir el corrent de l’opinió pública: l’ús de l’Herceptin es va avalar oficialment amb escassa consideració de l’evidència científica existent o el reconeixement que encara faltaven més estudis que tinguessin en compte el balanç entre els beneficis i els danys.

## EL PODER DE LA INSISTÈNCIA I ELS FÀRMACS NOUS

«Els fàrmacs nous són productes incomplets per naturalesa, ja que la informació completa sobre la seva seguretat, eficàcia i repercussió en els costos encara [sic] no està disponible.

Cal destacar que el suport entusiasta pel que és “nou” no és domini exclusiu dels diaris i, amb freqüència, es pot veure fàcilment en altres mitjans de difusió i entre les associacions mèdiques i científiques.

El “poder de la insistència” és un concepte associat normalment amb la publicitat dirigida als nens. La pregunta que s’ha de fer en aquest context és: estem presenciant el poder de la insistència als pacients o la publicitat quasi directa al consumidor, en la qual es promou el coneixement de productes nous, i després els pacients, les institucions benèfiques i, per descomptat, els metges exigeixen que aquests productes es llancin al mercat? Si aquest és el cas, es necessita aprofundir sobre qui impulsa aquest tipus de màrqueting, el seu veritable efecte en els comportaments de metges i consumidors, i si està permès pels codis que regulen la pràctica mèdica.»

Wilson PM, Booth AM, Eastwood A. Deconstructing media coverage of trastuzumab (Herceptin): an analysis of national newspaper coverage. *Journal of the Royal Society of Medicine* 2008;101:125-32.

### Organitzacions de pacients: veus independents o no?

Hi ha un altre conflicte d’interessos menys conegut en la relació entre les organitzacions de pacients i la indústria farmacèutica. La majoria de les organitzacions de pacients tenen molt pocs diners, depenen del treball de voluntaris i obtenen molt poc finançament independent. Les subvencions per part de les companyies farmacèutiques i els projectes conjunts amb aquestes poden ajudar-los a créixer i ser més influents, però també poden distorsionar i tergiversar les prioritats dels pacients, sobretot pel que fa a la recerca. La magnitud d’aquest problema és difícil d’estimar, però una enquesta realitzada per avaluar el nivell de patrocini corporatiu de les organitzacions de pacients i consumidors que treballen amb l’Agència Europea de Medicaments ofereix una visió fascinant. Aquesta agència coordina l’avaluació i el control dels fàrmacs nous a tot Europa i, per mèrit propi, ha interactuat activament amb grups de pacients i consumidors en les seves activitats de regulació. No obstant

## **PARTICIPACIÓ DELS CIUTADANS PER MILLORAR L'ATENCIÓ SANITÀRIA**

«La convergència d'interessos entre els grups de defensa dels pacients, els que venen els tractaments i aquells que els recepten dona com a resultat un poderós còctel d'influències, que gairebé sempre impulsa els responsables sanitaris en una direcció: més estudis, més procediments, més llits, més pastilles...

Com algú que ha estat informant en aquest camp durant més d'una dècada, sento que el que falta sovint en els debats és una veu que representi de manera genuïna els interessos de la població. Les associacions de pacients patrocinades són ràpides per celebrar un tractament o una tecnologia nova, però lentes per criticar públicament la seva limitada eficàcia, el seu cost excessiu o el seu franc perill. I, igual que molts periodistes, els polítics tendeixen a sentir-se innecessàriament intimidats pels professionals de la salut prestigiosos que, molt sovint, presten la seva credibilitat a campanyes de màrqueting que amplien les definicions de malaltia i promouen les solucions més costoses.

L'aparició de nous grups de pressió a l'àmbit sanitari de ciutadans coneixedors de la forma en què es pot fer ús i abús de les dades científiques pot generar un debat ben informat sobre les prioritats en les despeses en salut. Aquests grups de ciutadans sistemàticament podrien posar al descobert tàctiques enganyoses de màrqueting cara als mitjans; també podrien oferir a la població i als responsables sanitaris unes avaluacions realistes i sofisticades dels riscos, beneficis i costos d'una gamma molt més àmplia d'estratègies sanitàries.»

Moynihan R. Power to the people. *BMJ* 2011;342:d2002.

això, quan entre el 2006 i el 2008 es van enquestar 23 d'aquests grups, es va veure que 15 d'ells rebien finançament parcial o important de fabricants de medicaments o d'associacions de la indústria farmacèutica. Així mateix, menys de la meitat dels grups van assenyalar amb precisió a l'agència la font o la suma de finançament que rebia.<sup>17</sup>

En alguns casos, les mateixes companyies farmacèutiques han establert organitzacions de pacients per pressionar a favor dels seus productes. Per exemple, una de les empreses que produeix interferó va formar un nou grup de pacients anomenat "Acció per a l'Accés", amb la finalitat d'aconseguir que el Servei Nacional de Salut del Regne Unit

proporcionés l'interferó per a l'esclerosi múltiple (vegeu les pàgines anteriors).<sup>18-19</sup> El missatge que tota aquesta publicitat va transmetre als grups de pacients era que els interferons eren eficaços però massa cars, quan el fons de la qüestió era si aquests fàrmacs en realitat eren útils.

### **Com salvar les distàncies entre pacients i investigadors**

Anteriorment hem cridat l'atenció sobre els problemes que poden sorgir quan els pacients intervenen en les avaluacions dels tractaments i les maneres en què ells mateixos, sense voler, poden dificultar els estudis imparcials. Com en tants altres terrenys, les bones intencions no garanteixen que es faci més bé que mal. Tanmateix, hi ha exemples innegables dels beneficis que s'obtenen quan els investigadors i els pacients col·laboren per millorar la pertinència i el disseny de la investigació.

Com a resultat, molts investigadors busquen activament pacients amb qui col·laborar. En un exemple de la utilitat que té la col·laboració en el treball de disseny de l'estudi, uns investigadors van analitzar amb pacients i possibles pacients algunes de les dificultats que sorgeixen quan s'avaluen tractaments que s'administren en situacions d'emergència. Per tal que els tractaments per als accidents cerebrovasculars siguin eficaços, s'han d'iniciar el més aviat possible un cop produït l'episodi. Atès que no estaven segurs de la millor manera de procedir, els investigadors d'un assaig sobre un tractament per a l'apoplexia van demanar ajuda als pacients i als qui en tenien cura. Van organitzar una reunió exploratòria amb un grup de pacients i professionals de la salut, i grups de discussió amb persones d'edat avançada. Com a resultat, es van definir els protocols per a l'assaig i els pacients van ajudar els investigadors a redactar i revisar els fulls informatius sobre aquest tema.<sup>20</sup>

Aquesta acurada investigació preliminar va fructificar en un disseny d'assaig aleatoritzat que el comitè d'ètica de la investigació va aprovar sense cap demora. Els participants en els grups de discussió van reconèixer els dilemes ètics que sorgeixen en tractar d'obtenir el consentiment informat d'una persona que pateix una malaltia aguda que bé pot haver-la deixat confosa, o incapaç de comunicar-se o fins i tot inconscient. Les seves recomanacions van contribuir a dissenyar un assaig acceptable per a totes les parts i millores substancials en els fulls informatius.

Cada vegada més, els professionals de les ciències socials participen com a membres dels equips de recerca per explorar formalment els aspectes sensibles de la malaltia amb els pacients i, d'aquesta manera, millorar la manera en què s'executen els assajos. Per a un assaig clínic en



homes amb càncer de pròstata localitzat, els investigadors volien comparar tres tractaments molt diferents (cirurgia, radioteràpia i “conducta expectant”), la qual cosa va suposar dificultats tant per als metges que proposaven l’assaig com per als pacients que tractaven de decidir si hi participaven o no. Als metges els desagradava tant haver de descriure l’opció de conducta expectant que la deixaven pel final i la descrivien amb escassa seguretat perquè, erròniament, pensaven que els homes convidats a participar a l’assaig podrien considerar inacceptable aquesta opció. Es va demanar a professionals de les ciències socials que estudiessin el problema de l’acceptabilitat per ajudar a determinar si l’assaig era realment factible.

Les recomanacions dels professionals de les ciències socials van ser reveladores.<sup>21</sup> Van mostrar que un assaig que oferís una “conducta expectant” seria una tercera opció acceptable si es descrivia com a “vigilància activa”, si no es deixava en últim lloc en l’explicació del metge quan convidava els pacients i si els metges eren cautelosos a descriure la vigilància activa en termes que els homes poguessin entendre.

Aquell estudi dels investigadors socials que va contribuir a salvar les distàncies entre metges i pacients havia identificat els problemes concrets que plantejaven dificultats per a ambdues parts i que es podien solucionar fàcilment mitjançant una millor presentació de les opcions terapèutiques. Un resultat obtingut va ser que la taxa d’acceptació dels homes convidats a participar en l’assaig va augmentar amb el temps, de quatre acceptacions de cada deu invitacions a set de cada deu. Aquest reclutament més ràpid va significar que l’efecte de tots aquests tractaments per a homes amb càncer de pròstata localitzat es comencés a apreciar abans del que hauria estat si no s’hagués realitzat el treball preparatori. A més, com que el càncer de pròstata és una malaltia freqüent, molts homes se’n beneficiaran en el futur abans del que podrien haver-ho fet.

## EL TREBALL EN CONJUNT ÉS UN BON SENYAL PER AL FUTUR

Existeixen nombroses formes de participació dels pacients i la població en l’avaluació dels tractaments (hem fet referència anteriorment a la James Lind Alliance). Com ja s’ha descrit, poden ser els principals impulsors, els que assenyalin quins coneixements fan falta i destaquin la necessitat de fer les coses d’una manera diferent. Els investigadors poden facilitar les aportacions dels pacients; aquests poden participar en algunes etapes de la feina, encara que no en d’altres; poden interve-

nir des del moment de la identificació d'una incertesa específica que cal abordar fins a la difusió i l'aplicació dels resultats del projecte i la seva incorporació en una revisió sistemàtica actualitzada; i poden participar de diferents maneres dins d'un mateix projecte. De vegades, són els mateixos pacients els qui emprenen la tasca. No hi ha regles fixes: el grau d'adequació de les diferents estratègies i perspectives en un determinat estudi establiran quines s'elegeixen al final. Com van demostrar els assajos sobre el càncer de pròstata localitzat, els mètodes evolucionen en tot moment... fins i tot en el transcurs d'un projecte.

Quan els pacients i els investigadors treballen junts, conformen una aliança poderosa per reduir les incerteses dels tractaments per al benefici de tots. Els diversos mètodes existents per facilitar aquesta tasca conjunta, adaptats a cada estudi en particular segons correspongui, amb l'aval i el suport de les organitzacions nacionals de recerca, auguren un bon futur.

### PUNTS CLAU

- El treball conjunt de pacients i investigadors pot ajudar a identificar i reduir les incerteses dels tractaments.
- Les aportacions dels pacients poden contribuir a una millor recerca.
- En alguns casos, els pacients inadvertidament posen en perill la realització d'estudis imparcials dels tractaments.
- Les relacions entre les organitzacions de pacients i la indústria farmacèutica poden produir informació distorsionada sobre els efectes dels tractaments.
- Per contribuir-hi eficaçment, els pacients necessiten millors coneixements generals sobre la recerca i un accés més fàcil a informació imparcial.
- No hi ha un únic "camí correcte" per aconseguir una participació col·laborativa per part dels pacients en la recerca.
- La participació dels pacients ha de ser adequada segons el propòsit concret de l'estudi.
- Els mètodes de participació dels pacients estan en contínua evolució.

## 12 Aleshores, com s'aconsegueix una millor atenció sanitària?

---

En els capítols anteriors s'han ofert molts exemples per il·lustrar perquè els tractaments poden i han d'estar basats en estudis sòlids dissenyats per resoldre les preguntes que són importants per als pacients. Els efectes dels tractaments toquen les vides de tots d'una manera o altra, si guem membres de la societat en general, pacients o professionals de la salut. L'evidència científica sòlida obtinguda dels estudis imparcials dels tractaments és veritablement important.

En aquest capítol analitzem de quina manera l'evidència científica pot configurar la pràctica sanitària de manera que les decisions sobre el tractament de cada persona es puguin prendre després d'un treball en equip entre metges i pacients. Les decisions encertades s'han de fonamentar en evidència científica de qualitat, la qual ens assenyalarà les diferents opcions terapèutiques. No obstant això, el significat i el valor d'aquestes conseqüències seran diferents per a cada persona. Per això, encara que s'empri la mateixa evidència científica, les decisions a què s'arribi poden variar. Per exemple, un dit amb capacitat funcional completa pot significar molt més per a un músic professional, un bon sentit de l'olfacte per a un xef i una bona vista per a un fotògraf que el que significarien per a altres persones. Per tant, és possible que estiguin preparats per esforçar-se més o córrer més riscos per aconseguir el resultat que és important per a ells. La interrelació entre l'evidència científica i les decisions és complexa; per això, en gran part d'aquest capítol es tractaran algunes preguntes freqüents sobre aquesta qüestió.

Tanmateix, abans d'això s'analitzarà més a fons la "presa de decisions compartida" i s'explicarà com es podria dur a terme en la pràctica. Compartir el procés de decisió d'aquesta manera ens condueix a un punt mig entre el paternalisme professional i el deixar que els pacients decideixin per si sols. És freqüent que els pacients es queixin de la man-

## PRESA DE DECISIONS COMPARTIDA

«La presa de decisions compartida s'ha definit com el “procés d'integrar els pacients en les decisions clíniques”. La seva essència [de la presa de decisions compartida] consisteix en treballar per definir els problemes amb la claredat i l'obertura suficients com per ajudar que els pacients compreguin les incerteses que afecten la majoria de les decisions en medicina i, per consegüent, reconèixer que cal escollir entre opcions contraposades. La perícia del metge consisteix en diagnosticar i identificar les opcions terapèutiques d'acord amb les prioritats clíniques; el paper del pacient, en identificar i comunicar quins són els seus valors i prioritats personals, segons quines siguin les seves circumstàncies socials.»

Adaptat de Thornton H. Evidence-based healthcare. What roles for patients? A: Edwards A, Elwyn G, eds. *Shared decision-making in health care. Achieving evidence-based patient choice. Second edition.* Oxford: Oxford University Press, 2009, pàg. 39.

ca d'informació encara que, com és bastant lògic, tenen diferents expectatives de la responsabilitat que volen acceptar.<sup>1-2</sup>

Alguns pacients prefereixen no rebre informació detallada sobre la seva malaltia i les seves opcions terapèutiques i desitjarien deixar les coses totalment en mans dels professionals que els atenen, encara que molts estan desitjosos de saber-ne més. Aquells que desitgen més informació haurien de poder accedir fàcilment a material ben escrit i a professionals de la salut idonis que els assessorin sobre com i on poden consultar-ho en el format més adequat per a ells.

El que constitueix una “consulta ideal” pot diferir enormement d'una persona a una altra. Algunes persones es conformen adoptant un paper dependent, mentre que altres prefereixen el paper principal. Un paper més participatiu en el procés de prendre decisions, amb l'estímul del metge, pot ser el mètode més gratificant i convertir-se en l'opció preferida un cop el pacient ha provat com funciona. Una simple pregunta formulada pel pacient pot obrir el diàleg, tal com s'exemplifica més endavant. Cal destacar que es pot motivar els pacients a sentir-se participants de la seva atenció quan se'ls tracta en qualitat d'iguals, sigui quin sigui el seu grau de participació.

## COM APLICAR LES IDEES QUE S'OFEREIXEN EN AQUEST LLIBRE A CADA CAS?

Si bé cap consulta és idèntica a una altra, els principis que serveixen de base per arribar a la millor decisió possible, tal com es presenten en aquest llibre, són els mateixos. L'objectiu consisteix en que tant el pacient com el professional de la salut acabin la consulta satisfets d'haver resolt junts les coses després d'haver considerat la millor evidència científica. Els pacients consulten els seus metges per una àmplia diversitat de problemes de salut: alguns de durada curta, alguns de perllongats, alguns potencialment mortals, altres simplement "molestos". Les seves circumstàncies personals seran infinitament variables, però tots tindran preguntes que hauran de ser resoltes perquè puguin decidir què fer.

Per il·lustrar això, comencem amb una consulta entre una pacient i el metge respecte un problema freqüent: artrosi de genoll. Després passem a abordar algunes preguntes fonamentals sobre l'ús de les dades científiques per fonamentar la pràctica: preguntes que els pacients amb una àmplia varietat d'afeccions podrien voler que es responguin quan consulten un professional de la salut i aquelles que els lectors d'aquest llibre bé podrien plantejar després de llegir els primers capítols.

Les proves confirmen el nostre diagnòstic. Hem de decidir el millor pla d'acció per a vostè.

1. Què passaria si no faig res?
2. Quins tractaments em suggereix?
3. Quin podria ser el millor per a mi?
4. Quins són els beneficis probables?  
Hi ha algun desavantatge per a mi?



**Figura 13.** Diàleg entre el metge i el pacient, i algunes preguntes per formular.

## **PRESA DE DECISIONS COMPARTIDA: CONSULTA PER UNA MALALTIA FREQUENT**

*Metge:* Bé, el que té és una artrosi moderada de genoll, una afecció freqüent a mesura que envellim. L'evolució habitual d'aquesta afecció és fluctuant, és a dir, millora o empitjora, però té una progressió lenta a través dels anys. Quins problemes li produeix actualment?

*Pacient:* Bé, si faig moltes coses, els genolls em comencen a fer bastant mal i el dolor pot continuar durant hores, la qual cosa no em deixa dormir bé. Fa poc, el dolor va empitjorar i això em va preocupar perquè vaig pensar que necessitaria una pròtesi de genoll.

*Metge:* La pròtesi de genoll és, sens dubte, una opció, però generalment la deixem per quan fracassen altres mesures més senzilles.

*Pacient:* Llavors, quina altra opció suggereix?

*Metge:* Bé, uns simples analgèsics o antiinflamatoris poden ajudar a controlar el dolor. A més dels medicaments, alguns exercicis especials per enfortir els músculs al voltant del genoll poden ajudar a mantenir la capacitat funcional i reduir el dolor. Vol rebre més informació d'aquestes opcions?

*Pacient:* Aquests medicaments em cauen malament a l'estómac, per la qual cosa m'agradaria saber més coses sobre els exercicis.

*Metge:* Perfecte. Li donaré un full on s'expliquen alguns dels exercicis, però també ha de consultar al nostre fisioterapeuta. Mentrestant, pot prendre paracetamol amb regularitat per al dolor i mantenir-se activa.

*Pacient:* Això m'ajudarà, però no hi ha altres opcions de tractament?

*Metge:* Existeixen altres opcions per a l'artrosi greu, però en aquesta etapa és molt probable que experimenti una millora constant a mesura que desenvolupi els músculs amb els exercicis, dormi millor en tenir menys dolor i, en general, pugui fer més activitat. També podria considerar la possibilitat d'anar a nedar o passejar el gos amb més freqüència, la qual cosa no només enfortirà els músculs, sinó que també l'ajudarà a "sentir-se bé" i, per si fos poc, a mantenir controlat el pes. Crec que podem descartar, sense córrer riscos, opcions més dràstiques fins que veiem com li va amb els exercicis i els analgèsics. Igualment, no dubti a tornar si l'evolució no és bona.

## PREGUNTES SOBRE LA TRADUCCIÓ DE LES DADES CIENTÍFIQUES A LA PRÀCTICA

### ***Pregunta 1: No hi ha alguna cosa que valgui la pena intentar quan un pacient té una malaltia que pot ser mortal?***

Pot ser temptador voler intentar el “medicament miraculós” més recent o seguir l'exemple d'alguns famosos de gran notorietat que hagi parlat a la premsa a favor d'un tractament que va seguir, que potser incloïa un medicament de l'anomenada “medicina alternativa”, objecte de gran promoció però sense haver-lo posat a prova. Els tractaments convencionals poden semblar molt menys glamurosos i prometedors, però la majoria dels que s'empren per a malalties potencialment mortals hauran estat avaluats minuciosament per determinar la seva eficàcia i seguretat. Per això, buscar la millor evidència científica a l'inici pot estalviar molt de temps, problemes i diners.

La medicina convencional, en general, reconeix que hi ha graus d'incertesa al voltant de l'eficàcia i la seguretat dels medicaments que s'ofereixen. El seu objectiu és reduir aquestes incerteses a un nivell acceptable mitjançant els estudis i la revisió constant i sistemàtica de l'evidència científica per millorar els tractaments oferts. Aquestes millores depenen fonamentalment de l'ajuda dels pacients que han aconseguit entendre que aquesta és l'única forma de realitzar progressos fermes.

Comprensiblement, els pacients amb malalties potencialment mortals poden estar desesperats per intentar qualsevol cosa, fins i tot “tractaments” que no s'han posat a prova. Però és molt millor per a ells considerar la possibilitat de participar en un assaig clínic adequat en què es compari un tractament nou amb el millor tractament existent. Aquesta comparació no només revelarà quins beneficis addicionals podria aportar el tractament nou, sinó també quins danys podria causar. Les malalties potencialment mortals poden necessitar tractaments potents, i no existeix el tractament que no tingui efectes secundaris. Per això, és molt més important que un tractament nou es posi a prova de manera minuciosa i imparcial, per tal que els resultats es puguin registrar sistemàticament per saber si realment és probable que ajudi els pacients.

### ***Pregunta 2: Tot i que els pacients potser vulguin saber si un tractament “funciona”, què passa si no volen conèixer tots els detalls?***

És important trobar un equilibri entre sobrecarregar els pacients amb informació i privar-los de la informació suficient que els ajudi a prendre una decisió adequadament raonada. Igualment important és recor-

dar que una persona podria necessitar certa informació al principi i més informació després, a mesura que sospesa els pros i els contres per prendre una decisió. Durant una consulta, tant el metge com el pacient han de sentir-se satisfets que el pacient tingui la quantitat d'informació necessària per seguir endavant i determinar, juntament amb el metge, quin és el millor pla d'acció per cada moment en particular. Però això no és tot. Si, després d'analitzar la situació una mica més, el pacient té més preguntes i vol més detalls, el metge ha d'ajudar-lo a esbrinar el que vol saber i a aclarir totes les qüestions que no entengui.

Algunes opcions impliquen fer concessions difícils; fins i tot pot suposar haver de triar el mal menor. Per exemple, en el capítol 4 s'ha tractat el tema de l'aneurisma de l'aorta, l'engrandiment de l'artèria principal del cor, que pot produir hemorràgies mortals. Una cirurgia major pot corregir el problema, però un o dos pacients de cada 100 moriran per l'operació mateixa.

Per això, cal sospesar entre la mortalitat precoç de l'operació davant del risc posterior de trencament letal. A llarg termini, una intervenció quirúrgica és el més recomanable, però és possible que alguns pacients raonablement decideixin no operar-se o, al menys, postergar l'operació fins després d'un esdeveniment important, com el casament d'una filla. Per això, en lloc de decidir-se a cegues per una solució que ofereix l'“única esperança”, és millor sospesar els riscos i el possible moment més oportú.

***Pregunta 3: Les estadístiques són confuses; realment els pacients han de tenir en compte les xifres?***

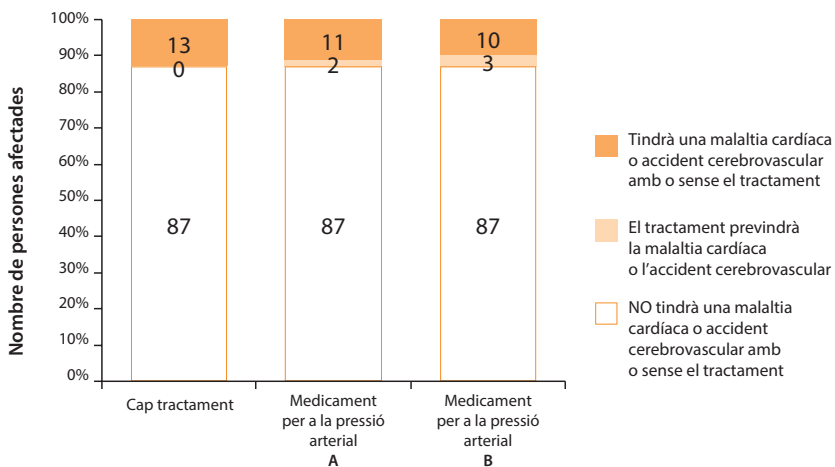
La manera en què es presenten les xifres pot ser descoratjadora, o fins i tot francament enganyosa. Però si de veritat es vol comparar un tractament amb un altre o obtenir més informació sobre com la malaltia que té afecta altres persones com vostè, d'alguna manera les xifres sempre entren en escena. No obstant això, algunes maneres de presentar-les són més útils que d'altres.

La millor manera de fer que les xifres tinguin algun sentit per als profans (i per als metges també) és utilitzar freqüències. Això significa l'ús de nombres enters (cent o mil persones) en lloc de decimals, percentatges o proporcions complexes; per exemple, “Tres persones de cada cent” en comptes de “3%”. Moltes vegades, és útil expressar les xifres no només en paraules sinó també mitjançant algun tipus de gràfic, com gràfics de barres de colors, gràfics circulars, homenets/carettes somrients i tristes en quadres... i també mitjançant taules. Presentar les



xifres amb aquestes “ajudes per a la presa de decisions” suposa que la major quantitat possible de persones poden entendre què signifiquen les dades.

La següent és una manera d'explicar, a través d'un gràfic de barres, l'efecte dels medicaments per a la pressió arterial sobre el risc de malaltia cardíaca i d'accident cerebrovascular en pacients amb pressió arterial alta en un període de deu anys.<sup>3</sup>



**Figura 14.** Què passarà amb 100 persones com vostè en els pròxims 10 anys?

De cada 100 persones amb pressió arterial alta que no reben cap tractament, en els propers deu anys es preveu que 13 desenvoluparan una malaltia cardíaca o patiran un accident cerebrovascular. Si les 100 persones prenguessin l'antihipertensiu A, només 11 d'elles desenvoluparien una malaltia cardíaca o tindrien un accident cerebrovascular i dues d'elles ho evitarien. Si les 100 persones prenguessin l'antihipertensiu B, només 10 d'elles desenvoluparien una malaltia cardíaca o tindrien un accident cerebrovascular i tres d'elles ho evitarien. És així de clar. No obstant això, aquestes senzilles xifres moltes vegades s'informen en termes que només els entenen els professionals de l'estadística.

Ara vegem com resulten les xifres quan s'usa una taula en lloc d'un gràfic de barres. En aquest exemple, ens concentrarem en el tractament més eficaç, el medicament B:

Primer convertim les xifres en freqüències naturals (simples càlculs), després ho resollem.

	CAP TRACTAMENT	AMB EL MEDICAMENT B
<b>Malaltia cardíaca o accident cerebrovascular (en un període de 10 anys)</b>	13 de cada 100	10 de cada 100
<b>Sense malaltia cardíaca ni accident cerebrovascular</b>	87 de cada 100	90 de cada 100
<b>TOTAL</b>	<b>100</b>	<b>100</b>

Sense tractament, el risc de patir malaltia cardíaca o accident cerebrovascular és del 13% (o 13 de cada 100), mentre que amb el medicament B el risc és del 10% (o 10 de cada 100), el que representa una diferència del 3% (o 3 de cada 100). Ja que el medicament B prevé 3 dels 13 casos de malaltia cardíaca o accident cerebrovascular que haurien ocorregut, això és una reducció del risc relatiu de 3/13 o al voltant del 23%. Per tant, podem dir que hi ha hagut una reducció absoluta del risc del 3% amb tractament o una reducció relativa del risc del 23%. Són dues maneres diferents d'expressar el mateix.

La reducció relativa del risc sempre és un nombre alt, i de vegades molt més alt, de manera que crida més l'atenció. Per això, si el lector llegeix un titular que diu que “s’ha evitat un 23% dels accidents cerebrovasculars” no significaria res per a vostè, perquè no indica el grup específic de persones afectades, el període de temps ni, el que és més important, el risc d'accident cerebrovascular sense cap tractament. El més probable és que es tracti de la reducció relativa del risc (la qual cosa s’haurà de verificar).

En certes ocasions, els nombres són molt diferents. Analitzem la forma en què un diari ha informat sobre un estudi de cribratge del càncer de pròstata: “Podria reduir en un 20% les morts” sembla molt. Els resultats també es podrien haver expressat com una mort previnguda per cada 1.410 persones sotmeses a cribratge (o un mínuscul 0,07%, és a dir, set morts prematures que s’han previngut per cada 10.000 homes sotmesos a cribratge). El 20% és la reducció relativa del risc; el 0,07%, la reducció absoluta del risc. Aquest percentatge és molt més petit a causa de la baixa taxa de mortalitat per càncer de pròstata; és poc probable que arribi als titulars de premsa. La conclusió és que, si l’afirmació d’un titular sona massa optimista, probablement ho sigui!<sup>4</sup>

Per això, les xifres sí que són importants, i una presentació adequada pot ajudar a les persones en la presa de decisions. Els pacients no han de

## **NO DEIXAR-SE ENGANYAR PER LES ESTADÍSTIQUES ATRACTIVES**

«Diguem que el risc de patir un atac cardíac després dels 50 anys és un 50% més alt si es té un nivell alt de colesterol. Tal afirmació resulta bastant inquietant. Diguem que el risc addicional de patir un atac cardíac si es té un colesterol alt és de tot just el 2%. Això ja sembla més acceptable. Tanmateix, es tracta de les mateixes xifres hipotètiques. Fem una prova: de cada cent homes d'entre 50 i 60 anys amb colesterol normal es preveu que 4 patiran un atac cardíac, mentre que de cent homes amb colesterol alt es preveu que 6 patiran un atac cardíac. Són dos atacs cardíacs més per cada cent.»

Goldacre B. *Bad Science*. Londres: Fourth Estate, 2008, pàgs. 239-40.

dubtar a demanar-li al metge que els expliqui els resultats d'una manera que sigui fàcil d'entendre, emprant materials visuals perquè sigui més clar, si cal. Si les decisions sobre els tractaments han de ser compartides, tant els metges com els pacients han de tenir clar què signifiquen les xifres en realitat.

### ***Pregunta 4: Com pot saber una persona que l'evidència científica s'aplica en el seu cas?***

Totes les decisions depenen d'algun tipus d'experiència, ja sigui individual o col·lectiva. Els estudis imparcials dels tractaments, com els assajos aleatoritzats, són simplement versions ben organitzades d'aquesta experiència i dissenyades per minimitzar els biaixos. Ben organitzada o no, sempre hi haurà alguna incertesa sobre el grau en el qual l'experiència anterior pot ser aplicable a la següent persona. Per això, si els pacients que s'havien estudiat en els estudis imparcials tenien una afecció, en un estadi o una gravetat similar, el supòsit més lògic per a la persona en qüestió és que aquesta última presenti una resposta similar, llevat que hi hagués una bona raó per pensar que la persona o la seva afecció són considerablement diferents.

Per descomptat, tot i que l'evidència científica sigui aplicable, un pacient podria plantejar amb tota la raó: "Les persones són totes diferents; aleshores, segurament poden respondre de manera diferent, no?" L'"estudi imparcial" d'un tractament només indica què és el que fun-

ciona de mitjana, però poques vegades garanteix que donarà el mateix resultat en totes les persones i, en general, tampoc pot predir qui patirà algun efecte secundari. L'evidència científica ens pot orientar cap al tractament que probablement sigui el millor, i després provar-ho en una determinada persona. En el cas d'erupcions a la pell, per exemple, un tractament basat en proves podria aplicar-se en una zona del cos i usar una altra zona com a control (vegeu el capítol 6). En comparar les respostes a les dues zones, tant el metge com el pacient poden comprovar si funciona o si hi ha algun efecte advers. De fet, és freqüent fer la “prova del pegat” quan s'empren alguns tractaments cutanis, com els tractaments per a l'acne facial.

No obstant això, en la majoria dels casos no existeix la possibilitat de fer una comparació tan senzilla i convenient. Per a alguns problemes crònics que no representen una amenaça per a la vida, com el dolor o la picor, és possible provar períodes d'administració intermitent d'un medicament en el mateix pacient. Aquest mètode també s'anomena assaig  $n = 1$ , el que significa que el nombre ( $n$ ) de participants de l'assaig és 1 (un sol pacient). En aquest tipus de proves en pacients individuals també regeixen els principis per a una comparació imparcial que s'han descrit al capítol 6, entre ells, una avaluació no esbiaixada (no tendenciosa) o cegada del resultat, etc. Per tant, l'ideal seria emprar controls amb placebo dels tractaments cutanis o els comprimits, però això sol ser difícil d'organitzar.

Per a moltes afeccions, però, no es pot “provar i veure què passa”: el resultat és massa remot o massa incert. Per exemple, és impossible saber si l'aspirina previndrà un accident cerebrovascular a un pacient fins que ja és molt tard. Això representa un problema en la majoria dels casos de la medicina preventiva, i també quan es tracta de tractaments per a moltes malalties agudes, com la meningitis, la pneumònia o la mossegada de serp, en què no es disposa de l'oportunitat de provar-los en cada pacient i veure el resultat. Per tant, tot dependrà de si es decideix aplicar l'evidència científica derivada dels estudis previs fets en altres pacients i de quina manera es fa.

A la pràctica, si estem d'acord en aplicar l'evidència científica, llavors és important preguntar de quina manera la gravetat de l'afecció del pacient (o el nivell de risc en aquells que encara no han emmalaltit) es compara amb la dels participants dels estudis. En general, els pacients amb una malaltia més greu tenen més possibilitats de beneficiar-se del tractament. D'aquesta manera, si la gravetat és igual o major que els pacients dels estudis que demostren que un tractament és beneficiós,

en general podrem estar segurs de l'aplicabilitat de l'evidència científica. Si la gravetat de la malaltia és menor (o si la persona encara està bé, o presenta un risc relativament baix), la qüestió clau és decidir si un benefici més petit que l'observat en els estudis igualment valdria la pena.

***Pregunta 5: Les proves genètiques —i la medicina personalitzada— no significaran que els metges podran establir el tractament específic que es necessita per a cada persona i faran que tot això sigui innecessari?***

Si bé la idea de poder establir el tractament específic que es necessita per a cada persona és sens dubte atractiva i potser sigui factible per a algunes malalties, sembla molt poc probable que aquest enfocament es converteixi en la manera principal de tractar a les persones. Tal com s'ha explicat al capítol 4 en comentar el tema de les proves genètiques, la majoria de les malalties depenen no només d'interaccions complexes en què intervenen diversos gens, sinó també interaccions encara més complexes entre els gens i els factors ambientals.

Els resultats d'anàlisis genètiques han estat importants per fonamentar les decisions en famílies i individus amb trastorns hereditaris mendelians, com la malaltia de Huntington, les talassèmies (trastorns hereditaris de la sang) i algunes altres malalties (majoritàriament rares). Aquesta informació genètica ha estat de gran ajuda en l'assessorament a les famílies que tenen aquests trastorns. No obstant això, pel que fa a les malalties més freqüents a les que tots estem subjectes (malalties no mendelians o complexes), l'anàlisi genètica contribueix poc a la informació recollida dels antecedents familiars i l'examen clínic. Encara que és probable que aquesta situació canviï, el nostre coneixement actual és escàs, la qual cosa vol dir que s'ha de tenir la cautela de no sobreinterpretar els riscos de malalties comunes pronosticats a partir d'una anàlisi genètica.

Hem de declarar que cap dels autors d'aquest text s'ha realitzat perfils genètics i que tampoc estem pensant en fer-ho. Per tant, no ha de sorprendre que en general no recomanariem les proves genètiques llevat que la persona tingui (a) antecedents familiars que indiquin un determinat trastorn genètic conegut o (b) un dels pocs trastorns actualment coneguts en què un gen o diversos gens són factors pronòstics clars sobre qui respondrà a un tractament.

***Pregunta 6: Si algú té una malaltia que s'estudia en un assaig clínic en curs, com se n'assabenta si el seu metge no té coneixement d'aquest assaig?***

Menys d'una de cada 100 persones que consulten un metge acabarà participant en un assaig clínic. La proporció varia en gran mesura segons l'afecció i el lloc. Fins i tot dins de centres oncològics, on els assajos gaudeixen de gran acceptació i són molt utilitzats, l'espectre és enorme: la majoria dels nens amb càncer s'inclouen en assajos, però menys d'un de cada deu adults ho estan. La participació en la majoria dels assajos depèn del centre en el qual s'atén el pacient: si el centre no participa en l'assaig, llavors no podran reclutar els pacients. Per això, els pacients potser necessitin buscar un centre que sigui més actiu pel que fa als assajos clínics. Hi ha alguns assajos comunitaris que recluten pacients de manera directa; per exemple, en molts casos aquests tipus d'assajos es duen a terme en estudis dissenyats per determinar com es pot ajudar les persones amb problemes de salut mental, com la depressió o l'ansietat. Més recentment, alguns altres assajos han incorporat a persones directament a través d'Internet. Per exemple, un estudi realitzat fa poc per avaluar els efectes dels estiraments abans de l'exercici va reclutar tots els pacients d'aquesta manera: mai no van acudir a cap centre, sinó que van rebre totes les instruccions i el seguiment per Internet.

Si els metges es mostren reticents a reclutar els pacients en els assajos, aquests han d'esbrinar-ne les raons. Pot ser que el pacient en realitat no sigui un bon candidat, per exemple. O també pot ser que el metge simplement es desanimi per la feina extra que impliquen les pesades exigències de les regulacions (vegeu el capítol 9). Els pacients que creuen que probablement compleixen amb els criteris per participar en els assajos en curs han d'insistir-hi. Si se sap d'un assaig adequat en curs i un pacient deixa clar que desitja participar-hi, els metges haurien de donar suport a aquesta voluntat.

***Pregunta 7: Quina és la millor manera de saber si l'evidència científica (ja sigui al web o en altres recursos) és fiable? A què convé prestar atenció?***

Lamentablement no hi ha cap indicador simple completament fiable sobre la informació disponible. Si no es busca la investigació original per un mateix, s'està dipositant la confiança en la valoració d'una altra persona. Per això és important considerar quina és la competència d'aquesta persona (o organització) i valorar si existeix algun conflicte d'interessos (o un interès egoista d'alguna de les parts). Si no és així, aleshores convé preguntar-se si realment es confia que aquesta persona

hagi localitzat i avaluat la millor recerca que s'ha fet: n'ha fet la descripció i està referenciada?

Per exemple, suposem que algú vol saber si el betacarotè (relacionat amb la vitamina A) augmenta o disminueix el risc de càncer. Una cerca a Google amb “càncer betacarotè” genera 800.000 resultats. En examinar els primers deu, hi ha quatre estudis de recerca primaris i sis que són revisions o opinions. D'aquests sis, n'hi ha tres que tenen anuncis publicitaris de vitamines o medicines alternatives a la mateixa pàgina: sens dubte, es tracta d'un senyal preocupant.

Un d'aquests anuncis diu:

*«Pregunta: El betacarotè prevé el càncer? Resposta: En alguns estudis s'ha demostrat que el betacarotè pot ajudar a reduir el risc de càncer. El betacarotè pot trobar-se en hortalisses de color groc, vermell i verd fosc. També es troba en les fruites. Una creença comuna és que prendre un suplement de betacarotè tindrà el mateix efecte que menjar les fruites i les hortalisses que el contenen. No obstant això, aquest no és el cas. Els estudis han trobat un major risc de contraure càncer de pulmó entre els participants de l'estudi.»*

A més dels anuncis, s'esmenten els “estudis” però sense cap descripció ni referència a cap publicació, la qual cosa representa un senyal d'advertència. És impossible saber si qui ho ha escrit ha buscat i avaluat els “estudis” o no, o si simplement va trobar de casualitat unes conclusions que van ser del seu grat.

Comparem això amb l'entrada de Wikipèdia (també en els primers deu):

*«Una revisió de tots els assajos aleatoritzats comparatius de la bibliografia científica realitzada per la Col·laboració Cochrane i publicada a JAMA el 2007 va trobar que el betacarotè augmentava la mortalitat entre un 1% i un 8% (risc relatiu: 1,05; interval de confiança del 95%: 1,01-1,08).[15] Tot i això, aquesta metanàlisi va incloure dos estudis grans per a fumadors, per la qual cosa no queda clar si els resultats s'apliquen a la població general.[16]»*

Aquesta entrada esmenta el tipus d'evidència científica (assajos aleatoritzats) i inclou les referències (els números entre claudàtors). Per això, ofereix garanties el fet que no hi hagi anuncis publicitaris i que es donin detalls específics sobre l'evidència científica.

***Pregunta 8: Hi ha fonts fiables d'informació que es puguin recomanar?***

No existeix una única font d'informació per a totes les malalties i els tractaments. Per aplicar els principis exposats en aquest llibre, els lectors potser hauran de desenvolupar algunes habilitats ells mateixos. Per exemple, a més dels capítols 6-8 d'aquest llibre, el llibre *Smart Health Choices*<sup>5</sup> (en anglès) ofereix alguns consells sobre com trobar bona informació i a què s'ha de prestar atenció.

Dels llocs web disponibles, pocs es basen principalment en revisions sistemàtiques. Entre ells es troba la Base de Dades Cochrane de Revisions Sistemàtiques (Cochrane Database of Systematic Reviews, [www.cochrane.org/reviews](http://www.cochrane.org/reviews) en anglès i [www.cochrane.es](http://www.cochrane.es) en castellà), que també conté resums per a no professionals, i el lloc web de l'IQWiG (en alemany, però també traduït a l'anglès a [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)). A més, hi ha molts llocs web que, en general, ofereixen bona informació, però no tots es basen en revisions sistemàtiques de la millor evidència científica disponible. Per exemple, NHS Choices i MEDLINE Plus són dues fonts d'informació de qualitat.

Per descomptat, també hi ha moltes coses de les quals dubtar. Especialment, convé prestar atenció als conflictes d'interessos, tal com succeeix amb aquells centres que podrien beneficiar-se econòmicament de les persones que es creuen la informació que es proporciona o d'altres que intentin vendre alguna cosa. No obstant això, aquests casos poden ser difícils de detectar; per exemple, segons l'esmentat al capítol 11, alguns grups de pacients reben finançament de companyies farmacèutiques i això pot contaminar la informació disponible.

***Pregunta 9: Com es pot evitar que a algunes persones se les "etiqueti" amb una "malaltia" i rebin tractaments innecessaris?***

La medicina ha fet avenços sorprenents: vacunes i antibiòtics per prevenir i tractar infeccions, pròtesis articulars, cirurgia de cataractes i tractament de càncers infantils, per anomenar-ne només alguns. No obstant això, aquest èxit incentiva la medicina a ampliar el seu abast a àrees en les quals el benefici és menor. Per a una persona amb un martell, el món sencer s'assembla a un clau; per a un metge (o una companyia farmacèutica) amb un tractament nou tot s'assembla a una malaltia. Per exemple, a mesura que es desenvolupen millors tractaments per a la diabetis i la pressió arterial alta, la temptació que se'ls presenta als metges és recomanar el seu ús als pacients amb resultats amb prou feines anormals. D'aquesta forma, augmenta de manera espectacular el nombre de persones etiquetades com a diabètiques o hipertenses i se'n



“medicalitza” a moltes que abans haurien estat considerades normals.

A més de qualsevol efecte advers del tractament (de vegades innecessari), aquest “etiquetatge” té conseqüències tant psicològiques com socials que poden afectar el sentit de benestar d’una persona i, a més, crear problemes amb la feina o l’assegurança. Per això és important que els pacients i la població en general reconeixin aquesta cadena d’esdeveniments; que s’aturin i analitzin el possible balanç de danys i beneficis abans de precipitar-se a acceptar un tractament. Com ja s’ha dit al capítol 4, el cribratge generalment causa aquests problemes d’etiquetatge a través del sobrediagnòstic i del possible sobretractament.

La primera defensa recomanable és desconfiar de les etiquetes i les proves diagnòstiques ulteriors que es proposin. El comentari aparentment frívol que una persona normal és algú a qui no s’ha investigat prou té un rerefons molt seriós. Per això, sempre és recomanable preguntar si la malaltia es considera d’alt o baix risc. A més, tal com s’ha suggerit abans, també s’ha de preguntar què passaria si no es fes res a curt termini: com es podria vigilar l’afecció i quin seria el senyal per ac-

### QUI TÉ DIABETIS?

Llavors, com es decideix qui té diabetis? Quan era a la facultat de medicina, la nostra regla numèrica era la següent: si la concentració sanguínia de glucosa en dejú era superior a 140, el pacient tenia diabetis. Però el 1997, el Comitè d’Experts per al Diagnòstic i la Classificació de la Diabetis Mellitus va redefinir el trastorn. Ara, si la concentració sanguínia de glucosa en dejú és superior a 126, el pacient té diabetis. Per això, totes les persones que tenen glucosa en sang entre 126 i 140 abans eren normals però ara tenen diabetis. Aquest petit canvi ha convertit a més d’1,6 milions de persones en pacients.

Això suposa un problema? Potser sí, potser no. Atès que vam canviar les regles, ara tractem a més pacients per diabetis. Això pot implicar que s’ha disminuït la probabilitat de complicacions diabètiques per alguns d’aquests nous pacients. Però com que aquests pacients tenen una diabetis més lleu (concentracions de glucosa relativament baixes d’entre 126 i 140), per començar corren un risc relativament baix de patir aquestes complicacions.

Welch HG, Schwartz LM, Woloshin S. *Overdiagnosed: making people sick in the pursuit of health*. Boston: Beacon Press, 2011. pàgs. 17-18.

tuar? Alguns metges senten alleujament quan els pacients no volen fer-se un tractament o una anàlisi de forma immediata. No obstant això, altres metges cauen en el parany de l'etiquetatge (etiqueta = malaltia = tractament obligatori) sense adonar-se que el pacient potser es conformaria amb esperar i veure si el problema millora o empitjora per si sol.

## QUIN ÉS EL CAMÍ A SEGUIR?

Les qüestions tractades anteriorment —sobre els dubtes i els valors individuals, de la comprensió de les estadístiques i com aquestes s'apliquen a les persones, dels dubtes d'estendre els tractaments eficaços a graus cada vegada més lleus d'una malaltia— totes parlen de la necessitat d'una millor comunicació entre el pacient i el metge i entre els professionals de la salut en general i els ciutadans als quals atenen. Per això clourem aquest capítol amb la Declaració de Salzburg sobre la presa de decisions compartida, que estableix un programa destinat a diferents grups per millorar la manera de treballar en equip.<sup>6-7</sup>

### **Declaració de Salzburg sobre la presa de decisions compartida**

#### **Fem una crida als metges a:**

- Reconèixer que tenen un imperatiu ètic de compartir les decisions importants amb els pacients;
- Estimular un flux d'informació bidireccional i encoratjar els pacients a fer preguntes, explicar les seves circumstàncies i expressar les seves preferències personals;
- Proporcionar informació exacta sobre les opcions i les incerteses, els beneficis i riscos del tractament, d'acord amb les millors pràctiques per a la comunicació de riscos;
- Adaptar la informació a la mesura de les necessitats de cada pacient i donar-los temps suficient per considerar les seves opcions;
- Reconèixer que la majoria de les decisions no s'han de prendre immediatament, i donar als pacients i a les seves famílies els recursos i l'ajuda necessaris per prendre decisions.

**Fem una crida als metges, investigadors, editors, periodistes i altres a:**

- Fer tot el possible perquè la informació que proporcionen sigui clara, actualitzada i basada en evidència científica i que es declari els conflictes d'interessos.

**Fem una crida als pacients a:**

- Expressar les seves preocupacions, preguntar i parlar sobre el que és important per a ells;
- Reconèixer que tenen dret a ser participants en igualtat de condicions en l'atenció que reben;
- Buscar i utilitzar informació sanitària de qualitat.

**Fem una crida als responsables de definir les polítiques de salut a:**

- Adoptar polítiques que fomentin la presa de decisions compartida, inclòs el seu mesurament, com un estímul per a la millora;
- Modificar les lleis de consentiment informat per donar suport a l'adquisició d'habilitats i eines per a la presa de decisions compartida.

**Per què?**

- Gran part de l'atenció que reben els pacients es basa en la capacitat i la preparació dels metges encarregats de proporcionar-la, més que en normes àmpliament acceptades de bones pràctiques o en les preferències dels pacients per rebre tractament.
- Els metges sovint són lents en reconèixer el grau en què els pacients desitgen participar en la comprensió dels seus problemes de salut, en conèixer les opcions disponibles per a ells i en la presa de decisions que tinguin en compte les seves preferències personals.
- Molts pacients i les seves famílies tenen dificultats per prendre part activa en les decisions que formen part de l'atenció mèdica. Alguns pacients no tenen la confiança suficient per qüestionar els professionals de la salut. Molts només tenen un coneixement escàs sobre la salut i els seus determinants i no saben on trobar informació clara, fiable i fàcil d'entendre.



## 13 Fer recerca per les raons correctes: projecte per a un futur millor

---

Sense cap dubte, la recerca mèdica ha contribuït a una vida més llarga i de millor qualitat. No obstant això, en aquest llibre il·lustrem com els “motors” actuals de la recerca, comercials i acadèmics, no han fet prou per reconèixer i tractar les prioritats dels pacients.

Cada any a tot el món es destinen xifres astronòmiques, més de 100.000 milions de dòlars, al finançament de la investigació mèdica.<sup>1</sup> No obstant això, la major part d'aquests fons s'inverteixen en estudis de laboratori i amb animals, en lloc de fer-ho en estudis que podrien aportar evidència científica amb un impacte positiu més immediat per als pacients.

Fins i tot quan es tracta de decidir quines preguntes sobre els efectes dels tractaments s'estudiaran, les prioritats dels pacients s'ignoren àmpliament. Gràcies al seu poder econòmic, la indústria farmacèutica és una part molt influent en les decisions sobre quins temes s'investigaran. Pel fet que la indústria pot pagar generosament (milers d'euros/l·liures/dòlars) per cada pacient incorporat en els seus assajos clínics, els investigadors i les institucions en les quals treballen moltes vegades participen en assajos clínics que tracten preguntes d'interès per a la indústria en lloc d'intentar resoldre aquelles que interessin els pacients.

Lamentablement, molts dels diners que s'inverteixen en recerca mèdica es malgasten en successives etapes: en formular preguntes d'investigació incorrectes, en realitzar estudis que són innecessaris o que estan mal dissenyats, en no publicar ni fer accessibles per complet els resultats de la recerca i en reportar resultats d'investigació tendenciosos i inútils. Aquest és un assumpte que ens ha d'importar a tots, els investigadors, els patrocinadors de la recerca, els metges, els contribuents i, sobretot, els pacients.

Abans d'exposar el nostre projecte per a un futur millor, descrivim breument per què, per tal que la investigació sigui millor, és de vital importància el següent:

1. formular les preguntes d'investigació correctes;
2. dissenyar i dur a terme correctament la recerca;
3. publicar tots els resultats i facilitar l'accés a aquests;
4. produir reports de la recerca que siguin imparcials i útils.



**Figura 15.** Com els diners que s'inverteixen en la recerca mèdica es malgasten en successives etapes.<sup>1</sup>

### 1. Formular les preguntes d'investigació correctes

De vegades els metges no saben quin tractament sigui probablement el millor per als seus pacients perquè les opcions disponibles no s'han estudiat degudament. Aquests estudis, que poden tenir conseqüències importants per a l'atenció dels pacients, potser siguin d'èscàs o cap interès per a la indústria o el món acadèmic, de manera que les preguntes importants continuen sense resposta. I el fet de no respondre aquestes preguntes pot comportar un dany immens. Prenguem l'exemple de si

els corticosteroides administrats a les persones amb dany cerebral causat per lesions físiques augmenten o disminueixen les seves probabilitats de supervivència. Els corticosteroides es van utilitzar durant dècades abans que un estudi ben dissenyat demostrés que aquest tractament establert probablement havia causat la mort a milers de pacients amb lesió cerebral.<sup>2</sup> Al principi, la indústria i alguns investigadors acadèmics es van oposar a les propostes de realització d'aquest estudi. Per què? Perquè participaven en assajos comercials de medicaments nous i costosos (denominats “fàrmacs neuroprotectors”) per avaluar els seus efectes en termes de resultats que tenien una importància qüestionable per als pacients, i no volien competència que els tragués participants.

Una altra raó per ocupar-se d'aquestes preguntes sense resposta és la de vetllar perquè no es malgastin recursos valuosos per a l'atenció sanitària. Quan en els anys quaranta es va introduir l'administració d'una solució d'albumina humana per via intravenosa per a la reanimació dels cremats i altres pacients en estat crític, la teoria indicava que aquest tractament havia de reduir les seves probabilitats de morir. Increïblement, fins als anys noranta no es van fer estudis imparcials per comprovar aquesta teoria. En aquesta època, en una revisió sistemàtica dels assajos aleatoritzats pertinents no va ser possible trobar cap evidència científica que la solució d'albumina humana reduís el risc de mort en comparació amb les solucions salines simples. El que la revisió sistemàtica va revelar, de fet, va ser que si l'albumina tenia algun efecte sobre el risc de mort era el d'augmentar-lo.<sup>3</sup> Els resultats de la revisió esmentada van motivar els metges d'Austràlia i Nova Zelanda a col·laborar en la primera comparació imparcial suficientment àmplia entre la solució d'albumina humana i la solució salina intravenosa, un altre líquid emprat per a la reanimació.<sup>4</sup> Aquest estudi, que s'hauria d'haver fet mig segle abans, no va poder trobar cap prova que l'albumina fos millor que la solució salina. Atès que l'albumina és gairebé 20 vegades més costosa que la solució salina, durant els darrers 50 anys s'han desaprofitat enormes quantitats de diners dels pressupostos sanitaris a tot el món.

## 2. Dissenyar i dur a terme correctament la recerca

Davant l'estímul de treballs que revelaven la deficient qualitat de molts informes d'assajos clínics, s'han elaborat i aplicat normes per a la redacció i publicació d'articles científics. Segons aquestes normes, s'ha d'especificar a quants pacients s'ha convidat a participar en un estudi i quants han refusat la invitació. Els resultats es presenten segons els diversos grups de tractament seleccionats des de l'inici. Però encara

queda molt per millorar: a) la tria de les preguntes que es plantegen en la investigació; b) la forma com es plantegen aquestes preguntes per assegurar que els resultats dels tractaments elegits per ser avaluats siguin aquells que els pacients consideren importants; i c) la informació que es posa a disposició dels pacients (vegeu els capítols 11 i 12).

Per explorar si és factible i acceptable un assaig proposat, poden ser útils els estudis preliminars amb grups de pacients. Aquests estudis poden posar de relleu les deficiències en el disseny, ajudar a definir els resultats més pertinents o fins i tot demostrar que la hipòtesi no serveix com a punt de partida.<sup>5-6</sup>

Això pot estalviar molt de temps, diners i frustració. L'assaig clínic en homes amb càncer de pròstata localitzat que s'ha descrit al capítol 11 va mostrar com es va millorar el disseny de l'estudi mitjançant la consideració meticulosa dels termes emprats pels metges per descriure la finalitat de l'assaig i les opcions de tractament. L'anàlisi dels punts de vista dels pacients va fer possible un estudi acceptable, perquè s'havien identificat les preocupacions i les necessitats d'informació dels homes convidats a participar-hi, de manera que la informació proporcionada als possibles participants va tenir en compte aquestes troballes.<sup>7</sup>

### **3. Publicar tots els resultats i facilitar l'accés a aquests**

La publicació selectiva dels resultats de la investigació pot produir biaixos greus. Alguns estudis “negatius” mai no s'arriben a publicar quan els resultats no coincideixen amb les expectatives dels investigadors o dels patrocinadors. Sense la publicació d'un article que n'expliqui els resultats, aquests assajos desapareixen sense deixar rastre.<sup>8</sup> Més encara, els resultats d'assajos publicats es poden informar d'una manera selectiva, és a dir, s'exclouen alguns dels resultats perquè no són tan “positius” per al tractament que s'està estudiant.<sup>9</sup> Hi ha hagut pacients que han patit i han mort a causa d'informes tendenciosos de la recerca sobre els efectes dels tractaments. Aquesta pràctica és contrària a l'ètica i a la ciència.

### **4. Produir informes de recerca imparcials i útils**

Encara que els estudis es publiquin, sovint s'ometen elements importants que permetrien als lectors avaluar i aplicar les troballes. En una revisió de 519 assajos aleatoritzats publicats en revistes científiques prestigioses durant el desembre del 2000, es va trobar que el 82% no descrivia el procés d'ocultació de l'assignació i el 52% no presentava els detalls de les mesures preses per reduir els biaixos de l'observador, dues



característiques fonamentals per als bons estudis, segons s'ha indicat al capítol 6.<sup>10</sup> Aquesta comunicació deficient dels detalls s'estén fins i tot a la descripció dels tractaments utilitzats. Un assaig en què es va demostrar que lliurar un fulletó específic (en comparació amb cap fulletó) era útil per als pacients amb síndrome de còlon irritable va ometre descriure el contingut del fulletó o la forma d'obtenir-lo; per tant, cap altre pacient o metge podia utilitzar el "tractament". Aquest és tan sols un exemple d'una anàlisi dels assajos publicats a les principals revistes científiques en què es va trobar que aproximadament un terç ometen aquests detalls crucials.<sup>11</sup>

Finalment, la majoria dels assajos publicats no situa els resultats en el context d'assajos similars anteriors. Sense aquesta informació clau, com s'ha explicat al capítol 8, és impossible saber el que veritablement signifiquen els resultats. Els seguiments trimestrals dels assajos aleatoritzats publicats en cinc revistes mèdiques importants en un període de 12 anys (1997-2009) il·lustren la magnitud del problema. En general, només 25 de 94 (27%) informes van fer alguna referència a les revisions sistemàtiques d'assajos similars. Només 3 de 94 informes realment contenien revisions actualitzades que incorporaven els nous resultats i demostraven així quina diferència havien marcat els nous resultats en relació amb tota l'evidència científica. Lamentablement, no hi ha evidència científica sobre si milloren les pràctiques per a la redacció i publicació dels estudis amb el pas del temps.<sup>12</sup> Aquesta limitació pot comportar que els metges utilitzin diferents tractaments segons la revista científica que llegeixin.

## PROJECTE PER A UN FUTUR MILLOR

Es podria impulsar la recerca mèdica que sigui necessària i la seva execució i comunicació podrien ser adequades en la forma i el temps. Si es prenen per separat, cap de les propostes que s'exposen a continuació és nova. Si es prenen en conjunt, i si els pacients i els metges col·laboren en promoure-les, els nostres vuit punts d'acció constitueixen el projecte per millorar en el futur l'avaluació i l'ús dels tractaments.

### **1. Ampliar els coneixements generals de la població per poder jutjar si les afirmacions sobre els efectes dels tractaments són fidedignes**

Una condició per al canvi és una major conscienciació pública de com els biaixos i el paper de l'atzar poden distorsionar greument l'evidència

científica sobre els efectes dels tractaments. Una de les característiques més importants de la recerca científica, reconèixer i minimitzar els biaixos, difícilment podria considerar-se part del “coneixement general”. Es necessiten esforços més vigorosos per reduir aquestes greus deficiències de coneixement i perquè tals conceptes siguin una part integrant de l'educació, des de l'edat escolar en endavant.

## **2. Augmentar la capacitat per realitzar, mantenir i difondre revisions sistemàtiques de l'evidència dels estudis sobre els efectes dels tractaments**

Moltes de les respostes a les preguntes sobre els efectes dels tractaments es poden resoldre amb facilitat revisant sistemàticament l'evidència científica disponible, mantenint actualitzades aquestes revisions i difonent els resultats de manera eficaç a professionals i pacients. Queda molt per fer abans no es puguin consultar fàcilment els missatges de l'evidència científica existents a les revisions sistemàtiques. La resolució d'aquesta deficiència ha de ser una de les prioritats dels sistemes de salut, de manera que la informació fidedigna sobre els efectes dels tractaments es sintetitzi i estigui fàcilment accessible.

## **3. Fomentar l'honestedat quan hi hagi incertesa sobre els efectes dels tractaments**

Admetre la incertesa sol ser difícil per als professionals de la salut i els pacients no sempre ho accepten de bon grat. Per tant, de vegades es dona als pacients una falsa sensació de seguretat i no se'ls informa sobre les incerteses en l'evidència científica. Si els metges i els pacients desitgen col·laborar per a una avaluació més eficaç dels efectes dels tractaments, uns i altres han d'estar més disposats a reconèixer que els tractaments avaluats inadequadament poden fer molt de mal i a familiaritzar-se més amb els mètodes necessaris per a obtenir evidència científica fiable. Cal trobar els millors mitjans per tal que això succeeixi.

## **4. Reconèixer i donar prioritat a la recerca que busca respondre les preguntes que són importants per a pacients i metges**

Als programes d'aquells que financen la recerca i de les institucions acadèmiques predomina la investigació bàsica, que té escasses probabilitats de beneficiar els pacients en un futur proper, i aquella adreçada a engrossir al màxim els guanys de la indústria. La investigació aplicada que cerca resoldre preguntes que no ofereixen un possible lucre, però que sí que interessin els pacients, ha de lluitar per obtenir els recursos,

tot i que es financi amb fons públics. Hem d'insistir per tal que es presti més atenció a les preguntes de pacients i metges sobre els efectes dels tractaments, i perquè els finançadors les tinguin en compte i prioritzin la recerca que tendeix a aclarir aquestes incerteses.

### **5. Fer aflorar la doble vara de mesurar que s'aplica al consentiment per rebre un tractament**

Els metges que estan disposats a admetre les incerteses sobre els efectes dels tractaments i intentar resoldre-les en comparacions formals entre tractaments estan subjectes a regles més estrictes en la seva interacció amb els pacients que els seus col·legues que no hi estan disposats. Aquesta doble vara de mesurar perversa és il·lògica i indefensible. Quan hi hagi incerteses sobre els efectes d'un tractament, la participació en assajos aleatoritzats o altres mètodes d'avaluació imparcial haurien de ser la norma. Hem de treballar perquè la participació en estudis sobre els efectes dels tractaments no es presenti com una aventura necessàriament perillosa alhora que es dona a entendre que la pràctica "convencional" sempre és eficaç i innòcua.

### **6. Reduir les ineficiències dins de la comunitat científica**

A moltes persones els sorprèn assabentar-se que els investigadors no estan obligats a avaluar sistemàticament els coneixements ja existents quan sol·liciten el finançament i l'aprovació ètica per a nous estudis. Les conseqüències són inevitables: es continua fent recerca mal dissenyada i clarament innecessària, en una proporció que és inadmissible per motius ètics i científics. S'ha d'exigir a les entitats que financen la recerca i als comitès d'ètica de la investigació que s'assegurin que els investigadors no emprenen estudis nous de qualsevol classe sense consultar les revisions sistemàtiques de l'evidència científica pertinent que existeix prèviament. Els nous articles que informen dels resultats de la recerca han de començar fent referència a les revisions sistemàtiques que estableixen perquè és necessari fer un estudi addicional i han d'acabar mostrant quina diferència han marcat els nous resultats en relació amb tota l'evidència científica.

### **7. Proscriure les pràctiques de publicació esbiaixada**

S'han de prendre mesures per ajudar a eradicar les pràctiques de publicació tendenciosa tant a l'inici com al final dels assajos. En començar un assaig cal registrar-lo i el públic hauria de tenir la possibilitat d'examinar-ne els protocols. En acabar, els resultats de tots els assajos s'han

de publicar i les dades sense processar han d'estar accessibles per a la seva posterior anàlisi minuciosa.

## **8. Exigir la transparència de la informació sobre els interessos comercials i altres conflictes d'interessos**

Actualment existeixen proves considerables que els interessos financers creats i d'altres tipus de vegades tenen prioritat sobre els interessos dels pacients en el disseny, l'execució, l'anàlisi, la interpretació i l'ús de la investigació. Això posa en perill la confiança mútua necessària per permetre que la recerca atengui amb més eficàcia els interessos dels pacients. S'ha d'exigir a tots els involucrats, des de les empreses comercials fins als grups de pressió dels pacients, que siguin transparents pel que fa als interessos creats que no siguin el benestar dels pacients.

### **Ara és el moment per a l'acció**

Fa molt temps que es necessita una revolució en la manera de posar a prova els tractaments. Si els professionals de la salut i els pacients actuen junts, les accions que acabem d'exposar es poden dur a la pràctica. Vostès, els lectors, han d'exigir que hi hagi un canvi, i que aquest canvi s'iniciï ara mateix.

### **UN PLA D'ACCIÓ: QUÈ POT FER VOSTÈ?**

Reconegui les preguntes sobre els efectes dels tractaments que són importants per a vostè.

Aprengui a reconèixer la incertesa; faci's escoltar; formuli preguntes; busqui respostes veritables.

No tingui por de preguntar al seu metge quins tractaments hi ha disponibles; què pot succeir si tria un tractament en particular i què podria succeir si no ho fa.

En reflexionar sobre els possibles tractaments, pot ser útil la informació sobre els ajuts per a la presa de decisions que s'ofereixen en anglès a: [www.ohri.ca/DecisionAid](http://www.ohri.ca/DecisionAid) o en català a: <http://canalsalut.gencat.cat/ca/tematics/decisiones-compartides/>.

Mantingui un escepticisme sa sobre les afirmacions infundades i la informació en els mitjans de comunicació sobre els "avenços revolucionaris" en matèria de tractaments; sobre la manera en què

es donen les xifres en els mitjans de comunicació, especialment els nombres grans en els titulars.

Desconfiï dels tractaments que li ofereixin a vostè o a la seva família sobre la base de creences i dogmes, però no sustentats per evidència científica fiable.

Sigui caut amb les “etiquetes” de malaltia innecessàries i les proves diagnòstiques excessives (vegeu els capítols 2 i 4), esbrini si la malaltia en qüestió es considera d'alt o de baix risc per a vostè. Pregunti què passaria si no es fes res a curt termini.

Accepti participar en un assaig clínic únicament amb les següents condicions: 1) que el protocol de l'assaig s'hagi registrat i estigui a disposició del públic; 2) que en el protocol es mencionin les revisions sistemàtiques de l'evidència científica existent, i que aquestes demostrin que l'assaig està justificat; i 3) que vostè rebi un compromís per escrit que els resultats de l'assaig es publicaran complets i que s'enviaran a tots els participants que indiquin que desitgen rebre'ls.

Doni suport i col·labori amb professionals de la salut, investigadors, finançadors de la recerca i aquells que estiguin intentant promoure estudis que abordin les preguntes sobre els efectes dels tractaments que li importen a vostè i que no s'han respost adequadament.

Promogui una major educació sobre els efectes dels biaixos i el paper de l'atzar; i exerceixi pressió davant dels seus representants polítics electes o altres autoritats pertinents perquè treballin més a favor de la inclusió d'aquest tema en els programes educatius, començant per l'ensenyament primari.



# Referències

---

## Pròleg de Ben Goldacre

- 1 Lexchin J, Bero LA, Djulbegovic B, *et al.* Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: systematic review. *BMJ* 2003;326:1167-70.
- 2 Schwitzer G, Ganapati M, Henry D, *et al.* What are the roles and responsibilities of the media in disseminating health information? *PLoS Med* 2(7):e215.
- 3 Wilson PM, Booth AM, Eastwood A, *et al.* Deconstructing media coverage of trastuzumab (Herceptin): an analysis of national newspaper coverage. *Journal of the Royal Society of Medicine* 2008;101:125-32.
- 4 Shang A, Huwiler-Muntener K, Nartey L, *et al.* Are the clinical effects of homoeopathy placebo effects? Comparative study of placebo-controlled trials of homoeopathy and allopathy. *Lancet* 2005;366:726-32.
- 5 Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud LL, *et al.* Antioxidant supplements for prevention of mortality in healthy participants and patients with various diseases. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 2. Art. No.: CD007176.

## Introducció

- 1 Nolte E, McKee CM. *Does health care save lives? Avoidable mortality revisited.* Londres: Nuffield Trust, 2004.
- 2 Nolte E, McKee CM. Measuring the health of nations: updating an earlier analysis. *Health Affairs* 2008;27(1):58-77.
- 3 Gigerenzer G. *Reckoning with risk.* Londres: Penguin Books, 2003. Citant a Franklin B. Letter to Jean Baptiste Le Roy, 13 de novembre de 1789. Writings, vol. x.
- 4 Goldacre B. *Bad Science.* Londres: Fourth Estate, 2008, pàg. x.
- 5 Matthews A, Dowswell T, Haas DM, *et al.* Interventions for nausea and vomiting in early pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 9. Art. No.: CD007575.
- 6 Irwig L, Irwig J, Trevena L, *et al.* Smart health choices: making sense of health advice. Londres: Hammersmith Press, 2008. El pdf es pot consultar lliurement a: [www.health.usyd.edu.au/shdg/resources/smart\\_health\\_choices.php](http://www.health.usyd.edu.au/shdg/resources/smart_health_choices.php) i a [www.jameslindlibrary.org](http://www.jameslindlibrary.org).
- 7 Woloshin S, Schwartz LM, Welch HG. *Know your chances: understanding health statistics.* Berkeley: University of California Press, 2008. El pdf es pot consultar lliurement a: [www.jameslindlibrary.org](http://www.jameslindlibrary.org).

## Capítol 1. Això és nou... però, és millor?

- 1 Vandenbroucke JP. Thalidomide: an unanticipated adverse event. 2003. Disponible a: [www.jameslindlibrary.org](http://www.jameslindlibrary.org).

- 2 Stephens T, Brynner R. *Dark medicine: the impact of thalidomide and its revival as a vital medicine*. Cambridge, Mass: Perseus Publishing, 2001.
- 3 Thomson D, Capstick T. How a risk management programme can ensure safety in thalidomide use. *Pharmaceutical Journal* 2004 Feb 14:194-5.
- 4 Krumholz HM, Ross JR, Presler AH, et al. What have we learnt from Vioxx? *BMJ* 2007;334:120-3.
- 5 Les declaracions de Merck del 7 de desembre de 2009 sobre els processos judicials a Vioxx a Ontario, Canadà, i del 4 de març de 2010 sobre el judici a Vioxx a Austràlia, estan disponibles a: [www.merck.com](http://www.merck.com).
- 6 Cohen D. Rosiglitazone what went wrong? *BMJ* 2010;341:c4848.
- 7 Lehman R, Yudkin JS, Krumholz HM. Licensing drugs for diabetes: surrogate end points are not enough, robust evidence of benefits and harms is needed. *BMJ* 2010;341:c4805.
- 8 Blackstone EH. Could it happen again? The Bjork-Shiley convexo-concave heart valve story. *Circulation* 2005;111:2717-19.
- 9 Wilson PM, Booth AM, Eastwood A, et al. Deconstructing media coverage of trastuzumab (Herceptin): an analysis of national newspaper coverage. *Journal of the Royal Society of Medicine* 2008;101:125-32.
- 10 Timmins N. Drugs watchdog gets harsh treatment. *Financial Times*, 8 d'octubre de 2005, pàg. 6.
- 11 Hawkes N. Wonder drug is "cure" for cancer, say doctors. *The Times*, 20 d'octubre de 2005.
- 12 Press MF, Sauter G, Bernstein L, et al. Diagnostic evaluation of HER-2 as a molecular target: an assessment of accuracy and reproducibility of laboratory testing in large, prospective, randomized clinical trials. *Clinical Cancer Research* 2005;11(18):6598-607.
- 13 NICE draft guidance on trastuzumab (Herceptin) for early breast cancer (comunicat de premsa), 9 de juny de 2006. [www.nice.org.uk/page.aspx?o=328789](http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=328789).
- 14 Cumming J, Mays N, Daube J. How New Zealand has contained expenditure on drugs. *BMJ* 2010;340:1224-6.
- 15 NHS NICE Technology Appraisal TA34. *Guidance on the use of trastuzumab for the treatment of advanced breast cancer*. Data de publicació: març de 2002; data de revisió: abril de 2005. [www.nice.org.uk/TA34](http://www.nice.org.uk/TA34).

## Capítol 2. Beneficis esperats que no es materialitzen

- 1 Gilbert R, Salanti G, Harden M, et al. Infant sleeping position and the sudden infant death syndrome: systematic review of observational studies and historical review of clinicians' recommendations from 1940-2000. *International Journal of Epidemiology* 2005;34:74-87.
- 2 Furberg CD. Effect of antiarrhythmic drugs on mortality after myocardial infarction. *American Journal of Cardiology* 1983;52:32C-36C.
- 3 Chalmers I. In the dark. Drug companies should be forced to publish all the results of clinical trials. How else can we know the truth about their products? *New Scientist* 2004, 6 de març, pàg. 19. Citant a Moore T. *Deadly Medicine*. Nova York: Simon and Schuster, 1995.
- 4 Cowley AJ, Skene A, Stainer K, et al. The effect of lorainide on arrhythmias and survival in patients with acute myocardial infarction: an example of publication bias. *International Journal of Cardiology* 1993;40:161-6.
- 5 Chalmers I. Evaluating the effects of care during pregnancy and childbirth. A: Chalmers I, Enkin M, Keirse MJNC, eds. *Effective care in pregnancy and*



- childbirth*. Oxford: Oxford University Press, 1989:3-38.
- 6 Ulfelder H. The stilbestrol disorders in historical perspective. *Cancer* 1980;45:3008-11.
  - 7 Office of Technology Assessment. *Identifying health technologies that work: searching for evidence*. Washington, DC: US Government Printing Office, 1994.
  - 8 Hemminki E, McPherson K. Impact of postmenopausal hormone therapy on cardiovascular events and cancer: pooled data from clinical trials. *BMJ* 1997;315:149-53.
  - 9 Anonymous. HRT: update on the risk of breast cancer and long-term safety. *Current Problems in Pharmacovigilance* 2003;29:1-3. Citant els resultats de Women's Health Initiative randomized controlled trial (JAMA 2003;289:3243-53) i Million Women Study (*Lancet* 2003;362:419-27).
  - 10 Roberts H. Hormone replacement therapy comes full circle. *BMJ* 2007;335:219-20.
  - 11 Williams HC. Evening primrose oil for atopic dermatitis: time to say goodnight (editorial). *BMJ* 2003;327:1358-9.
  - 12 Hoare C, Li Wan Po A, Williams H. Systematic review of treatment for atopic eczema. *Health Technology Assessment* 2000;4(37):1-191.
  - 13 Takwale A, Tan E, Agarwal S, et al. Efficacy and tolerability of borage oil in adults and children with atopic eczema: randomised, double blind, placebo controlled, parallel group trial. *BMJ* 2003;327:1385-7.

### Capítol 3. Més no necessàriament vol dir millor

- 1 Crile G. A plea against blind fear of cancer. *Life*, 31 d'octubre de 1955, pàgs. 128-32.
- 2 Baum M, Houghton J. Contribution of randomised controlled trials to understanding and management of early breast cancer. *BMJ* 1999;319:568-71.
- 3 Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, et al. Twenty-year follow up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *New England Journal of Medicine* 2002;347:1227-32.
- 4 Baum M. *Breast beating: a personal odyssey in the quest for an understanding of breast cancer, the meaning of life and other easy questions*. Londres: Anshan, 2010.
- 5 Japanese Breast Cancer Society. Results of questionnaires concerning breast cancer surgery in Japan 1980-2003. *Breast Cancer* 2005;12(1).
- 6 Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of adjuvant tamoxifen and of cytotoxic therapy on mortality in early breast cancer. An overview of 61 randomized trials among 28,896 women. *New England Journal of Medicine* 1988;319:1681-92.
- 7 Lloc web de Clinical Trial Service Unit: [www.ctsuo.ox.ac.uk](http://www.ctsuo.ox.ac.uk).
- 8 Lloc web de la Col·laboració Cochrane: [www.cochrane.org](http://www.cochrane.org).
- 9 Kolata G, Eichenwald K. Health business thrives on unproven treatment, leaving science behind. Informe especial del *New York Times*, 2 d'octubre de 1999.
- 10 Farquhar C, Marjoribanks J, Bassler R, et al. High dose chemotherapy and autologous bone marrow or stem cell transplantation versus conventional chemotherapy for women with early poor prognosis breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 3. Art. No.: CD003139.
- 11 Farquhar C, Marjoribanks J, Bassler R, et al. High dose chemotherapy and autologous bone marrow or stem cell transplantation versus conventional chemotherapy for women with metastatic breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 3. Art. No.: CD003142.
- 12 Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER-2-positive breast cancer. *New England Journal of Medicine*

- 2005;353:1659-72.
- 13 Romond EH, Perez EA, Bryant J, *et al.* Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER-2-positive breast cancer. *New England Journal of Medicine* 2005;353:1673-84.
  - 14 Carlson GW, Woods WC. Management of axillary lymph node metastasis in breast cancer: making progress. *JAMA* 2011;305:606-7.

**Capítol 4. Abans no necessàriament vol dir millor**

- 1 Raffle A, Gray M. *Screening: evidence and practice*. Oxford: Oxford University Press, rev. repr., 2009.
- 2 Sense About Science. *Making sense of screening*. Londres: Sense About Science, 2009. Disponible a: [www.senseaboutscience.org](http://www.senseaboutscience.org).
- 3 Goodman MT, Gurney JG, Smith MA, *et al.* Sympathetic nervous system tumors. A: Ries LAG, Smith MA, Gurney JG, *et al.* (eds). *Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975-1995*. National Cancer Institute, SEER Program. NIH Pub. No.99-4649. Bethesda, MD, 1999. La Monografia Pediàtrica del SEER està disponible a: <http://seer.cancer.gov/publications/childhood>.
- 4 Mullassery D, Dominici C, Jesudason EC, *et al.* Neuroblastoma: contemporary management. *Archives of Disease in Childhood — Education and Practice* 2009;94:177-85.
- 5 Morris JK. Screening for neuroblastoma in children. *Journal of Medical Screening* 2002;9:56.
- 6 Raffle A, Gray M. *op. cit.*, pàgs. 89-92.
- 7 Welch HG. *Should I be tested for cancer? Maybe not and here's why*. Berkeley and Los Angeles: University of California Press, 2004, pàg. 77.
- 8 Cosford PA, Leng GC, Thomas J. Screening for abdominal aortic aneurysm. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2007, Issue 2, Art. No.: CD002945.
- 9 Welch HG. Screening mammography – a long run for a short slide? *New England Journal of Medicine* 2010; 363:1276-8.
- 10 Heath I. It is not wrong to say no. Why are women told only the benefits of breast screening and none of the possible harms? *BMJ* 2009; 338:1534.
- 11 Gøtzsche PC, Nielsen M. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 1. Art. No.: CD001877.
- 12 Kösters JP, Gøtzsche PC. Regular self-examination or clinical examination for early detection of breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 2. Art. No.: CD003373. (Sense canvis, actualitzada, número 3, juliol 2008.)
- 13 McPherson K. Should we screen for breast cancer? *BMJ* 2010;340:c3106.
- 14 Cancer Research UK. Prostate cancer – UK incidence statistics. Actualitzat el 23 de desembre de 2010. <http://info.cancerresearchuk.org/cancerstats/types/prostate/incidence>.
- 15 Chapman S, Barratt A, Stockler M. *Let sleeping dogs lie? What men should know before getting tested for prostate cancer*. Sydney: Sydney University Press, 2010. Es pot consultar el pdf a: <http://ses.library.usyd.edu.au/bitstream/2123/6835/3/Let-sleeping-dogs-lie.pdf>.
- 16 Holmström B, Johansson M, Bergh A, *et al.* Prostate specific antigen for early detection of prostate cancer: longitudinal study. *BMJ* 2009;339:b3537.
- 17 Djulbegovic M, Beyth RJ, Neuberger MM, *et al.* Screening for prostate cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2010;341:c4543.

- 18 Stark JR, Mucci L, Rothman KJ, *et al.* Prostate cancer screening: the controversy continues. *BMJ* 2009;339:b3601.
- 19 National Lung Screening Trial Research Team. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *New England Journal of Medicine* 2011;365:395-409.
- 20 Moynihan R. Beware the fortune tellers peddling genetic tests. *BMJ* 2010;341:c7233.
- 21 Thornton H. The screening debates: time for a broader approach? *European Journal of Cancer* 2003;39:1807-9.
- 22 Adaptat de Wilson JMG, Jungner G. *Principles and practice of screening for disease*. Public health paper no 34. Ginebra: Organització Mundial de la Salut, 1968.
- 23 COMARE 12th Report: The impact of personally initiated X-ray computed tomography scanning for the health assessment of asymptomatic individuals. Comunicat de premsa, 19 de desembre de 2007. [www.comare.org.uk/12thReportPressRelease.htm](http://www.comare.org.uk/12thReportPressRelease.htm).
- 24 Department of Health. Better protection for patients having 'MOT' scans: [http://webarchive.nationalarchives.gov.uk/+/www.dh.gov.uk/en/MediaCentre/Pressreleasesarchive/DH\\_115243](http://webarchive.nationalarchives.gov.uk/+/www.dh.gov.uk/en/MediaCentre/Pressreleasesarchive/DH_115243).
- 25 Food and Drug Administration. Radiation-emitting products: Computed tomography and full-body CT scans – what you need to know: [www.fda.gov/radiation-emittingProducts](http://www.fda.gov/radiation-emittingProducts).

### **Capítol 5. Com afrontar la incertesa sobre els efectes dels tractaments**

- 1 Cabello JB, Burls A, Empananza JI, *et al.* Oxygen therapy for acute myocardial infarction. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 6. Art No.: CD007160.
- 2 Glasziou P, Chalmers I, Rawlins M, *et al.* When are randomised trials unnecessary? Picking signal from noise. *BMJ* 2007;334:349-51.
- 3 Goh CL. Flashlamp-pumped pulsed dye laser (585nm) for the treatment of portwine stains: a study of treatment outcome in 94 Asian patients in Singapore. *Singapore Medical Journal* 2000;41:24-28.
- 4 Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ, *et al.* Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *New England Journal of Medicine* 2001;344:1031-7.
- 5 Goldman J for the British Committee for Standards in Haematology. *Recommendations for the management of BCR-ABL-positive chronic myeloid leukaemia*. Londres: BSH, 2007.
- 6 Purohit N, Ray S, Wilson T, *et al.* The parent's kiss: an effective way to remove paediatric nasal foreign bodies. *Annals of the Royal College of Surgeons of England* 2008;90:420-2.
- 7 Sanghavi DM. How should we tell the stories of our medical miracles? *Lancet* 2010;375:2068-9.
- 8 Leaute-Labreze C, Dumas la Roque E, Hubische T, *et al.* Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *New England Journal of Medicine* 2008;358:2649-51.
- 9 Huikeshoven M, Koster PHL, de Borgie CAJM, *et al.* Re-darkening of portwine stains 10 years after pulsed-dye-laser treatment. *New England Journal of Medicine* 2007;356:1235-40.
- 10 Waner M. Recent developments in lasers and the treatment of birthmarks. *Archives of Disease in Childhood* 2003;88:372-4.

- 11 Anti-Thrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Lloc web de la Clinical Trial Service Unit: [www.ctsu.ox.ac.uk/projects/att](http://www.ctsu.ox.ac.uk/projects/att).
- 12 Lin CWC, Moseley AM, Refshauge KM. Rehabilitation for ankle fractures in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 3. Art. No.: CD005595.
- 13 Lindley RI. Personal communication, 2005.
- 14 Wardlaw JM, Murray V, Berge E, *et al*. Thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 4. Art. No.: CD000213.
- 15 Schmidt B, Roberts RS, Davis P, *et al*; for the Caffeine for Apnea of Prematurity Trial Group. Long-term effects of caffeine therapy for apnea of prematurity. *New England Journal of Medicine* 2007;357:1893-902.
- 16 Caffeine citrate (Comment) in *Neonatal Formulary* 5. Disponible a: [www.blackwellpublishing.com/medicine/bmj/nnf5/pdfs/comment/caffeine1.pdf](http://www.blackwellpublishing.com/medicine/bmj/nnf5/pdfs/comment/caffeine1.pdf).
- 17 Kenyon S, Pike, K, Jones DR, *et al*. Childhood outcomes after prescription of antibiotics to pregnant women with preterm rupture of the membranes: 7-year follow-up of the ORACLE I trial. *Lancet* 2008;372:1310-18.
- 18 Kenyon S, Pike K, Jones DR, *et al*. Childhood outcomes after prescription of antibiotics to pregnant women with spontaneous preterm labour: 7-year follow-up of the ORACLE II trial. *Lancet* 2008;372:1319-27.
- 19 Erythromycin (Comment) in: *Neonatal Formulary* 5. Disponible a: [www.blackwellpublishing.com/medicine/bmj/nnf5/pdfs/commentary/erythromycin.pdf](http://www.blackwellpublishing.com/medicine/bmj/nnf5/pdfs/commentary/erythromycin.pdf).
- 20 Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, *et al*. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2011;305:569-75.
- 21 General Medical Council. *Good Medical Practice*. Londres: GMC, 2006, pàg. 13.
- 22 Ashcroft R. Giving medicine a fair trial. *BMJ* 2000;320:1686.
- 23 Pritchard-Jones K, Dixon-Woods M, Naafs-Wilstra M, *et al*. Improving recruitment to clinical trials for cancer in childhood. *Lancet Oncology* 2008;9:392-9.
- 24 Equator network resource centre for good reporting of health research studies: [www.equator-network.org](http://www.equator-network.org).
- 25 Smithells RW. Iatrogenic hazards and their effects. *Postgraduate Medical Journal* 1975;15:39-52.

## Capítol 6. Els estudis imparcials dels tractaments

- 1 Hopkins WA. Patulin in the common cold. IV. Biological properties: extended trial in the common cold. *Lancet* 1943;ii:631-5.
- 2 Sanders TAB, Woolfe R, Rantzen E. Controlled evaluation of slimming diets: use of television for recruitment. *Lancet* 1990;336:918-20.
- 3 Glasziou P, Chalmers I, Rawlins M, *et al*. When are randomised trials unnecessary? Picking signal from noise. *BMJ* 2007;334: 349-51.
- 4 Pocock SJ. Randomised clinical trials. *BMJ* 1977;1:1661.
- 5 Balfour TG. Citat a West C (1854). *Lectures on the Diseases of Infancy and Childhood*. Londres: Longman, Brown, Green and Longmans, pàg. 600.
- 6 King G, Gakidou E, Imai K, *et al*. Public policy for the poor? A randomised assessment of the Mexican universal health insurance programme. *Lancet* 2009;373:1447-54.
- 7 Peto J, Eden OB, Lilleyman J, *et al*. Improvement in treatments for children with acute lymphoblastic leukaemia: The Medical Research Council UKALL Trials, 1972-84. *Lancet* 1986;i:408-11.
- 8 Noseworthy JH, Ebers GC, Vandervoort MK, *et al*. The impact of blinding on the results of a randomized, placebo-controlled multiple sclerosis clinical trial.

- Neurology* 1994;44:16-20.
- 9 Moseley JB, O'Malley K, Petersen NJ, *et al*. A controlled trial of arthroscopic surgery for osteoarthritis of the knee. *New England Journal of Medicine* 2002;347:81-8.
  - 10 Venning GR. Validity of anecdotal reports of suspected adverse drug reactions: the problem of false alarms. *BMJ* 1982;284:249-54.
  - 11 McLernon DJ, Bond CM, Hannaford PC, *et al* on behalf of the Yellow Card Collaborative. Adverse drug reaction reporting in the UK: a retrospective observational comparison of Yellow Card reports submitted by patients and healthcare professionals. *Drug Safety* 2010;33:775-88.
  - 12 Kocher T. Ueber Kropfexstirpation und ihre Folgen. *Archiv fur Klinische Chirurgie* 1883;29:254-337.
  - 13 Silverman WA, Andersen DH, Blanc WA, *et al*. A difference in mortality rate and incidence of kernicterus among premature infants allotted to two prophylactic regimens. *Pediatrics* 1956;18:614-25.
  - 14 Zhang J, Ding E, Song Y. Adverse effects of cyclooxygenase 2 inhibitors on renal and arrhythmia events: meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2006;296:1619-21.
  - 15 Vandenbroucke JP, Psaty BM. Benefits and risks of drug treatments: how to combine the best evidence on benefits with the best data about adverse effects. *JAMA* 2008;300:2417-9.
  - 16 Whittington CJ, Kendall T, Fonagy P, *et al*. Selective serotonin reuptake inhibitors in childhood depression: systematic review of published versus unpublished data. *Lancet* 2004;363:1341-5.

#### **Capítol 7. Tenir en compte el paper de l'atzar**

- 1 Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009;373:1849-60.
- 2 CRASH trial collaborators. Final results of MRC CRASH, a randomised placebo-controlled trial of intravenous corticosteroid in adults with head injury – outcomes at 6 months. *Lancet* 2005;365:1957-9.
- 3 CRASH-2 trial collaborators. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2010;376:23-32.
- 4 Askie LM, Brocklehurst P, Darlow BA, *et al* and the NeOProm Collaborative Group. NeOProm: Neonatal Oxygenation Prospective Metaanalysis Collaboration study protocol. *BMC Pediatrics* 2011;11:6.

#### **Capítol 8. Avaluació de tota l'evidència científica pertinent i fiable**

- 1 ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet* 1988;332:349-60.
- 2 Reynolds LA, Tansey EM, eds. *Prenatal corticosteroids for reducing morbidity and mortality after preterm birth*. Londres: Wellcome Trust Centre for the History of Medicine, 2005.
- 3 Dickersin K, Chalmers I. Recognising, investigating and dealing with incomplete and biased reporting of clinical research: from Francis Bacon to the World Health Organisation. James Lind Library 2010 ([www.jameslindlibrary.org](http://www.jameslindlibrary.org)).

- 4 Cowley AJ, Skene A, Stainer K, *et al.* The effect of lorainide on arrhythmias and survival in patients with acute myocardial infarction: an example of publication bias. *International Journal of Cardiology* 1993;40:161-6.
- 5 Moore T. *Deadly Medicine*. New York: Simon and Schuster, 1995.
- 6 Stjernsward J. Decreased survival related to irradiation postoperatively in early operable breast cancer. *Lancet* 1974;ii:1285-6.
- 7 Stjernsward J. Meta-analysis as a manifestation of 'bondfornuft' ('peasant sense'). JLL Bulletin: Commentaries on the history of treatment evaluation 2009 ([www.jameslindlibrary.org](http://www.jameslindlibrary.org)).
- 8 Fugh-Berman AJ. The haunting of medical journals: how ghostwriting sold "HRT". *PLoS Medicine* 2010;7(9):e1000335.
- 9 Whittington CJ, Kendall T, Fonagy P, *et al.* Selective serotonin-reuptake inhibitors in childhood depression: systematic review of published versus unpublished data. *Lancet* 2004;363:1341-5.
- 10 Spielmans GI, Biehn TL, Sawrey DL. A case study of salami slicing: pooled analysis of duloxetine for depression. *Psychotherapy and Psychosomatics* 2010;79:97-106.
- 11 Antman EM, Lau J, Kupelnick B, *et al.* A comparison of results of metaanalysis of randomized control trials and recommendations of clinical experts. *JAMA* 1992;268:240-8.
- 12 Natanson C, Kern SJ, Lurie P, *et al.* Cell-free hemoglobin-based blood substitutes and risk of myocardial infarction and death: a meta-analysis. *JAMA* 2008;299(19):2304-12.
- 13 Chalmers I. TGN1412 and *The Lancet's* solicitation of reports of phase 1 trials. *Lancet* 2006;368:2206-7.
- 14 Jack A. Call to release human drug trial data. *Financial Times*, 8 d'agost de 2006.
- 15 Kenter MJH, Cohen AF. Establishing risk of human experimentation with drugs: lessons from TGN1412. *Lancet* 2006;368:1387-91.
- 16 McLellan F. 1966 and all that – when is a literature search done? *Lancet* 2001;358:646.
- 17 Horn J, Limburg M. Calcium antagonists for acute ischemic stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000, Issue 1. Art. No.: CD001928.
- 18 Horn J, de Haan RJ, Vermeulen M, *et al.* Nimodipine in animal model experiments of focal cerebral ischemia: a systematic review. *Stroke* 2001;32:2433-8.
- 19 O'Collins VE, Macleod MR, Donnan GA, *et al.* 1,026 experimental treatments in acute stroke. *Annals of Neurology* 2006;59:467-77.
- 20 CRASH trial collaborators. Final results of MRC CRASH, a randomised placebo-controlled trial of intravenous corticosteroid in adults with head injury – outcomes at 6 months. *Lancet* 2005;365:1957-9.

### Capítol 9. La regulació dels estudis terapèutics: ajuda o obstacle?

- 1 Emanuel EJ, Menikoff J. Reforming the regulations governing research with human subjects. *New England Journal of Medicine* 2011;10.1056/NEJMs1106942.NEJM.org.
- 2 Chalmers I, Lindley R. Double standards on informed consent to treatment. A: Doyal L, Tobias JS, eds. *Informed consent in medical research*. Londres: BMJ Books 2001, pàgs. 266-75.
- 3 Fallowfield L, Jenkins V, Farewell V, *et al.* Efficacy of a Cancer Research UK communicating skills training model for oncologists: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;359:650-6.
- 4 Chalmers I. Regulation of therapeutic research is compromising the interests of patients. *International Journal of Pharmaceutical Medicine* 2007;21:395-404.

- 5 Roberts I, Prieto-Marino D, Shakur H, *et al.* Effect of consent rituals on mortality in emergency care research. *Lancet* 2011;377:1071-2.

**Capítol 10. Recerca, bona, dolenta i innecessària**

- 1 Equator network resource centre for good reporting of health research studies: [www.equator-network.org](http://www.equator-network.org).
- 2 European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet* 1998;351:1379-87.
- 3 Cina CS, Clase CM, Haynes RB. Carotid endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 1999, Issue 3. Art. No.: CD001081.
- 4 The Magpie Trial Collaborative Group. Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;359:1877-90.
- 5 Duley L, Gulmezoglu AM, Henderson-Smart DJ. Magnesium sulphate and other anticonvulsants for women with pre-eclampsia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 2. Art. No.: CD000025.
- 6 Global Report. UNAIDS report on the Global AIDS epidemic 2010: [www.unaids.org/globalreport/Global\\_report.htm](http://www.unaids.org/globalreport/Global_report.htm).
- 7 Grimwade K, Swingle G. Cotrimoxazole prophylaxis for opportunistic infections in adults with HIV. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 3. Art. No.: CD003108.
- 8 Chintu C, Bhat GJ, Walker AS, *et al.* Co-trimoxazole as prophylaxis against opportunistic infections in HIV-infected Zambian children (CHAP): a double blind randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:1865-71.
- 9 MRC News Release. Antibiotic drug almost halves AIDS-related death in children. Londres: MRC, 19 de novembre de 2004.
- 10 Organització Mundial de la Salut i UNICEF. *Co-trimoxazole prophylaxis for HIV-exposed and HIV-infected infants and children: practical approaches to implementation and scale up*. OMS i UNICEF, 2009.
- 11 Soares K, McGrath J, Adams C. Evidence and tardive dyskinesia. *Lancet* 1996;347:1696-7.
- 12 Thornley B, Adams C. Content and quality of 2000 controlled trials in schizophrenia over 50 years. *BMJ* 1998;317:1181-4.
- 13 Howell CJ, Chalmers I. A review of prospectively controlled comparisons of epidural with non-epidural forms of pain relief during labour. *International Journal of Obstetric Anesthesia* 1992;1:93-110.
- 14 Horn J, Limburg M. Calcium antagonists for acute ischemic stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000, Issue 1. Art No.: CD001928.
- 15 Horn J, de Haan RJ, Vermeulen RD, Luiten PGM, *et al.* Nimodipine in animal model experiments of focal cerebral ischemia: a systematic review. *Stroke* 2001;32:2433-8.
- 16 Fergusson D, Glass KC, Hutton B, *et al.* Randomized controlled trials of aprotinin in cardiac surgery: using clinical equipoise to stop the bleeding. *Clinical Trials* 2005;2:218-32.
- 17 Tallon D, Chard J, Dieppe P. Relation between agendas of the research community and the research consumer. *Lancet* 2000;355:2037-40.
- 18 Cream J, Cayton H. New drugs for Alzheimer's disease – a consumer perspective. *CPD Bulletin Old Age Psychiatry* 2001;2:80-2.

- 19 Cohen CI, D'Onofrio A, Larkin L, *et al.* A comparison of consumer and provider preferences for research on homeless veterans. *Community Mental Health Journal* 1999;35:273-9.
- 20 Griffiths KM, Jorm AF, Christensen H, *et al.* Research priorities in mental health, Part 2: an evaluation of the current research effort against stakeholders' priorities. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 2002;36:327-39.
- 21 Oliver S, Gray J. *A bibliography of research reports about patients', clinicians' and researchers' priorities for new research.* Londres: James Lind Alliance, desembre de 2006.
- 22 Chalmers I. Current controlled trials: an opportunity to help improve the quality of clinical research. *Current Controlled Trials in Cardiovascular Medicine* 2000;1:3-8. Disponible a: <http://cvm.controlled-trials.com/content/1/1/3>.
- 23 Editorial. Safeguarding participants in controlled trials. *Lancet* 2000;355:1455-63.
- 24 Fugh-Berman A. The haunting of medical journals: how ghostwriting sold "HRT". *PLoS Medicine* 2010;7(9):e10000335.
- 25 Heimans L, van Hylckama V, Dekker FW. Are claims of advertisements in medical journals supported by RCTs? *Netherlands Journal of Medicine* 2010;68:46-9.
- 26 Lexchin J, Bero LA, Djulbeovic B, *et al.* Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: systematic review. *BMJ* 2003;326:1167-76.
- 27 Weatherall D. Academia and industry: increasingly uneasy bedfellows. *Lancet* 2000;355:1574.
- 28 Angell M. Is academic medicine for sale? *New England Journal of Medicine* 2000;342:1516-8.
- 29 Grant J, Green L, Mason B. From bench to bedside: Comroe and Dripps revisited. HERG Research Report No. 30. Uxbridge, Middlesex: Brunel University Health Economics Research Group, 2003.
- 30 Pound P, Ebrahim S, Sandercock P, *et al.* Reviewing Animal Trials Systematically (RATS) Group. Where is the evidence that animal research benefits humans? *BMJ* 2004;328:514-7.
- 31 Weatherall D. The quiet art revisited. *Lancet* 2011;377:1912-13.
- 32 Pirmohamed M. Citat a Mayor S. Fitting the drug to the patient. *BMJ* 2007;334:452-3.
- 33 Editorial. The human genome at ten. *Nature* 2010;464:649-50.
- 34 Mackillop WJ, Palmer MJ, O'Sullivan B, *et al.* Clinical trials in cancer: the role of surrogate patients in defining what constitutes an ethically acceptable clinical experiment. *British Journal of Cancer* 1989;59:388-95.
- 35 The Psoriasis Association: [www.psoriasis-association.org.uk](http://www.psoriasis-association.org.uk).
- 36 National Psoriasis Association. Statistics about psoriasis: [www.psoriasis.org/netcommunity/learn\\_statistics](http://www.psoriasis.org/netcommunity/learn_statistics).
- 37 Jobling R. Therapeutic research into psoriasis: patients' perspectives, priorities and interests. A: Rawlins M, Littlejohns P, ed. *Delivering quality in the NHS 2005.* Abingdon: Radcliffe Publishing Ltd, pàgs. 53-6.

### Capítol 11. Que es faci la recerca correcta és cosa de tots

- 1 Oliver S, Clarke-Jones L, Rees R, *et al.* Involving consumers in research and development agenda setting for the NHS: developing an evidence-based approach. *Health Technology Assessment Report* 2004;8(15).
- 2 NIHR Guy's and St. Thomas' and King's College London's Biomedical Research Centre. *Involving users in the research process: a 'how to' guide for researchers.* Versió 1, abril de 2010. Disponible a: [www.biomedicalresearchcentre.org](http://www.biomedicalresearchcentre.org).



- 3 Cartwright J, Crowe S. *Patient and public involvement toolkit*. Londres: Wiley-Blackwell i BMJI Books, 2011.
- 4 European Science Foundation/EMRC. *Implementation of medical research in clinical practice – a growing challenge*. Strasbourg: ESF, 2011.
- 5 Hanley B, Truesdale A, King A, et al. Involving consumers in designing, conducting, and interpreting randomised controlled trials: questionnaire survey. *BMJ* 2001;322:519-23.
- 6 Koops L, Lindley RI. Thrombolysis for acute ischaemic stroke: consumer involvement in design of new randomised controlled trial. *BMJ* 2002;325:415-7.
- 7 Staley K. *Exploring impact: public involvement in NHS, public health and social care research*. Eastleigh: INVOLVE, 2009. Disponible a: [www.invo.org.uk](http://www.invo.org.uk).
- 8 Petit-Zeman S, Firkins L, Scadding JW. The James Lind Alliance: tackling research mismatches. *Lancet* 2010;376:667-9.
- 9 Patient Partner Project. An EU programme 'Identifying the needs for patients partnering in clinical research': [www.patientpartner-europe.eu](http://www.patientpartner-europe.eu).
- 10 Thornton H, Edwards A, Elwyn G. Evolving the multiple roles of 'patients' in health-care research: reflections after involvement in a trial of shared decision-making. *Health Expectations* 2003;6:189-97.
- 11 Dixon-Woods M, Agarwal S, Young B, et al. Integrative approaches to qualitative and quantitative evidence. NHS Health Development Agency, 2004.
- 12 Kushner R. *Breast cancer: a personal history and an investigative report*. Nova York: Harcourt Brace Jovanovitch, 1975.
- 13 Lerner BH. *The breast cancer wars: hope, fear, and the pursuit of a cure in twentieth-century America*. Nova York: Oxford University Press, 2003.
- 14 Institute of Medical Ethics Working Party on the ethical implications of AIDS: AIDS, ethics, and clinical trials. *BMJ* 1992;305:699-701.
- 15 Thornton H. The patient's role in research. [Paper given at *The Lancet* 'Challenge of Breast Cancer' Conference, Brugge, abril de 1994.] A: Health Committee Third Report. *Breast cancer services. Volume II. Minutes of evidence and appendices*. Londres: HMSO, juliol de 1995, pàgs. 112-4.
- 16 Concorde Coordinating Committee. Concorde: MRC/ANRS randomised double-blind controlled trial of immediate and deferred zidovudine in symptom-free HIV infection. *Lancet* 1994;343:871-81.
- 17 Pehudoff K, Alves TL. *Patient and consumer organisations at the European Medicines Agency: financial disclosure and transparency*. Amsterdam: Health Action International, 2010. Disponible a: [www.haieurope.org](http://www.haieurope.org).
- 18 Herxheimer A. Relationships between the pharmaceutical industry and patients' organisations. *BMJ* 2003;326:1208-10.
- 19 Consumers' Association. Who's injecting the cash? *Which?* 2003, abril, pàgs. 24-25.
- 20 Koops L, Lindley RI. Thrombolysis for acute ischaemic stroke: consumer involvement in design of new randomised controlled trial. *BMJ* 2002;325:415-7.
- 21 Donovan J, Mills N, Smith M, et al for the ProtecT Study Group. Quality improvement report: improving design and conduct of randomised trials by embedding them in qualitative research: ProtecT (prostate testing for cancer and treatment) study. *BMJ* 2002;325:766-70.

**Capítol 12. Aleshores, com s'aconsegueix una millor atenció sanitària?**

- 1 Edwards A, Elwyn G, Atwell C, et al. Shared decision making and risk communication in general practice – a study incorporating systematic literature reviews, psychometric evaluation of outcome measures, and quantitative,

- qualitative and health economic analyses of a cluster randomised trial of professional skill development. Report to Health in Partnership programme, UK Department of Health. Cardiff: Department of General Practice. University of Wales College of Medicine, 2002.
- 2 Farrell C, ed. *Patient and public involvement in health: The evidence for policy implementation. A summary of the results of the Health in Partnership research programme*. Londres: Department of Health Publications, abril de 2004. Disponible a: [www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/PublicationsPolicyAndGuidance/DH\\_4082332](http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/PublicationsPolicyAndGuidance/DH_4082332).
  - 3 Adapted from Marshall T. Prevention of cardiovascular disease. Risk and benefit calculator. Disponible a: [www.haps.bham.ac.uk/publichealth/cardiovascular/index.shtml](http://www.haps.bham.ac.uk/publichealth/cardiovascular/index.shtml).
  - 4 Evans I, Thornton H. Transparency in numbers: the dangers of statistical illiteracy. *Journal of the Royal Society of Medicine* 2009;102:354-6.
  - 5 Irwig L, Irwig J, Trevena L, et al. *Smart health choices: making sense of health advice*. Londres: Hammersmith Press, 2008.
  - 6 Lloc web de Salzburg Global Seminar: [www.salzburgglobal.org](http://www.salzburgglobal.org).
  - 7 Salzburg statement on shared decision making: Salzburg Global Seminar. *BMJ* 2011;342:d1745. Disponible a: [www.bmj.com/content/342/bmj.d1745.full](http://www.bmj.com/content/342/bmj.d1745.full).

**Capítol 13. Fer recerca per les raons correctes: projecte per a un futur millor**

- 1 Chalmers I, Glasziou P. Avoidable waste in the production and reporting of research evidence. *Lancet* 2009;374:86-89.
- 2 Roberts I, Yates D, Sandercock P, et al; CRASH trial collaborators. Effect of intravenous corticosteroids on death within 14 days in 10008 adults with clinically significant head injury (MRC CRASH trial): randomised placebocontrolled trial. *Lancet* 2004;364:1321-8.
- 3 Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers. Human albumin administration in critically ill patients: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* 1998;317:235-40.
- 4 Finfer S, Bellomo R, Bryce N, et al. (SAFE Study Investigators). A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *New England Journal of Medicine* 2004;350:2247-56.
- 5 Edwards A, Elwyn G, Atwell C, et al. Shared decision making and risk communication in general practice – a study incorporating systematic literature reviews, psychometric evaluation of outcome measures, and quantitative, qualitative and health economic analyses of a cluster randomised trial of professional skill development. Report to Health in Partnership programme, UK Department of Health. Cardiff: Department of General Practice. University of Wales College of Medicine, 2002.
- 6 Farrell C, ed. *Patient and public involvement in health: The evidence for policy implementation. A summary of the results of the Health in Partnership research programme*. Londres: Department of Health Publications, abril de 2004. Disponible a: [www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/PublicationsPolicyAndGuidance/DH\\_4082332](http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/PublicationsPolicyAndGuidance/DH_4082332).
- 7 Donovan J, Mills N, Smith M, et al for the ProtecT Study Group. Quality improvement report: improving design and conduct of randomised trials by embedding them in qualitative research: ProtecT (prostate testing for cancer and treatment) study. *BMJ* 2002;325:766-70.
- 8 Dickersin K, Chalmers I. Recognising, investigating and dealing with incomplete

- and biased reporting of clinical research: from Francis Bacon to the World Health Organization. James Lind Library, 2010 ([www.jameslindlibrary.org](http://www.jameslindlibrary.org)).
- 9 Chan A-W, Hróbjartsson A, Haahr MT, *et al*. Empirical evidence for selective reporting of outcomes in randomized trials: comparison of protocols to published articles. *JAMA* 2004;291:2457-65.
  - 10 Chan AW, Altman DG. Epidemiology and reporting of randomised trials published in PubMed journals. *Lancet* 2005;365:1159-62.
  - 11 Glasziou P, Meats E, Heneghan C, Shepperd S. What is missing from descriptions of treatment in trials and reviews? *BMJ* 2008;336:1472-4.
  - 12 Clarke M, Hopewell S, Chalmers I. Clinical trials should begin and end with systematic reviews of relevant evidence: 12 years and waiting. *Lancet* 2010;376:20-21.



# Llista de vinyetes

---

## Introducció

- p. xix **No n'estigui tan segur**  
Xenòfanes, segle VI AC.  
  
Charlie ("Peanuts") Brown, segle XX.  
  
Susser M. *Causal thinking in the health sciences*.  
Oxford: Oxford University Press, 1983.
- 1. Això és nou... però, és millor?**
- p. 2 **Les anècdotes són simplement anècdotes**  
Ross N. Foreword. A: Ernst E, ed. *Healing, hype, or harm? A critical analysis of complementary or alternative medicine*.  
Exeter: Societas, 2008:vi-vii.
- p. 4 **Una tràgica epidèmia de ceguesa en els nadons**  
Silverman WA. *Human experimentation: a guided step into the unknown*.  
Oxford: Oxford University Press, 1985:vii-viii.
- p. 11 **Que la voràgine no ens succioni**  
Cooper J. Herceptin (resposta ràpida). *BMJ*.  
Publicat el 29 de novembre de 2006 a: [www.bmj.com](http://www.bmj.com).
- 2. Beneficis esperats que no es materialitzen**
- p. 17 **Com no havia d'estar confosa**  
Huntingford CA. Confusion over benefits of hormone replacement therapy. *Lancet* 2004;363:332.
- 3. Més no necessàriament vol dir millor**
- p. 22 **Per què fem el que fem?**  
Parmar MS. We do things because (resposta ràpida). *BMJ*.  
Publicat l'1 de març de 2004 a: [www.bmj.com](http://www.bmj.com).
- p. 23 **El tractament més agressiu no sempre és el millor**  
Brewin T a Rees G, ed. *The friendly professional: selected writings of Thurstan Brewin*. Bognor Regis: Eurocommunica, 1996.

- p. 24 **Mastectomia radical clàssica (de Halsted) /  
Les mastectomies radicals ampliades**  
Adaptat de Lerner BH. *The breast cancer wars: hope, fear and the pursuit of a cure in twentieth-century America*. Nova York: Oxford University Press, 2003.
- p. 26 **Què és l'assignació aleatòria? Una explicació senzilla**  
Harrison J. Presentation to Consumers' Advisory Group for Clinical Trials, 1995.
- p. 29 **A la recerca d'evidència científica imparcial**  
Adaptat de Kolata G, Eichenwald K. Health business thrives on unproven treatment, leaving science behind. Informe especial del *New York Times*, 2 d'octubre de 1999.

#### 4. Abans no necessàriament vol dir millor

- p. 31 **De persona a pacient**  
Cochrane AL, Holland WW. Validation of screening procedures. *British Medical Bulletin* 1971;27:3-8.
- p. 35 **La detecció precoç no sempre és beneficiosa**  
Morris JK. Screening for neuroblastoma in children. *Journal of Medical Screening* 2002;9:56.
- p. 39 **Sobrediagnòstic del càncer de pròstata**  
Chapman S, Barratt A, Stockler M. Let sleeping dogs lie? *What men should know before getting tested for prostate cancer*. Sydney: Sydney University Press, 2010, pàg. 25.
- p. 40 **Declaracions del descobridor del PSA**  
Ablin RJ. The great prostate mistake. *New York Times*, 10 de març de 2010.
- p. 42 **La venda del cribratge**  
Woloshin S, Schwartz LM. Numbers needed to decide. *Journal of the National Cancer Institute* 2009;101:1163-65.
- p. 44 **No jugui al pòquer amb els seus gens**  
Sense About Science. *Making sense of testing: a guide to why scans and other health tests for well people aren't always a good idea*. Londres: Sense About Science 2008, pàg. 7.  
Es pot consultar a: [www.senseaboutscience.org](http://www.senseaboutscience.org).
- p. 45 **El circ del cribratge**  
Warlow C. The new religion: screening at your parish church. *BMJ* 2009;338:b1940.

#### 5. Com afrontar la incertesa sobre els efectes dels tractaments

- p. 52 **El progrés gradual no arriba als titulars**  
Goldacre B. *Bad Science*. Londres: Fourth Estate, 2008, pàg. 219.
- p. 55 **Afrontar les incerteses: una qüestió de vida o mort**  
Chalmers I. Addressing uncertainties about the effects of treatments offered to NHS patients: whose responsibility? *Journal of the Royal Society of Medicine* 2007;100:440.

- p. 56 **Abordar la incertesa és un deure professional**  
De: Medical Research Council response to Royal College of Physicians consultation on medical professionalism. 2005.
- p. 58 **Uns metges parlen sobre les seves conjectures a l'hora de prescriure**  
Adaptat de Petit-Zeman S. *Doctor, what's wrong? Making the NHS human again*. Londres: Routledge, 2005, pàgs. 79-80.
- p. 60 **Els pacients poden fer front a la incertesa?**  
Evans I. More nearly certain.  
*Journal of the Royal Society of Medicine* 2005;98:195-6.

## 6. Els estudis imparcials dels tractaments

- p. 64 **La cura equivocada**  
James Stuart, King of Great Britaine, France and Ireland. A counterblaste to tobacco. A: *The workes of the most high and mightie prince, James*. Publicat per James, Bisbe de Winton i Degà de la Capella Reial de ses Majestats. Londres: imprès per Robert Barker i John Bill, impressors de ses majestats els Reis, 1616, pàgs. 214-222.
- p. 65 **Veure per creure**  
Asher R. Talking sense (Lettsomian lecture, 16 Feb, 1959). *Transactions of the Medical Society of London*, vol LXXV, 1958-59.  
Reproduït a: Jones, FA, ed. *Richard Asher talking sense*. Londres: Pitman Medical, 1972.
- p. 81 **El Programa de la targeta groga**  
Bowser A. A patient's view of the Yellow Card Scheme.  
A: *Medicines & Medical Devices Regulation: what you need to know*. Londres: MHRA, 2008. Es pot consultar a: [www.mhra.gov.uk](http://www.mhra.gov.uk).
- Manso G, Hidalgo A, Carvajal A, De Abajo FJ. *Los primeros 25 años del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano*. Universidad de Oviedo, 2010. Es pot consultar a: <http://www.unioviedo.es/gaife/>.
- Institut Català de Farmacologia: <http://www.icf.uab.cat>.

## 7. Tenir en compte el paper de l'atzar

- p. 89 **Què vol dir "estadísticament significatiu"?**  
Spiegelhalter D, citat a: *Making Sense of Statistics*. 2010.  
[www.senseaboutscience.org](http://www.senseaboutscience.org).

## 8. Avaluació de tota l'evidència científica pertinent i fiable

- p. 94 **Per què es va començar l'estudi?**  
Robinson KA, Goodman SN. A systematic examination of the citation of prior research in reports of randomized, controlled trials.  
*Annals of Internal Medicine* 2011;154:50-55.
- p. 95 **Síntesi de la informació de la investigació**  
Rayleigh, Lord. A: *Report of the fifty-fourth meeting of the British Association for the Advancement of Science; held at Montreal in August and September 1884*. Londres: John Murray, 1884, pàgs. 3-23.

- p. 96 **La importància de les revisions sistemàtiques**  
Moher D, Liberati A, Tetzlaff, Altman DG. The PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement (www.equator-network.org), 2009.
- p. 98 **Medicina basada en la comercialització**  
Spielmanns GI, Parry PI. *From Evidence-based Medicine to Marketing-based Medicine: Evidence from Internal Industry Documents. Journal of Bioethical Inquiry* 2010;7(1):13-29.  
Es pot consultar per Internet a: <http://tinyurl.com/Spielmanns>.
- p. 101 **La ciència és acumulativa però els científics no acumulen tota l'evidència científica**  
Goldacre B. Bad Science: How pools of blood trials could save lives. *The Guardian*, 10 de maig de 2008, pàg. 16.
- p. 103 **Es podria haver evitat la mort si primer s'hagués verificat l'evidència científica?**  
Perkins E. Johns Hopkins Tragedy. *Information Today* 2001;18:51-4.
- p. 104 **Instruccions emeses pels editors de la revista mèdica *The Lancet* als autors per situar en context els resultats dels estudis**  
Clark S, Horton R. Putting research in context – revisited. *Lancet* 2010;376:10-11.
- 9. La regulació dels estudis terapèutics: ajuda o obstacle?**
- p. 106 **Qui diu que la investigació mèdica és nociva per a la salut?**  
Hope T. *Medical ethics: a very short introduction*.  
Oxford: Oxford University Press, 2004, pàg. 99.
- p. 108 **En un món ideal**  
Goldacre B. Pharmaco-epidemiology would be fascinating enough even if society didn't manage it really really badly. *The Guardian*, 17 de juliol de 2010. Es pot consultar per Internet a: [www.badsience.net/2010/07/pharmacoepidemiology-would-be-fascinating-enough-even-if-society-didn't-manageit-really-really-badly](http://www.badsience.net/2010/07/pharmacoepidemiology-would-be-fascinating-enough-even-if-society-didn't-manageit-really-really-badly).
- p. 109 **Ètica tendenciosa**  
Lantos J. Ethical issues – how can we distinguish clinical research from innovative therapy? *American Journal of Pediatric Hematology/Oncology* 1994;16:72-75.
- p. 110 **Replantejament del consentiment informat**  
Manson NC, O'Neill O. *Rethinking informed consent in bioethics*.  
Cambridge: Cambridge University Press, 2007, pàg. 200.
- p. 111 **Aplicació del sentit comú per al consentiment informat en la bona pràctica mèdica**  
Gill R. How to seek consent and gain understanding. *BMJ* 2010;341:c4000.
- p. 112 **Subtilesa acadèmica o opció sensata?**  
Harrison J. Testing times for clinical research. *Lancet* 2006;368:909-10.
- p. 113 **El que ha de fer la regulació de la recerca**  
Ashcroft R. Giving medicine a fair trial. *BMJ* 2000;320:1686.



**10. Recerca: bona, dolenta i innecessària**

- p. 117 **La meva experiència amb l'estudi Magpie**  
MRC News Release. *Magnesium sulphate halves risk of eclampsia and can save lives of pregnant women*. Londres: MRC, 31 de maig de 2002.
- p. 124 **Repercussions dels medicaments d'imitació a Canadà**  
Morgan SG, Bassett KL, Wright JM, et al. 'Breakthrough' drugs and growth in expenditure on prescription drugs in Canada. *BMJ* 2005;331:815-6.
- p. 125 **Els metges i les companyies farmacèutiques**  
Angell M. *Drug companies & doctors: a story of corruption*. New York Review of Books, 15 de gener de 2009.
- p. 126 **El caçador caçat?**  
Sackett DL, Oxman AD. HARLOT plc: an amalgamation of the world's two oldest professions. *BMJ* 2003;327:1442-5.
- p. 127 **Tot el que es necessita és trobar el gen**  
Iannucci A. *The Audacity of Hype*. Londres: Little, Brown, 2009, pàgs. 270-71.
- p. 128 **La recerca no ajuda els pacients amb psoriasis**  
Jobling R. Therapeutic research into psoriasis: patients' perspectives, priorities and interests. A: Rawlins M, Littlejohns P, eds. *Delivering quality in the NHS* 2005. Abingdon: Radcliffe Publishing Ltd, pàgs. 53-56.

**11. Que es faci la recerca correcta és cosa de tots**

- p. 132 **L'elecció dels pacients: David i Goliat**  
Refractor. Patients' choice: David and Goliath. *Lancet* 2001;358:768.
- p. 133 **Una associació clau**  
Professor Dame Sally Davies. Pròleg a Staley K. *Exploring impact: public involvement in NHS, public health and social care research*. Eastleigh: INVOLVE, 2009. Disponible a: [www.invo.org.uk](http://www.invo.org.uk).
- p. 135 **Els profans ajuden a replantejar la sida**  
Epstein S. *Impure science: AIDS, activism and the politics of knowledge*. Londres: University of California Press, 1996.
- p. 138 **El poder de la insistència i els fàrmacs nous**  
Wilson PM, Booth AM, Eastwood A. Deconstructing media coverage of trastuzumab (Herceptin): an analysis of national newspaper coverage. *Journal of the Royal Society of Medicine* 2008;101:125-32.
- p. 139 **Participació dels ciutadans per millorar l'atenció sanitària**  
Moynihan R. Power to the people. *BMJ* 2011;342:d2002.

**12. Aleshores, com s'aconsegueix una millor atenció sanitària?**

- p. 144 **Presa de decisions compartida**  
Adaptat de Thornton H. Evidence-based healthcare. What roles for patients? A: Edwards A, Elwyn G, eds. *Shared decision-making in health care. Achieving evidence-based patient choice. Second edition*. Oxford: Oxford University Press, 2009, pàg. 39.

- p. 151 **No deixar-se enganyar per les estadístiques atractives**  
Goldacre B. *Bad Science*. Londres: Fourth Estate, 2008, pàgs. 239-40.
- p. 157 **Qui té diabetis?**  
Welch HG, Schwartz LM, Woloshin S. *Overdiagnosed: making people sick in the pursuit of health*. Boston: Beacon Press, 2011. pàgs. 17-18.

## Llista de punts clau

---

### 1. Això és nou... però, és millor?

- Cal posar a prova els nous tractaments, perquè les probabilitats que siguin pitjors són iguals a les que siguin millors que els tractaments existents.
- Els estudis esbiaixats o tendenciosos (parcials) poden ocasionar el patiment i la mort dels pacients.
- El fet que un tractament hagi estat autoritzat no garanteix que sigui segur.
- Els efectes secundaris dels tractaments sovint apareixen al cap d'un temps.
- Freqüentment s'exageren els efectes beneficiosos dels tractaments mentre que es treu importància als efectes perjudicials.

### 2. Beneficis esperats que no es materialitzen

- Ni les teories ni les opinions professionals són una guia fiable de tractaments innocus i eficaços.
- Que un tractament estigui “establert” no significa que sigui més beneficiós que perjudicial.
- Encara que els pacients no pateixin efectes adversos per rebre tractaments que no s'han provat adequadament, el seu ús pot ser un malbaratament de recursos individuals i comunitaris.

### 3. Més no necessàriament vol dir millor

- Un tractament més intensiu no necessàriament és beneficiós i, en alguns casos, pot fer més mal que bé.

### 4. Abans no necessàriament vol dir millor

- Un diagnòstic més precoç no necessàriament obté millors resultats; de vegades empitjora la situació.
- Els programes de cribratge només s'han d'introduir si estan basats en evidència científica sòlida sobre els seus efectes.
- No introduir un programa de cribratge pot ser la millor opció en alguns casos.
- S'ha de proporcionar informació equilibrada a les persones a les quals

s'ofereix el cribratge.

- Sovint, s'exageren els beneficis del cribratge.
- Els danys del cribratge amb freqüència es minimitzen o s'ignoren.
- És essencial una bona comunicació sobre els beneficis, els danys i els riscos del cribratge.

### **5. Com afrontar la incertesa sobre els efectes dels tractaments**

- Els efectes espectaculars dels tractaments són poc freqüents.
- Les incerteses sobre els efectes dels tractaments són molt comunes.
- És habitual que hi hagi petites diferències en els efectes dels diferents tractaments, i és important detectar-les d'una manera fiable.
- Quan ningú no té la resposta a una incertesa important sobre els efectes d'un tractament cal prendre mesures per reduir aquesta incertesa.
- Queda molt per fer per tal que els pacients contribueixin a reduir les incerteses sobre els efectes dels tractaments.

### **6. Els estudis imparcials dels tractaments**

- Els estudis imparcials són necessaris perquè, d'altra manera, en alguns casos es conclouria que els tractaments són útils quan no ho són i viceversa.
- Les comparacions són fonamentals per obtenir estudis imparcials dels efectes dels tractaments.
- És bàsic el principi que es compari “una cosa amb una altra de similar” quan es realitzen comparacions entre tractaments (o entre un tractament i cap tractament).
- S'ha d'intentar limitar els biaixos en avaluar els resultats dels tractaments.

### **7. Tenir en compte el paper de l'atzar**

- S'ha de tenir en compte la “intervenció de l'atzar” mitjançant l'avaluació de la confiança que es pot atorgar a la qualitat i a la quantitat d'evidència científica disponible.

### **8. Avaluació de tota l'evidència científica pertinent i fiable**

- Un únic estudi poques vegades proporciona suficient evidència científica per determinar les opcions terapèutiques existents.
- Les avaluacions dels beneficis relatius dels tractaments disponibles han d'estar basades en revisions sistemàtiques de tota l'evidència científica pertinent i fiable.
- Com succeeix en els estudis individuals que posen a prova els tractaments, s'han de prendre mesures per disminuir les influències enganyoses dels biaixos i la intervenció de l'atzar.
- El fet de no tenir en compte les troballes de les revisions sistemàtiques ha causat un dany evitable als pacients i ha malbaratat molts recursos en l'atenció sanitària i la investigació.

### **9. La regulació dels estudis terapèutics: ajuda o obstacle?**

- La regulació de la investigació és innecessàriament complexa.
- Els sistemes actuals de regulació de la recerca descoratgen la participació en els estudis imparcials dels tractaments que millorarien l'atenció sanitària.
- Malgrat els nombrosos requisits que s'imposen als investigadors, els sistemes de regulació fan poc per aconseguir que els estudis proposats siguin realment necessaris.
- La regulació de la recerca s'ocupa poc de la supervisió i el seguiment dels estudis aprovats.

### **10. Recerca: bona, dolenta i innecessària**

- La recerca innecessària és un malbaratament de temps, esforç, diners i altres recursos; també és contrària a l'ètica i potencialment perjudicial per als pacients.
- Un estudi nou només s'ha de fer si una revisió actualitzada dels estudis anteriors indica que és necessari, i només després que aquest estudi s'hagi registrat.
- S'ha d'utilitzar l'evidència científica dels nous estudis per actualitzar la revisió anterior de l'evidència científica pertinent.
- Gran part dels estudis són de mala qualitat i es realitzen per raons qüestionables.
- Hi ha influències perverses en l'agenda científica tant per part de la indústria com dels cercles acadèmics.
- Generalment no s'aborden aquelles qüestions que importen als pacients.

### **11. Que es faci la recerca correcta és cosa de tots**

- El treball conjunt de pacients i investigadors pot ajudar a identificar i reduir les incerteses dels tractaments.
- Les aportacions dels pacients poden contribuir a una millor recerca.
- En alguns casos, els pacients inadvertidament posen en perill la realització d'estudis imparcials dels tractaments.
- Les relacions entre les organitzacions de pacients i la indústria farmacèutica poden produir informació distorsionada sobre els efectes dels tractaments.
- Per contribuir-hi eficaçment, els pacients necessiten millors coneixements generals sobre la recerca i un accés més fàcil a informació imparcial.
- No hi ha un únic "camí correcte" per aconseguir una participació col·laborativa per part dels pacients en la recerca.
- La participació dels pacients ha de ser adequada segons el propòsit concret de l'estudi.
- Els mètodes de participació dels pacients estan en contínua evolució.



# Índex temàtic

---

## A

<b>Ablin RJ</b> .....	40
<b>accidents cerebrovasculars</b>	
aspirina.....	53
Avandia.....	7
endoarteriectomia carotídia.....	116
medicaments per desintegrar els coàguls.....	55
aproximació conjunta a la investigació dels tractaments d'emergència.....	140
proves de medicaments (recursos malgastats).....	102
exemple de bona investigació.....	115
exemple d'investigació innecessària.....	120
THS.....	16
cribratge de factors de risc.....	35
cirurgia per desobstruir els vasos sanguinis.....	76
cribratge vascular.....	45
Vioxx.....	5
<b>àcid tranexàmic, exemple de prova imparcial</b> .....	90
<b>ADN proves d'(cribratge) <i>vegeu genètica</i></b>	
<b>Agència Europea de Medicaments, L'</b> .....	8, 138
<b>aleatorització per telèfon/ordinador</b> .....	73
<b>al-Razi (metge persa)</b> .....	68
<b>analgèsia epidural</b> .....	119
<b>anècdotes</b> .....	2, 16
<b>anèmia perniciosa</b> .....	50
<b>aneurisma de l'aorta</b>	
cribratge.....	36, 45
cirurgia.....	148
<b>Angell M</b> .....	125
<b>ànim de lucre</b>	
crida a la transparència.....	168
assajos amb medicaments, més freqüents	
que (p. ex.) assajos sobre fisioteràpia.....	122
com a principal estímul per a la recerca.....	123
i la investigació farmacèutica.....	97, 122
treure profit de tractaments intensius.....	28
treure profit del cribratge.....	40, 42, 45
patrocinadors de la investigació.....	125, 139
versus elecció dels pacients.....	132

<b>antagonistes del calci</b>	121
<b>antibiòtics en el treball de part prematur</b>	57
<b>antigen prostàtic específic (PSA)</b>	38
<b>aplicabilitat de l'evidència científica</b>	151
<b>apnea del prematur</b>	56
<b>aprotinina</b>	121
<b>arítmies, tractament de les</b>	14, 97
<b>artritis</b>	5, 64, 83
<b>artrosi de genoll</b>	
exemple de consulta en la presa de decisions compartida	146
estudis sobre qüestions importants per als pacients	122
<b>Ashcroft R</b>	113
<b>Asher R</b>	65
<b>Aspirina</b>	
recerca de la dosi correcta	21
revisió sistemàtica sobre l'evidència científica per tractar un atac cardíac	88, 93
<b>assajos aleatoritzats</b>	
i cirurgia del càncer de mama	25
com a aspecte clau de les proves imparcials	73
assajos aleatoritzats per grups	74
mètodes d'aleatorització	73
no utilitzats en el material citat en la publicitat	125
assignació aleatòria ('aleatorització')	26, 72
"assajos aleatoritzats creuats"	73
aleatorització telefònica / per ordinador	73
<b>assajos aleatoritzats per grups</b>	74
<b>assajos amb medicaments</b>	
domini dels medicaments per sobre d'altres tractaments	122
regulació dels	107
<b>assajos clínics</b>	
assajos aleatoritzats per grups	74
assaig d'un sol pacient	152
<b>assajos creuats</b>	73
<b>assajos d'un sol pacient</b>	152
<b>assajos multinacionals</b>	89
<b>assajos, com a tractaments</b>	60
<b>assignació alternada</b>	71
<b>Associació de Mastectomia</b>	134
<b>Atkins H</b>	26
<b>atzar, paper de l'</b>	85, 98
<b>Austràlia, cribratge del neuroblastoma a</b>	34
<b>autoritats de regularització dels medicaments</b>	124
<b>"autorització compassiva" als medicaments</b>	136
<b>Avandia</b>	7
<b>B</b>	
<b>B12 per tractar l'anèmia perniciosa</b>	50
<b>Balfour TG</b>	71
<b>Barratt A</b>	39



<b>Base de Dades Cochrane de Revisions Sistemàtiques</b>	156
<b>bebès, nadons</b>	
antibiòtics i metabolisme de la bilirubina	81
cafeïna per a problemes respiratoris en nadons prematurs	56, 93, 110
posició per dormir dels nadons	13, 83
recerca innecessària en insuficiència respiratòria	120
campanya “a dormir boca amunt” (decúbit supí)	13, 83
<b>belladona i l'escarlatina</b>	71
<b>Bendectin</b>	xix
<b>beneficis que no es materialitzen</b>	
posició per dormir dels nadons	13, 83
dietilestilbestrol (DES)	15, 67, 82
oli d'onagre	18
tractaments de l'arítmia cardíaca	14, 97
teràpia hormonal substitutiva (THS)	16
solució d'albumina humana	163
<b>betacarotè i càncer</b>	155
<b>biaix d'anticipació diagnòstica</b>	34
<b>biaix de durada</b>	33
<b>biaix de publicació</b>	97, 164, 167
<b>biaix <i>vegeu també proves imparcials</i></b>	
biaix de verificació	65
educació sobre els conceptes de	165
regulació ètica de la pràctica mèdica versus regulació de la recerca	109
biaix d'anticipació diagnòstica i biaix de durada de la malaltia	33, 34
comparar una cosa amb una altra de similar	68
biaix de publicació	97, 164, 167
reduir el biaix en les revisions sistemàtiques	96
publicació fragmentada	99
manipulació	97
difusió incompleta de la investigació	96, 164
interessos creats	98
<b>bilirubina, metabolisme de la</b>	81
<b>Björk-Shiley, vàlvula cardíaca de</b>	9
<b>bona investigació, exemples de</b>	115
<b>Bosk C</b>	61
<b>Bowser A</b>	82
<b>Bradford Hill A</b>	93, 103
<b>Brewin T</b>	23
<b>C</b>	
<b>cafeïna, per a problemes respiratoris en nadons prematurs</b>	56, 93, 110
<b>Canadà</b>	34, 124
<b>càncer de mama</b>	
trasplantament de medul·la òssia	28
qüestionar la mentalitat del “com més, millor”	21
carcinoma ductal in situ (CDIS)	30
Herceptin	9, 30, 137
THS	16
cirurgia mutiladora	23

pacients-investigadors	133
incertesa professional	59
cribratge	30, 36
revisions sistemàtiques	98
com a malaltia sistèmica	25, 27
<b>càncer de pròstata</b>	
aproximació conjunta a la investigació dels tractaments	140
estadístiques de reducció del risc relatiu versus absolut	150
cribratge	38
<b>càncer de pulmó</b>	
els metges no participarien en assajos	129
cribratge del càncer de pulmó	41
investigació de tractaments emprant controls històrics	70
<b>càncer <i>vegeu també</i> càncer de mama; leucèmia; pulmó; neuroblastoma, pròstata</b>	
i betacarotè	155
DES (dietilestilbestrol) causant	67, 83
inclusió en assajos	154
i el mite del “com més, millor”	24
<b>CancerBACUP</b>	135
<b>carcinoma ductal in situ (CDIS)</b>	30
<b>cegament/emmascarament</b>	78
<b>Ceoxx</b>	5
<b>Chalmers I</b>	53, 55
<b>Chapman S</b>	39
<b>Cirurgia</b>	
de l'aneurisma	148
i proves amb cegament	79
endoarteriectomia carotídia	116
cirurgia mutiladora per al càncer de mama	23
operació per desobstruir els vasos sanguinis	76
revisions sistemàtiques sobre estudis de cirurgia del càncer de mama	29
<b>cirurgia mutiladora per al càncer de mama</b>	23
<b>Clark S</b>	104
<b>Clement-Jones V</b>	135
<b>Cochrane AL</b>	31
<b>codis de pràctica</b>	107, 138
<b>coinvestigadors, pacients i metges com a</b>	134
<b>col·laboració</b>	
entre pacients i metges – “presa de decisions compartida”	144, 159
entre pacients i investigadors	135
<b>Col·laboració Cochrane</b>	132, 155
<b>comercialització</b>	98, 125
<b>Comitès d'Ètica de la Investigació Clínica (CEIC)</b>	106, 109
<b>comparacions en assajos clínics</b>	
versus placebo	72, 78, 124
zona de comparació	152
comparar una cosa amb una altra de similar	68
versus el millor tractament actual, fins i tot en situacions potencialment mortals	147
“condicions similars per a tots” en l'estudi de Lind sobre l'escorbut	2

establir grups de comparació	71
hauria de fer-se versus el tractament actual més efectiu	124, 147
“conducta expectant”, reemplaçada amb el terme “vigilància activa”	141
<b>conflictes d’interessos</b> <i>vegeu també ànim de lucre</i>	
crida a la transparència	168
en fonts d’informació	156
organitzacions de pacients i la indústria farmacèutica	137
en revisions sistemàtiques	99
<b>conjectures, metges i</b>	xii, 58
<b>consentiment informat</b>	109, 167
<b>consideracions comercials</b> <i>vegeu ànim de lucre</i>	
“controls històrics” en assajos	70
<b>Cooper J</b>	11
<b>cotrimoxazole</b>	117
<b>cribratge</b>	
general	31
de l’aneurisma d’aorta abdominal	36, 45
del càncer de mama	30, 36
que causa sobrediagnòstic	32, 37, 39, 43
amb radiografia	41
clarament beneficiós	35
criteris per jutjar-ne la utilitat	45
falsos positius	37, 43
proves genètiques	43
del càncer de pulmó	41
del neuroblastoma	34
oferir cribratge és una intervenció mèdica	32
de la fenilcetonúria (FCN)	36
treure profit a partir del cribratge	40, 42, 45
del càncer de pròstata	38
vascular	45
sospesar beneficis i danys	35
<b>Cribratge de l’aneurisma aòrtic abdominal</b>	36, 45
<b>cribratge del neuroblastoma</b>	34
<b>Crile G</b>	25
<b>D</b>	
<b>Davies S</b>	133
<b>Declaració d’Hèlsinki de l’Associació Mèdica Mundial</b>	107
<b>Declaració de Salzburg</b>	158
<b>depressió, medicaments per i pensaments suïcides</b>	83, 99
<b>DES (dietilestilbestrol)</b>	15, 67, 82
<b>Diabetis</b>	
Avandia	7
insulina emprada per	49
sobrediagnòstic	156
<b>dieta del te bai lin</b>	66
<b>dietes per aprimar-se</b>	67
<b>dietilestilbestrol (DES)</b>	15, 67, 82
<b>diferències significatives (concepte estadístic)</b>	88

<b>dificultats respiratòries en nadons prematurs</b>	120
<b>difusió en excés d'estudis</b>	99
<b>difusió incompleta de la investigació</b>	97, 164, 167
<b>Directiva d'Assajos Clínics</b>	106
<b>discinèsia tardana</b>	118
<b>disseny de la investigació, importància d'un bon</b>	162
<b>diürètics</b>	21
<b>doble cec, assajos a</b>	78
<b>dosis, trobar l'equilibri correcte</b>	
aspirina	21
diürètics	21
morfina	69
<b>dràstics, efectes dels tractaments</b>	49, 69
<b>E</b>	
<b>eclàmpsia</b>	55, 116
<b>èczema, suplementes d'AGL per</b>	18
<b>efecte advers</b> <i>vegeu també efecte secundari; efecte negatiu inesperat</i>	
efectes dràstics	49, 69
sospites sobre	80
<b>“efecte placebo”</b>	vii, 65
<b>efectes negatius inesperats</b> <i>vegeu també efectes secundaris</i>	
Avandia	7
ceguesa en nadons causada per l'ús incorrecte d'oxigen suplementari	4
sospites sobre	80
vàlvules cardíaques mecàniques	8
talidomida	4, 69, 81
Vioxx	5
<b>efectes secundaris</b>	
es necessiten estudis imparcials per descobrir	67
efectes secundaris a llarg termini	80
tractaments del càncer de pròstata	38
estrogen sintètic	15
descobriments inesperats	67
<b>efectivitat dels tractaments</b>	
dubte sobre	49
efectivitat dels tractaments desmentida per la manca de metanàlisis	120
l'efectivitat reconeguda dels tractaments no s'hauria d'amagar	77, 102, 120
oferir tractaments incerts com a part d'un assaig	59
seguretat vs efectivitat, oli d'onagre	18
<b>Eichenwald K</b>	29
<b>El programa de la targeta groga</b>	81
<b>embaràs i part</b>	
antibiòtics i metabolisme de la bilirubina per a nounats	81
antibiòtics en treball de part prematur	57
Bendectin	xix
cafeïna per a problemes respiratoris en nadons prematurs	56, 93, 110
analgèsia epidural	119
preeclàmpsia	116
<b>emascament/cegament</b>	78

<b>endoarteriectomia carotídia</b>	116
<b>Epstein S</b>	135
<b>escaiola, discussió sobre l'</b>	53
<b>escarlatina i belladona</b>	71
<b>esclerosi múltiple, medicaments</b>	137, 140
<b>escorbut, proves d'</b>	1, 68
<b>escriptura fantasma</b>	98, 124
<b>esquizofrènia</b>	118
<b>estadística</b>	
interval·s de confiança	87
lleï dels grans nombres	85
comprensió dels pacients	148
significació estadística	88
<b>esteroides</b>	
i treball de part prematur	94, 120
per lesions cerebrals traumàtiques	55, 89, 93, 103, 163
<b>estrogen sintètic</b>	15, 67, 82
<b>estudis de laboratori, a expenses d'estudis centrats en les persones</b>	126, 160
<b>estudis previs, tenir en compte <i>vegeu també</i> revisions sistemàtiques</b>	
<b>estudis únics, estranyament suficients</b>	93
<b>ètica</b>	
regulació ètica de la pràctica mèdica vs regulació de la recerca	109
comitès d'ètica	106
revisió proporcionada	110
i la regulació	105
i la incertesa	59
<b>“etiquetar” les persones amb una malaltia</b>	156
<b>EUA</b>	
assajos de medicaments per a la sida	135
Avandia	7
trasplantament de la medul·la òssia	28
Comitès Ètics d'Investigació	106
pacients activistes	134
i el cribratge del càncer de pròstata	40
tractaments de l'arítmia cardíaca	14, 97
opinió dels metges dels EUA sobre l'escaiola comparada amb la dels britànics	53
<b>Evans I</b>	60
<b>extirpació de la tiroide, efectes inesperats de l'</b>	81
<b>F</b>	
<b>falsos positius <i>vegeu també</i> sobrediagnòstics</b>	
<b>fenilcetonúria (FCN), cribratge</b>	36
<b>fiabilitat de la informació</b>	28
<b>fibril·lació ventricular</b>	106
<b>fibrosi quística</b>	128
<b>Fisher B</b>	25
<b>freqüències, la millor manera de presentar estadístiques</b>	148

**G**

**Genètica**

investigació genètica, esperances (equivocades) en la	127
proves genètiques	43, 153
<b>Gill R</b>	111
<b>Goldacre B,</b> <i>també autor del pròleg de la pàgina 52, 101, 108, 151</i>	
<b>Good Medical Practice (GMC)</b>	59
<b>Goodman SN</b>	94
<b>gràfics per a la presentació d'estadístiques</b>	149
<b>grans nombres, llei dels</b>	85
<b>grups de pacients</b> <i>vegeu també organitzacions de pacients</i>	
<b>grups de tractament, establir</b>	71

**H**

<b>Harrison J</b>	112
<b>hemangioma (marques de maduixa)</b>	51
<b>hemorràgia i àcid tranexàmic, exemple de prova imparcial sobre</b>	90
<b>Herceptin</b>	9, 30, 137
<b>hexametoni</b>	103
<b>Hill AB</b>	93, 103
<b>Holland WW</b>	31
<b>Homeopatia</b>	ix
<b>Hope T</b>	106
<b>Horton R</b>	104
<b>Huntingford CA</b>	17

**I**

<b>Iannucci A</b>	127
<b>imatinib</b>	50
<b>incertesa</b>	
sobre els tractaments	53
intervalls de confiança	87
encoratjar l'honestat al respecte	166
afrontar la	56, 60, 166
inevitabilitat de la	xx
professionalitat d'afrontar-la	56, 62, 112
tractaments incerts – ús clínic vs estudi	
imparcial adequat	59, 61, 107, 108, 167
<b>indústria farmacèutica</b>	
i els metges	125
incideix en la investigació	123
ocultació de resultats de la investigació	98
<b>informació imparcial, necessitat d'</b>	38, 148, 154
<b>insulina</b>	49, 69
<b>“intenció de tractar”, anàlisi per</b>	75
<b>interessos creats</b>	98
<b>interferons</b>	137, 139
<b>intervalls de confiança</b>	87
<b>investigació centrada en les persones</b> <i>vegeu pacients</i>	
<b>investigació innecessària</b>	120

investigació multicèntrica	89
IQWIG, lloc web	156
<b>J</b>	
James Lind Alliance	132
<b>Japó</b>	
cirurgia de mama mutiladora	27
cribratge de neuroblastoma	33
Jobling R	128
Johns Hopkins, tragèdia de	103
<b>K</b>	
Kocher T	80
Kolata G	29
Kushner R	27, 134
<b>L</b>	
Lantos J	109
Lerner BH	24
<b>leucèmia</b>	
imatinib i leucèmia mieloide crònica	50
comparació entre nens dels EUA i del Regne Unit	76
assajos aleatoritzats	60
limfedema	30, 58
Lind J	1, 68
llarg termini, efectes secundaris a	80
lleis de Franklin	xviii
lleis de protecció de dades	107, 108
lleis i regulació de la investigació mèdica	107
lorcaïnida	97
<b>M</b>	
magnetisme animal, posar a prova el	78
Magpie, assaig	117
mala recerca, exemples de	118
malaltia cardiovascular <i>vegeu problemes cardíacs</i>	
malalties autolimitades	32, 63, 158
malalties potencialment mortals, intentar qualsevol cosa	147
malbaratament en la investigació mèdica	161, 167
mamografia	36, 42
manipulació	98, 99
Manson NC	110
marques de maduixa	51
<b>marques de naixement</b>	
taques de vi de Porto	50, 53
marques de maduixa	51
mastectomia de Halsted	24
mastectomies	24-6, 134
mastectomies radicals	24, 134
medicament antiinflamatori no esteroïdal	5

“medicaments d’imitació”	123, 124, 126
medicaments per a desintegrar els coàguls	55
medicina acadèmica	126
medicina basada en la comercialització	98
mesmerisme	78
metanàlisi acumulativa <i>vegeu també revisions sistemàtiques</i>	
metanàlisis <i>vegeu també revisions sistemàtiques</i>	
mètode del sobre d’assignació aleatòria	72
millora sense tractament	32, 63, 158
mite del “com més, millor”	21
mitjans de comunicació, paper en la desinformació mèdica	ix
Moher D	96
Morfina	69
Morgan SG	124
Morris JK	35
mort al bressol a causa de la posició per dormir	13
motivacions dels investigadors	viii, 105
Moynihan R	139
<b>N</b>	
n = 1, assajos d’	152
nadons prematurs	
antibiòtics en el treball de part prematur	57
i concentració d’oxigen a la sang	91
cafeïna per a problemes respiratoris	56, 93, 110
investigació innecessària en insuficiència respiratòria	120
NHS Choices	156
NICE (Institut Nacional per a la Salut i l’Excel·lència Clínica del Regne Unit)	10
nimodipina	121
“nous” tractaments, no necessàriament millorats	1, 78
Nova Zelanda	
preu dels medicaments	124
Herceptin	11
<b>O</b>	
O’Neill O	110
objectius dels pacients, importància dels	119, 122, 126, 128, 166
ocultació dels resultats de la investigació	98
oferta de cribratge és una intervenció mèdica, l’	32
oli d’onaigre	18
optimisme, efectes beneficiosos <i>vegeu també efecte placebo</i>	
Organisme Regulador de Medicaments i Productes Sanitaris (MHRA)	81
Organització Mundial de la Salut, i els criteris de les proves de cribratge	44
organitzacions de pacients	
conflictes d’interès amb la indústria farmacèutica	138
organitzacions de pacients en assajos clínics	133, 138
organitzacions de pacients influenciades per les companyies farmacèutiques	139
fer pressió per millorar la investigació	27
ortopèdia, escaiola o sense	53



<b>Oxman AD</b> .....	126
<b>P</b>	
<b>pacients</b>	
afrontar la incertesa.....	60
i crear millors investigacions.....	131
demanar transplantament de la medul·la òssia.....	28
el sobrediagnòstic converteix les persones en.....	31, 33, 37, 44, 156
pacients activistes.....	27, 134
implicació de pacients que perjudiquen els estudis imparcials.....	136
pacients-investigadors.....	133
presa de decisions compartida amb metges.....	144, 158
se'ls hauria d'oferir la participació en assajos adequats.....	58, 61, 107, 108, 167
<b>paper de l'atzar, reduir el</b>	
en estudis.....	85
en revisions sistemàtiques.....	98
<b>Parmar MS</b> .....	22
<b>paroxetina (Seroxat)</b> .....	99
<b>part <i>vegeu embaràs i part</i></b>	
<b>parts de nadons morts, els estrògens sintètics no prevenen</b> .....	15
<b>patrocinar la investigació</b> .....	125, 138
<b>pensament optimista, beneficis</b> .....	64
<b>Perkins E</b> .....	103
<b>Petit-Zeman S</b> .....	58
<b>petó de la mare</b> .....	51
<b>Peto R</b> .....	27
<b>PHARMAC (Agència de Gestió Farmacèutica de Nova Zelanda)</b> .....	11
<b>Pirsig RM</b> .....	vii
<b>placebos, paper en proves imparcials</b> .....	71, 78, 124
<b>pneumotòrax (pulmó col·lapsat), tractament de</b> .....	69
<b>poder de la insistència 138posicions per dormir dels nadons</b> .....	13, 83
<b>preeclàmpsia, investigació sobre</b> .....	116
<b>preguntes correctes, formular les</b> .....	162
<b>presa de decisions compartida</b> .....	144, 159
<b>preu dels medicaments</b> .....	124
<b>prioritats de la investigació distorsionades</b> .....	122
<b>PRISMA declaració</b> .....	96
<b>privació de tractaments eficaços</b> .....	77, 101, 120
<b>probabilitats, importància d'entendre les</b> .....	xx, 89
<b>problemes cardíacs</b>	
descobriments accidental del tractament per les marques de naixement.....	51
aspirina.....	53
Avandia.....	7
substituts de la sang.....	100
desfibril·ladors.....	49
atacs cardíacs i revisions sistemàtiques.....	100
anomalies del ritme cardíac, tractament d'.....	14, 97
Herceptin.....	9, 30, 137
THS.....	16
Vàlvules cardíacques mecàniques.....	8

cribratge per factors de risc	35
estrògens sintètics	15, 67, 82
ús d'oxigen en atacs cardíacs	49
cribratge vascular	45
Vioxx	5
<b>professionals de les ciències socials inclosos en els equips d'investigació clínica</b>	140
<b>progressió natural de la malaltia</b>	63
<b>projecte per a un futur millor</b>	161
<b>propranolol</b>	52
<b>pròtesis de maluc</b>	52, 69
<b>protocols de recerca, desviacions dels</b>	76
i la regulació	106
i les revisions sistemàtiques	96
<b>prova del taló</b>	36
<b>prova tendenciosa, estudis sobre l'esquizofrènia com a exemple de</b>	118
<b>provar un negatiu, impossibilitat de</b>	xix
<b>proves imparcials</b>	
principis de les	63
comparar una cosa amb una altra de similar	68
assignació no esbiaixada als grups de tractament	71
implicació dels pacients que perjudica les proves imparcials	136
major risc per a les persones quan no hi participen	58
administrar un tractament com a part de	59
àcid tranexàmic després de traumatisme, bon exemple de prova imparcial	90
tractaments incerts – ús clínic vs posar a prova adequadament	58, 61, 107, 108, 167
per què són necessàries	1
<b>psicologia de la resposta al tractament</b>	64
<b>psoriasis</b>	128
<b>publicació de resultats, importància de la “publicació fragmentada”</b>	166, 167
<b>PubMed Health</b>	99
<b>pus, drenatge de</b>	103
<b>pus, drenatge de</b>	49
<b>R</b>	
<b>radiografies de tòrax per al cribratge</b>	41, 47
<b>Rayleigh, Lord</b>	95
<b>reclutament de participants en assajos</b>	28, 110, 154
<b>recuperació sense tractament (progressió natural)</b>	63
<b>reducció absoluta del risc</b>	150
<b>reducció del risc relatiu</b>	150
<b>registre dels tractaments, estandardització del</b>	61
<b>regressió/remissió espontània</b>	64
<b>regulació de la investigació mèdica</b>	105
<b>rellotge de la malaltia</b>	34
<b>rescat amb cèl·lules mare</b>	28
<b>revisió proporcionada</b>	110

<b>revisions sistemàtiques</b>	93
general	viii, 95
dels tractaments del transplantament de medul·la òssia	29
d'estudis sobre el cribratge del càncer de mama	36
d'estudis sobre la cirurgia del càncer de mama	27
Base de Dades Cochrane de Revisions Sistemàtiques	156
pràctiques actuals sobre l'ús de	165
difusió	165
si es fan bé redueixen la investigació innecessària	120
d'assajos sobre la nimodipina	121
<b>risc</b>	
concepte que no s'ensenya a l'escola	xviii
probabilitats, importància d'entendre	xx, 89
reducció del risc relatiu i absolut	150
risc relatiu	85
<b>Robinson KA</b>	94
<b>rofecoxib (Vioxx)</b>	5
<b>rosiglitazona (Avandia)</b>	7
<b>Ross N</b>	2
<b>rosuvastatina</b>	80
<b>S</b>	
<b>Sackett DL</b>	126
<b>sagnia, estudi sobre</b>	68
<b>salut mental, investigació en problemes de</b>	118
<b>Schwartz LM</b>	42, 157
<b>seguiment, en les comparacions entre tractaments</b>	75, 83
<b>seguretat vs efectivitat, oli d'onagre</b>	18
<b>Seroxat</b>	99
<b>sida <i>vegeu també</i> VIH</b>	
<b>sildenafil (Viagra)</b>	67
<b>Silverman WA</b>	xvii, 4
<b>similar, comparar una cosa amb una altra</b>	68
<b>sistema de puntuació, deficiències en el</b>	129
<b>sistemes informàtics de salut</b>	61
<b>Smart Health Choices</b>	156
<b>sobrediagnòstic</b>	
càncer de mama	37
diabetis	156
generalitzar	156
càncer de pulmó	41
neuroblastoma	32, 33
càncer de pròstata	39
<b>solució d'albumina humana</b>	163
<b>Spiegelhalter D</b>	89
<b>Spock, doctor Benjamin</b>	13, 83
<b>Stockler M</b>	39
<b>subjectivitat en l'avaluació de resultats</b>	78
<b>sulfat de magnesi per la preclàmpsia</b>	116
<b>Suplements d'àcid gamma linolènic (AGL) per l'eczema</b>	18

suplements de revistes	125
Susser M	xix
<b>T</b>	
Tabac	64
talidomida	4, 69, 81
taques de vi de Porto, tractament làser de	50, 53
TC helicoidal	41
temps de supervivència, esbiaixat per la data del diagnòstic	34
teories no posades a prova, el perjudici de	
posició per dormir dels nadons	13, 83
dietilestilbestrol (DES)	15
oli d'onagre	18
tractaments de l'arítmia cardíaca	14, 97
THS (teràpia hormonal substitutiva)	16
solució d'albumina humana	163
teràpia hormonal substitutiva (THS)	16
teràpies sistèmiques	25
Thornton H	144
THS (teràpia hormonal substitutiva)	16
tomografia computada (TC)	xvii, 41, 47
toxèmia, investigació sobre	116
tractament amb làser de les taques de vi de Porto	50, 53
tractaments innecessaris, evitar <i>vegeu també sobrediagnòstic</i>	
transfusions sanguínies	49, 122
trasplantament de medul·la òssia	28
trastorns psiquiàtrics, investigació sobre	118
trastuzumab (Herceptin)	9, 30, 137
treball de part, analgèsia epidural en el	119
tumorectomia	25
<b>U</b>	
universitats i investigació clínica	126
<b>V</b>	
vàlvules cardíques mecàniques	8
venda de cribratge	42, 45
verificació, biaix de	65
Veronesi U	26
“veure per creure”	65
Viagra	67
“vigilància activa” preferible a “conducta expectant”	141
VIH/sida	
VIH en nens	117
participació dels pacients en estudis	135
Vioxx	5
Vitamina B12 per a tractar anèmia perniciosa	50
voluntaris sans, risc per als	102

## ÍNDEX TEMÀTIC

### **W**

<b>Warlow C</b> .....	46
<b>Weatherall D</b> .....	127
<b>Welch HG</b> .....	157
<b>Westgate B</b> .....	134
<b>Wikipèdia</b> .....	155
<b>Wilson PM</b> .....	138
<b>Woloshin S</b> .....	42, 157

### **Z**

<b>Zidovudina</b> .....	136
-------------------------	-----

# ELS TRACTAMENTS, A PROVA

## MILLOR RECERCA PER MILLORAR LA SALUT

Com sabem si un determinat tractament funciona realment? En quina mesura és fiable l'evidència científica? Com ens assegurem que la investigació sobre els tractaments mèdics respon millor a les necessitats dels pacients? Aquestes són només algunes de les preguntes formulades d'una manera informativa i àgil a ***Els tractaments, a prova*** (*Testing Treatments*). Ple d'exemples clars, aquest llibre inspirarà tant els pacients com els professionals de la salut.

Partint de l'èxit de la primera edició, ***Testing Treatments*** ha estat extensament revisat, actualitzat i traduït a nombrosos idiomes. La segona edició inclou un toc d'atenció respecte al cribratge, en el qual s'explica com el diagnòstic precoç no sempre és millor; un nou capítol que explora com l'excés de regulació de la recerca pot anar en contra dels propis interessos dels pacients, i un altre capítol addicional que mostra com les proves sòlides derivades de la recerca poden modular l'atenció clínica de manera que sigui possible la presa de decisions conjunta entre pacients i metges respecte als tractaments més adequats.

***Els tractaments, a prova*** insta tothom a involucrar-se en la millora de la recerca clínica actual i dels tractaments futurs, i esbossa les accions pràctiques que els pacients i els professionals de la salut poden emprendre conjuntament per assolir aquest objectiu.