Tecnológico de Monterrey
Escuela de Medicina

McMaster University

RETOS GLOBALES DE LA

INVESTIGACIÓN EN SALUD

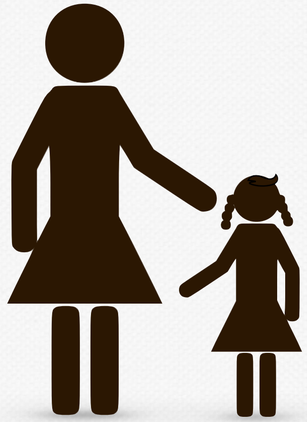
Carlos A. Cuello, MD, PhD (c)

Monterrey NL
Julio 2016

DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS

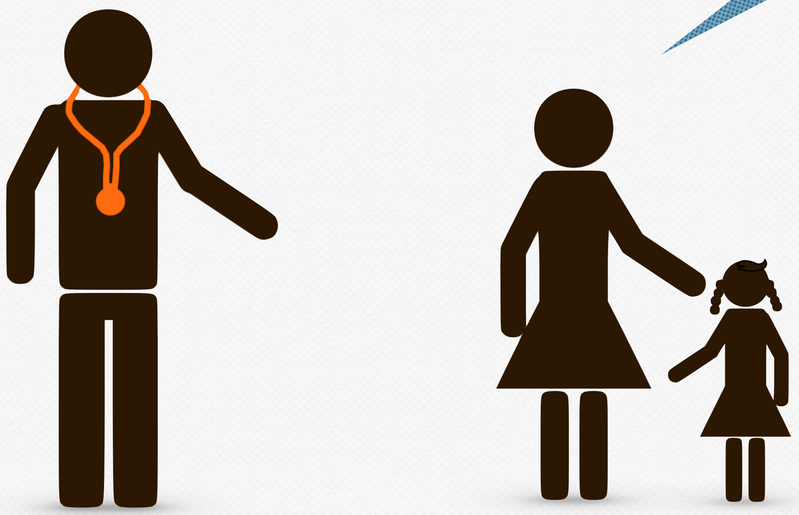
- Ningún liga con industria farmacéutica
- He recibido o recibo apoyo económico de:
  - La organización mundial de la alergia
  - la universidad de McMaster
  - Cochrane
  - CONACYT

DERMATITIS ATÓPICA



¡FÁCIL!
PIMECROLIMUS

PERO LEÍ QUE PUEDE
PRODUCIR CÁNCER

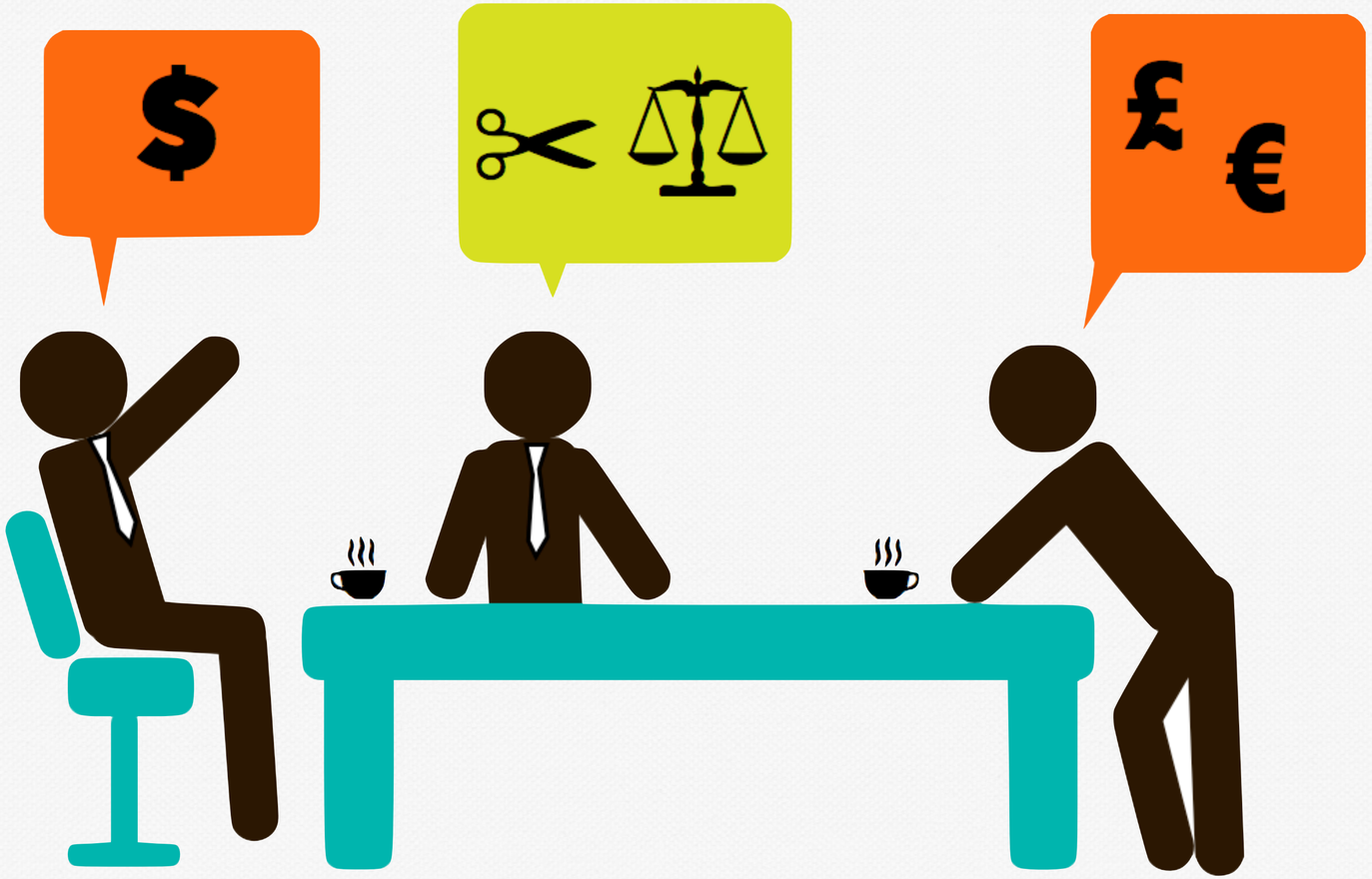


PIMECROLIMUS ES MEJOR QUE LOS CORTICOIDES TÓPICOS

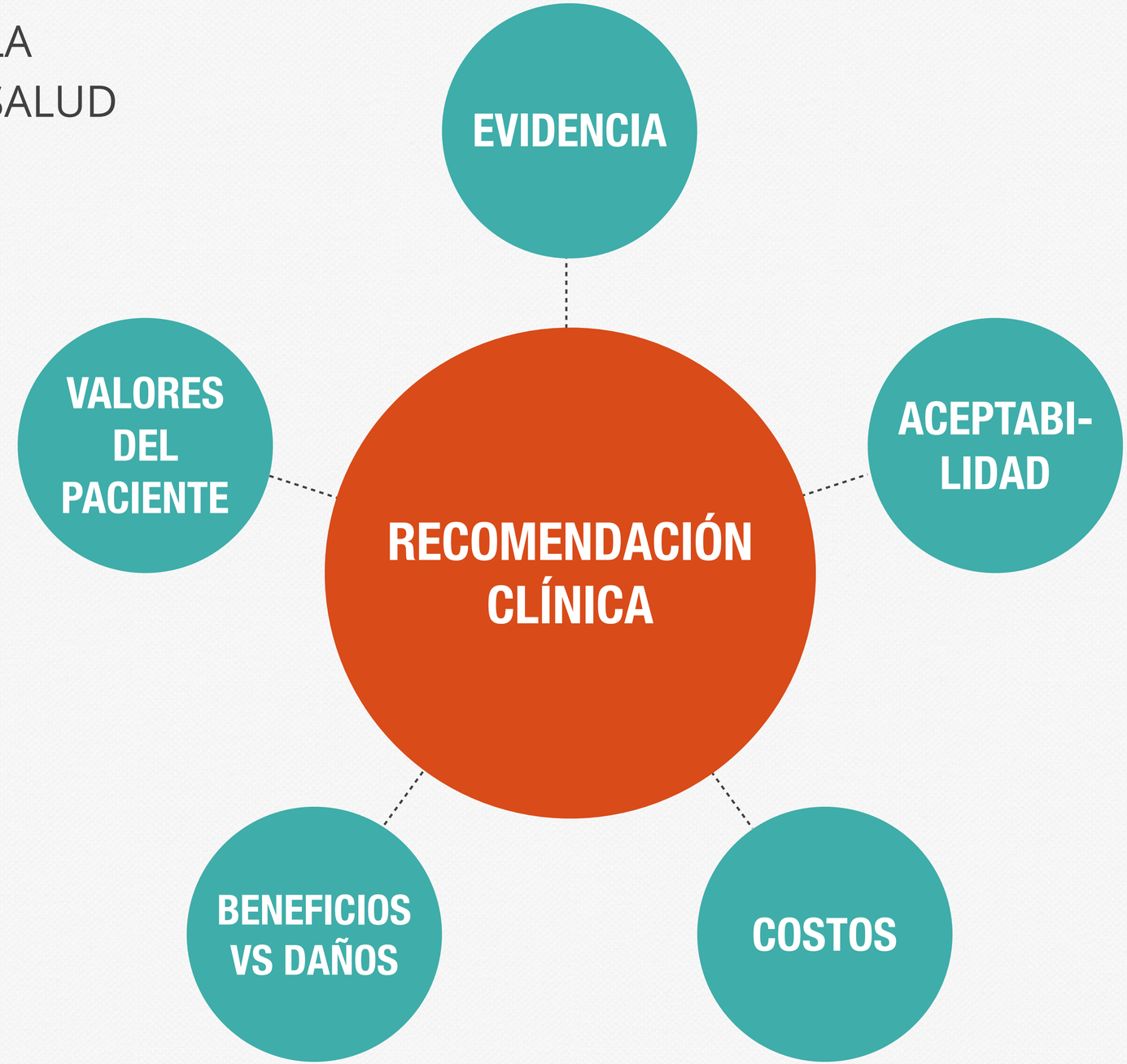
MEJOR NOS QUEDAMOS CON LOS CORTICOIDES TÓPICOS

Mientras tanto, en el ministerio de salud

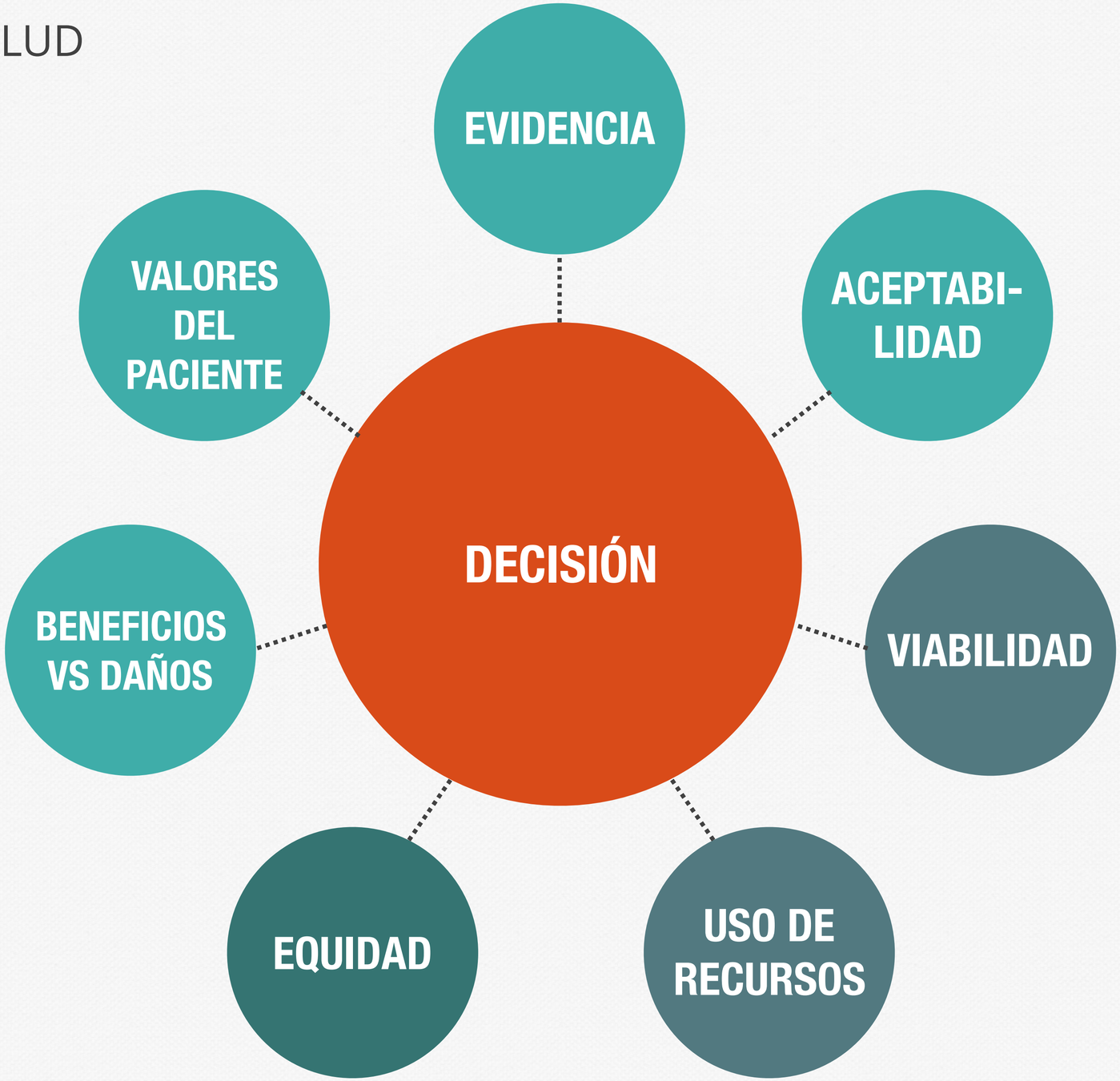
PIMECROLIMUS O CORTICOSTEROIDES?



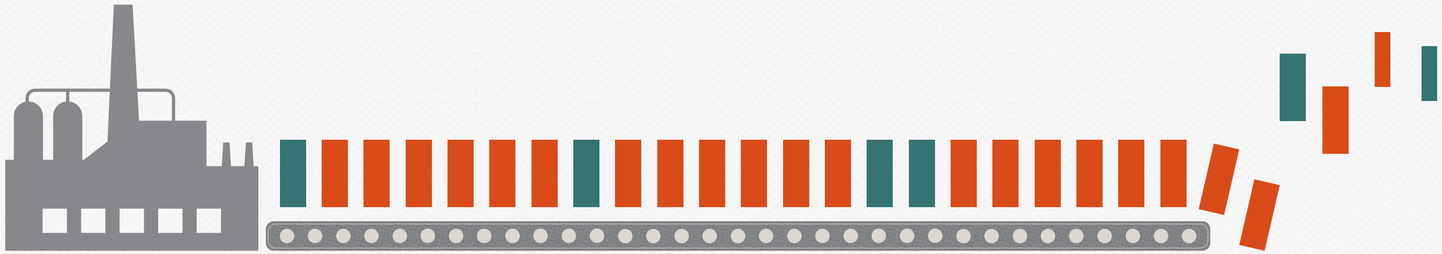
OBJETIVO FINAL DE LA INVESTIGACIÓN EN SALUD ES...



EN GUÍAS PARA SALUD PÚBLICA



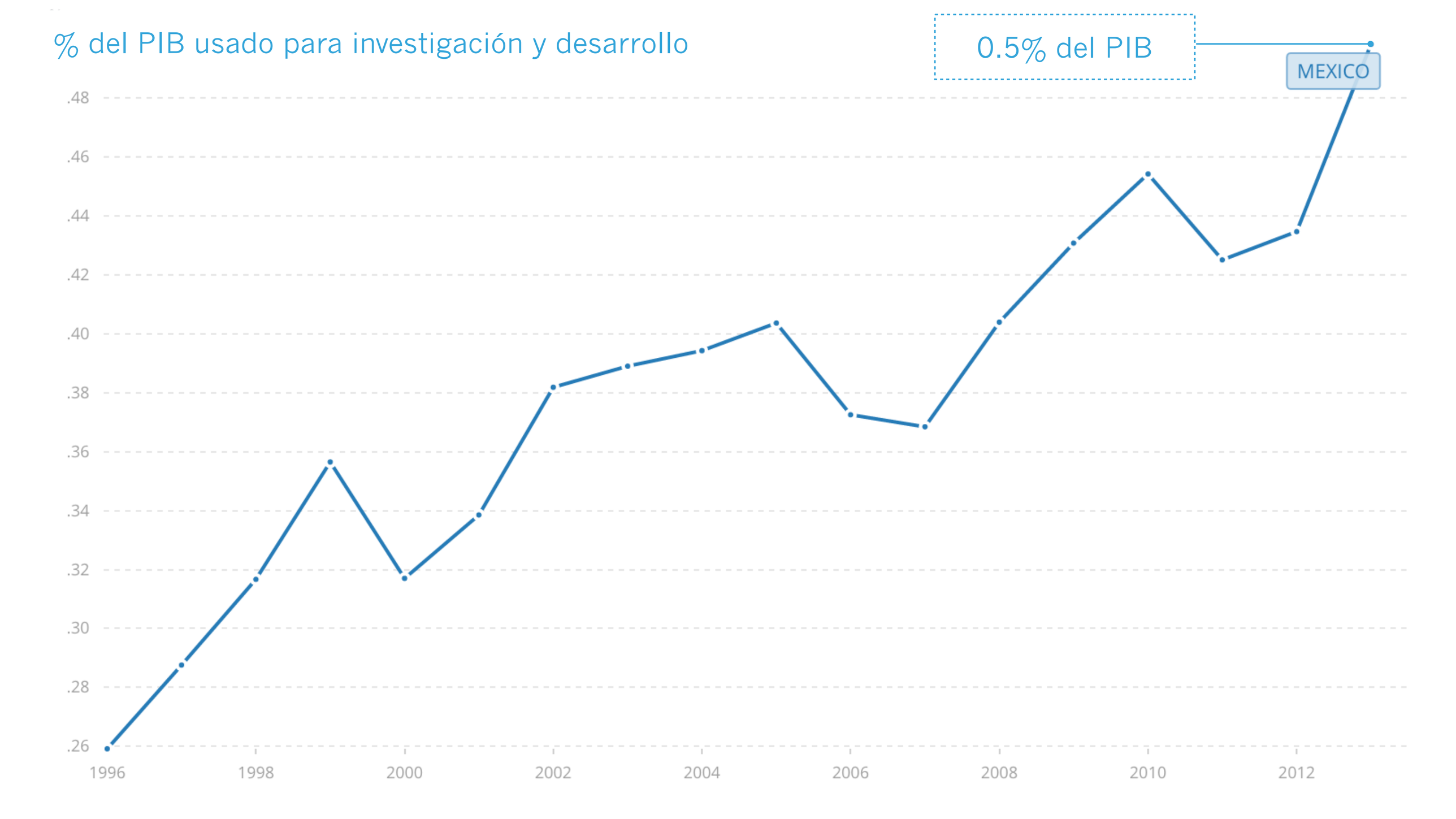
RESEARCH
GENERATION

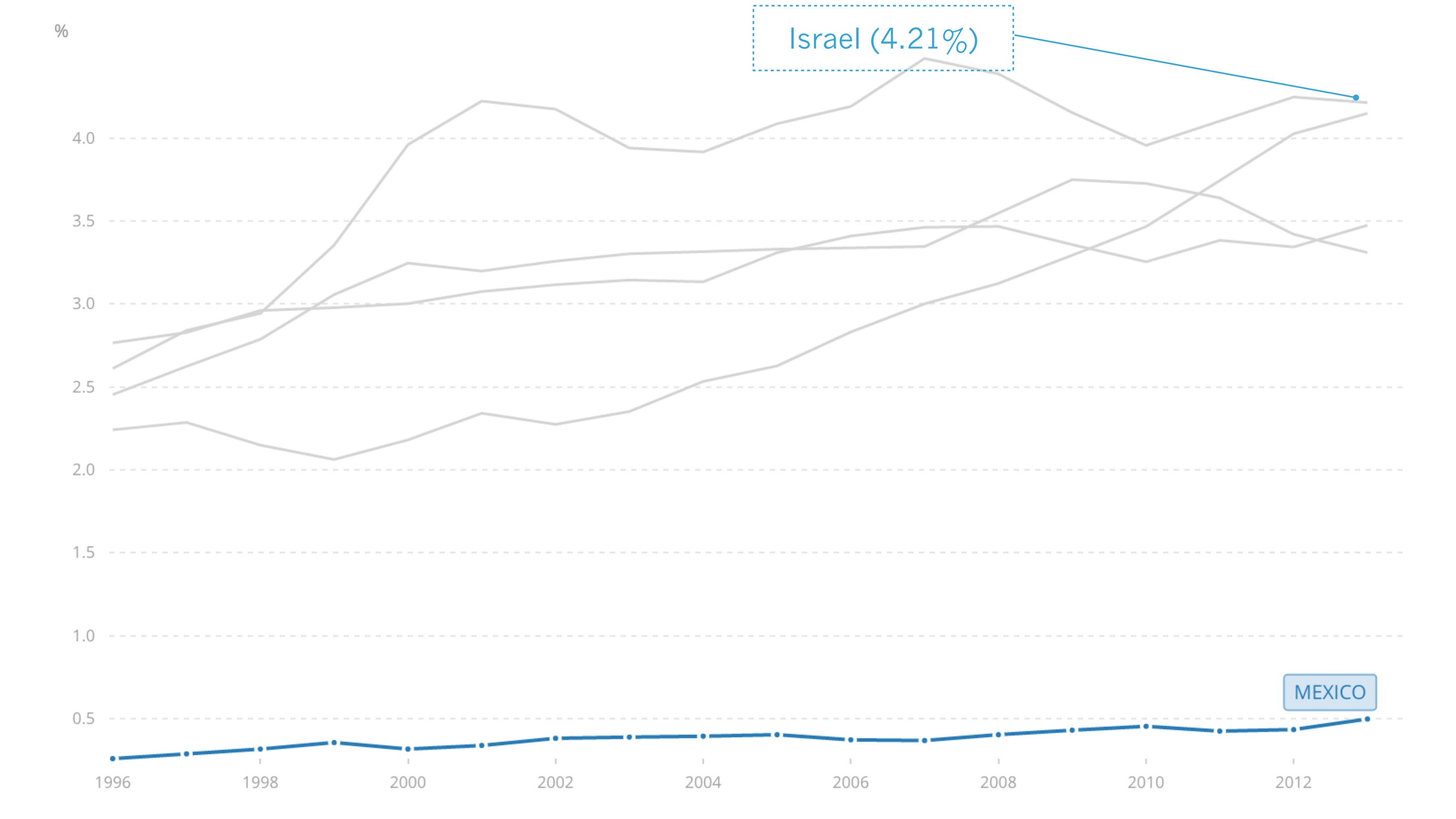


¿A DÓNDE VA A PARAR LA INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA QUE TODOS LOS DÍAS VEMOS?

RETOS DE LA CIENCIA

% del PIB usado para investigación y desarrollo




%
Israel (4.21%)
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
MEXICO
1996
1998
2000
2002
2004
2006
2008
2010
2012

REPORTE

- En México sólo 23 universidades públicas y privadas producen el 85% de la investigación nacional, y con 60 mil artículos científicos acumulados entre el año 2005 y el 2009, nuestro país ocupa la tercera posición en Iberoamérica, por debajo de Brasil, quien triplicó sus aportaciones y de España, que cuadruplicó su presencia en la innovación mundial

reporte CONRICYT 2011

REPORTE

Cuadro Resumen

Indicadores sobre actividades científicas y tecnológicas, 2009 a 2011

Indicador	Unidad de medida	Valores			Variación anual	
		2009	2010	2011	2010	2011
Patentes solicitadas en México	Número	14 281	14 576	14 055	2.1	-3.6
Patentes concedidas en México	Número	9 629	9 399	11 485	-2.4	22.2
Acervo de recursos humanos en ciencia y tecnología [a] [b]	Miles de personas	9 816.9	10 118.8	10 370.2	3.1	2.5
Población que está ocupada en actividades de ciencia y tecnología [b]	Miles de personas	5 736.9	5 893.8	6 169.8	2.7	4.7
Proporción de la población económicamente activa ocupada que labora en actividades de ciencia y tecnología [b]	Porcentaje	13.1	13.3	13.4	1.5	0.8
Egresados de licenciatura	Personas	333 378	344 651	371 451	3.4	7.8
Graduados de programas de doctorado	Personas	2 724	2 673	2 826	-1.9	5.7
Miembros del sistema nacional de investigadores	Personas	15 565	16 600	17 639	6.6	6.3
Apoyos a becarios del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) en el país y el extranjero	Becas vigentes (Personas)	30 634	37 396	40 596	22.1	8.6
Gasto federal en ciencia y tecnología	Millones de pesos	45 973.6	54 436.4	58 810	18.4	8.0
Establecimientos certificados con ISO 9001:2000 y 14001	Número	1 847	2 497	2 906	35.2	16.4
Saldo de la balanza de pagos tecnológica	Millones de dólares	-1 728.2	-568.6	-676.2	-67.1	18.9
Exportaciones mexicanas de bienes de alta tecnología	Millones de dólares	41 965.9	52 122.9	55 734.1	24.2	6.9
Importaciones mexicanas de bienes de alta tecnología	Millones de dólares	82 807.2	63 977.6	68 780.4	-23.9	9.2

Producción científica y tecnológica

Factor de impacto de los artículos publicados por país, en análisis quinquenal, 1990 a 2013

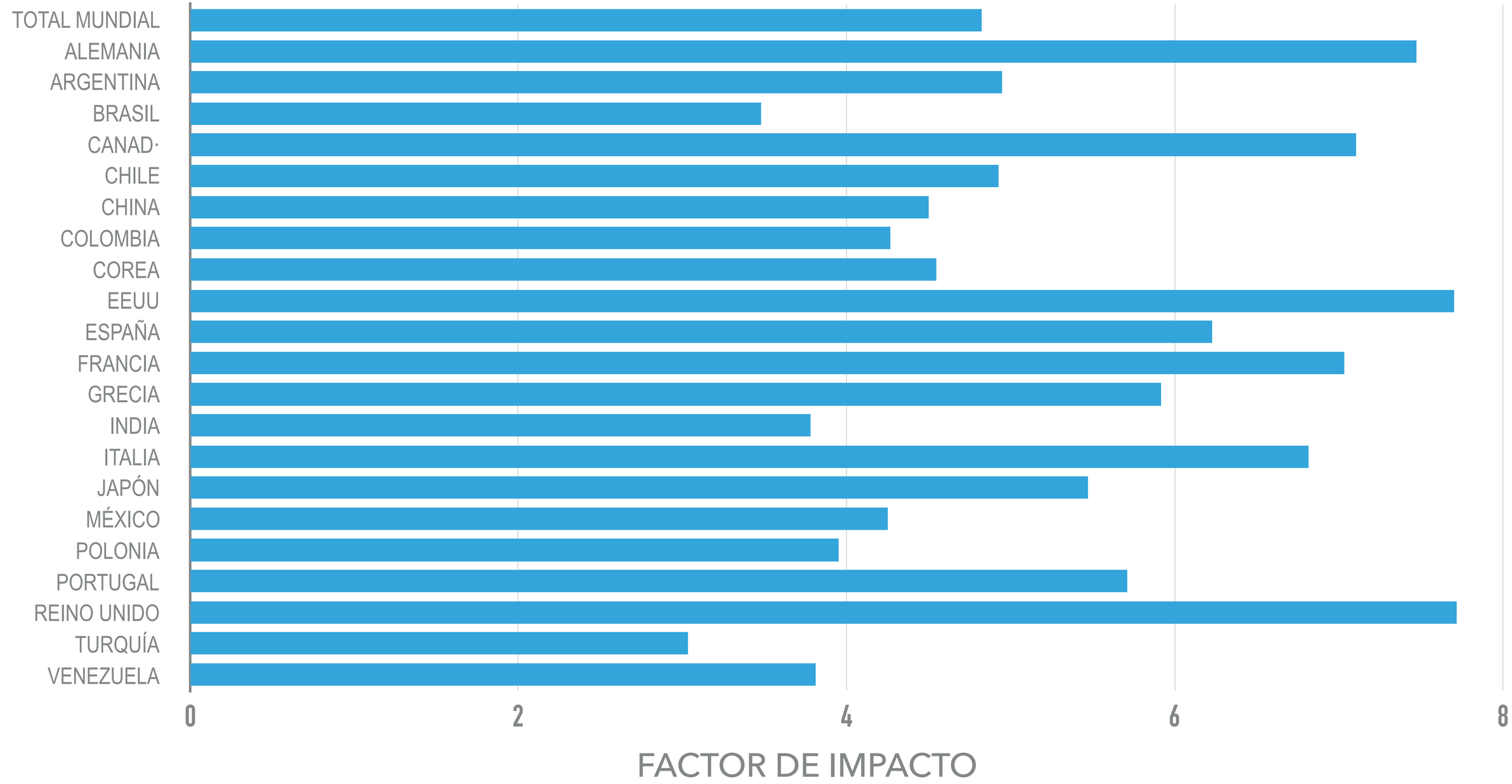
| Definiciones | Siglas y ligas a fuentes

País	90-94	91-95	92-96	93-97	94-98	95-99	96-00	97-01	98-02	99-03	00-04	01-05	02-06	03-07	04-08	05-09	06-10	07-11	08-12	09-13
Total mundial	3.55	3.46	3.64	3.76	3.84	3.94	3.99	4.12	4.21	4.36	4.42	4.61	4.72	4.82	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Alemania	3.62	3.76	4.03	4.08	4.19	4.33	4.48	4.69	4.75	4.98	5.42	5.62	5.85	6.09	6.39	6.67	6.85	7.12	7.36	7.47
Argentina	1.79	1.88	2.03	2.11	2.28	2.37	2.47	2.68	2.63	2.79	3.08	3.23	3.40	3.61	3.80	4.01	4.23	4.44	4.75	4.95
Brasil	1.60	1.74	1.92	2.02	2.09	2.16	2.16	2.26	2.25	2.37	2.63	2.74	2.91	2.96	3.02	3.11	3.14	3.26	3.39	3.48
Canadá	3.57	3.77	4.08	4.16	4.35	4.55	4.73	4.92	4.93	5.06	5.28	5.32	5.52	5.78	6.03	6.27	6.49	6.72	6.97	7.11
Chile	1.92	2.15	2.34	2.35	2.48	2.79	2.82	3.03	3.27	3.31	3.78	4.01	4.25	4.44	4.41	4.45	4.58	4.58	4.67	4.93
China	ND	ND	ND	1.46	1.51	1.59	1.69	1.83	1.66	1.77	2.26	2.46	2.67	2.93	3.19	3.46	3.70	4.00	4.28	4.50
Colombia	2.10	2.26	2.66	2.83	3.22	3.44	2.95	2.80	2.72	2.64	2.89	2.97	3.13	3.25	3.28	3.36	3.36	3.40	3.83	4.27
Corea	1.43	1.49	1.57	1.70	1.78	1.88	2.01	2.19	2.30	2.51	2.85	2.99	3.19	3.42	3.61	3.76	3.87	4.09	4.31	4.55
Estados Unidos de América	5.15	5.31	5.58	5.41	5.54	5.69	5.78	5.95	5.90	6.09	6.39	6.54	6.74	6.93	7.11	7.23	7.34	7.47	7.62	7.70
España	2.40	2.57	2.85	2.97	3.10	3.24	3.44	3.66	3.69	3.89	4.16	4.30	4.55	4.82	5.10	5.32	5.52	5.74	5.98	6.23
Francia	3.56	3.70	3.92	3.90	4.02	4.15	4.28	4.47	4.48	4.62	4.99	5.13	5.30	5.54	5.78	6.06	6.27	6.57	6.81	7.03
Grecia	1.86	1.91	2.12	2.15	2.30	2.48	2.55	2.64	2.71	2.84	3.21	3.35	3.59	3.86	4.20	4.57	4.87	5.17	5.59	5.92
India	ND	ND	ND	1.24	1.34	1.40	1.50	1.60	1.66	1.79	2.07	2.25	2.47	2.65	2.81	2.98	3.14	3.33	3.56	3.78
Italia	3.11	3.30	3.55	3.64	3.85	4.02	4.18	4.39	4.40	4.51	4.88	5.03	5.28	5.48	5.78	6.03	6.18	6.44	6.68	6.82
Japón	3.09	3.18	3.30	3.22	3.30	3.39	3.49	3.68	3.71	3.86	4.25	4.37	4.51	4.72	4.91	5.02	5.15	5.28	5.40	5.47
México	**1.74**	**1.76**	**1.95**	**1.96**	**2.07**	**2.19**	**2.22**	**2.35**	**2.40**	**2.51**	**2.79**	**2.88**	**3.05**	**3.21**	**3.43**	**3.58**	**3.77**	**3.92**	**4.14**	**4.25**
Polonia	1.78	1.88	1.98	2.07	2.21	2.29	2.32	2.43	2.47	2.60	2.90	3.08	3.23	3.41	3.49	3.56	3.60	3.66	3.75	3.95
Portugal	2.16	2.27	2.44	2.47	2.61	2.70	2.78	3.01	3.08	3.24	3.56	3.73	3.86	4.22	4.56	4.85	5.16	5.35	5.58	5.71
Reino Unido	4.19	4.25	4.49	4.48	4.59	4.73	4.81	5.06	5.11	5.34	5.72	5.89	6.15	6.33	6.62	6.89	7.12	7.39	7.61	7.71
Turquía	0.00	1.04	1.17	1.19	1.25	1.31	1.39	1.46	1.48	1.56	1.73	1.85	2.05	2.24	2.43	2.57	2.70	2.85	2.94	3.03
Venezuela	0.77	2.20	2.19	2.38	2.16	2.11	2.05	2.14	2.08	2.15	2.38	2.65	2.90	3.18	3.07	3.03	2.97	3.22	3.58	3.81

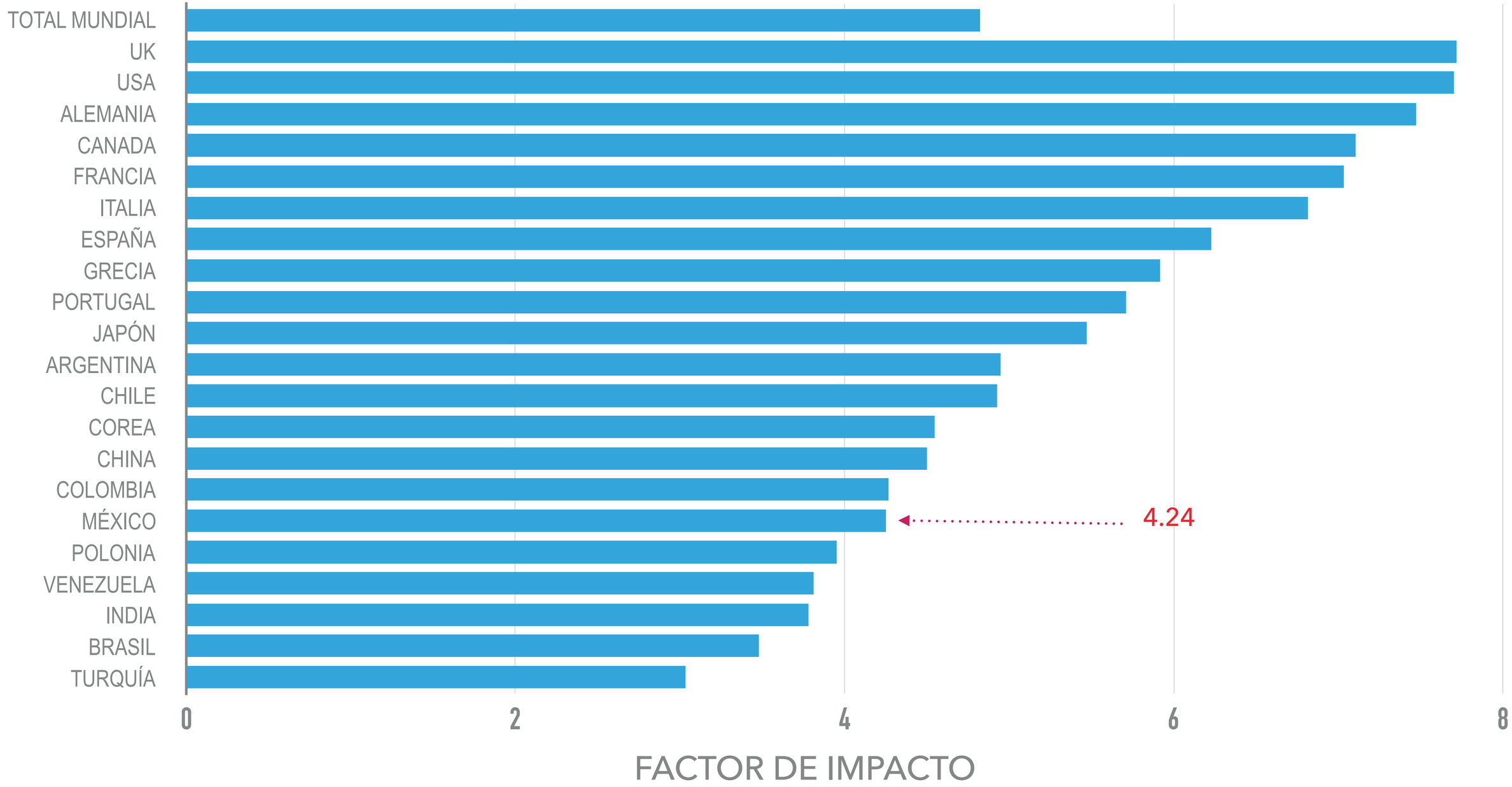
ND No disponible.

Fuente: Para 1990-2003: CONACYT. *Informe General del Estado de la Ciencia y la Tecnología*. México. 2004-2008.
Para 2004-2013: CONACYT. *Informe General del Estado de la Ciencia y la Tecnología*. México. 2013.

Fecha de actualización: Lunes 26 de octubre de 2015



CONACYT. Informe General del Estado de la Ciencia y la Tecnología. México. 2013.

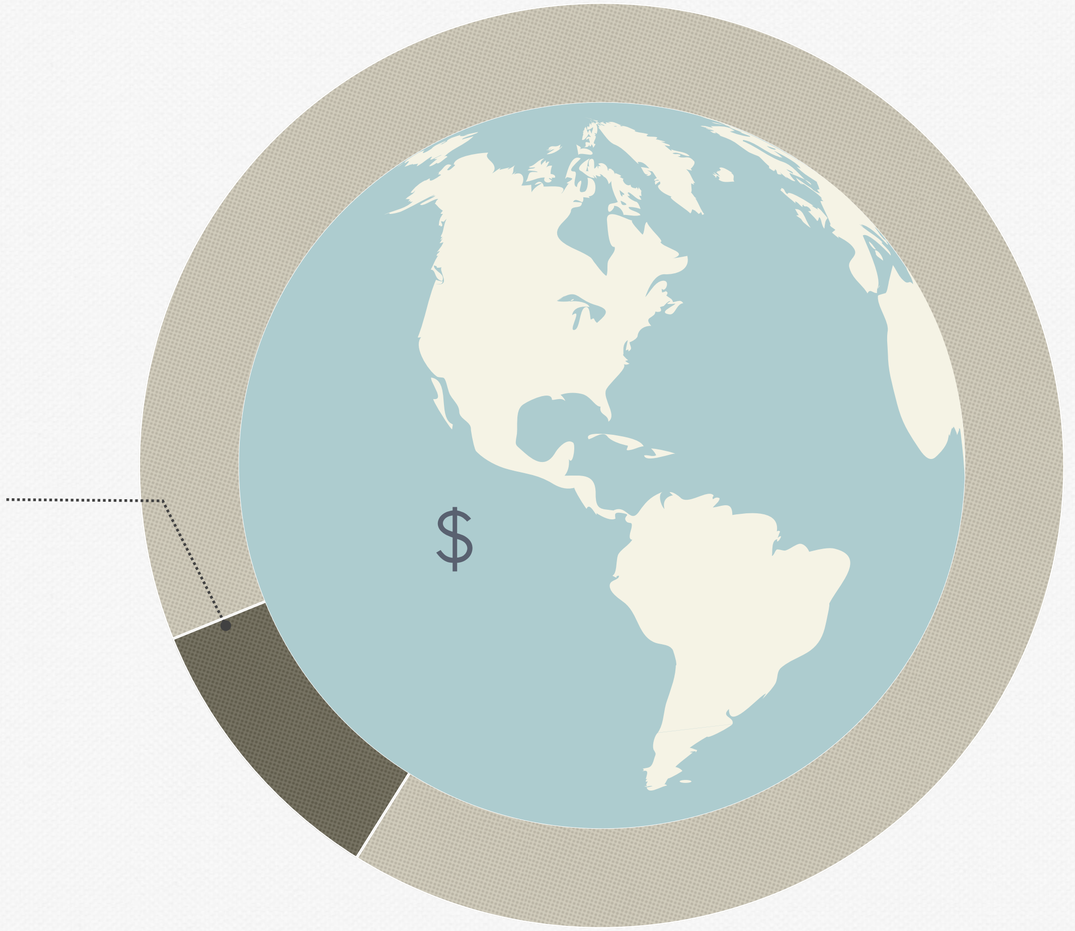


CONACYT. Informe General del Estado de la Ciencia y la Tecnología. México. 2013.

RESEARCH WASTE

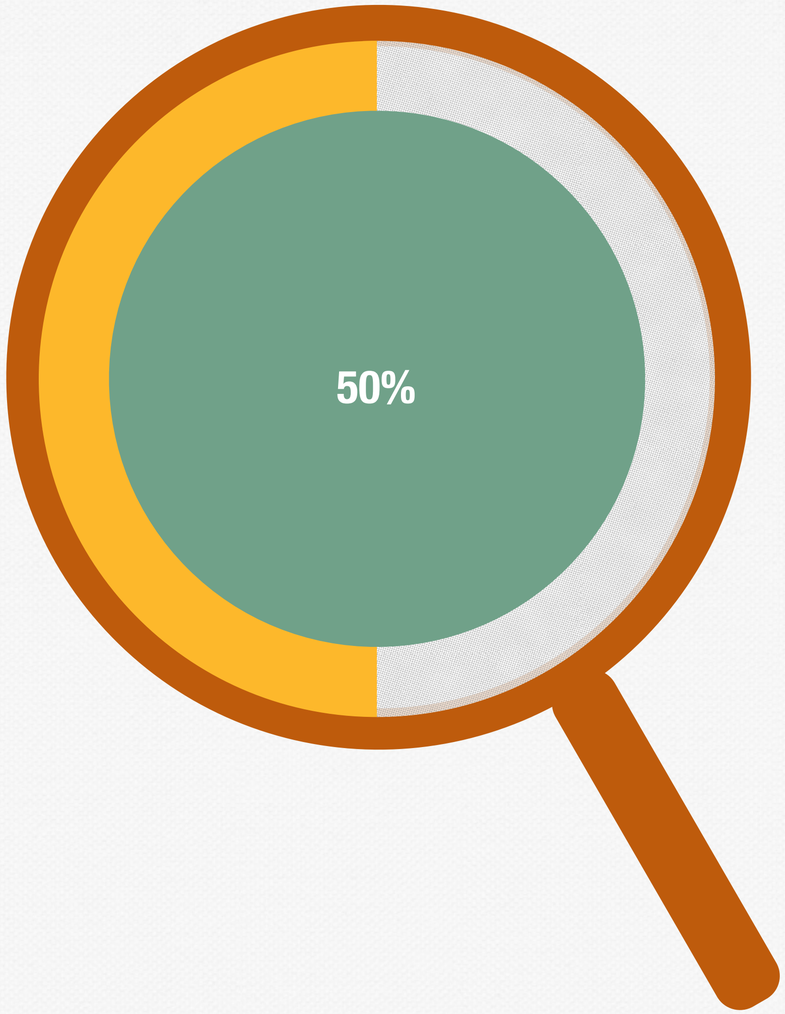
- **Cada año se gastan $100 billones de dólares en investigación biomédica**

- **Solo el 10% se usa para probar si los tratamientos funcionan**



Chalmers 2009

- **Solo la mitad de los investigadores usan revisiones sistemáticas para describir y evaluar su tópico de investigación**

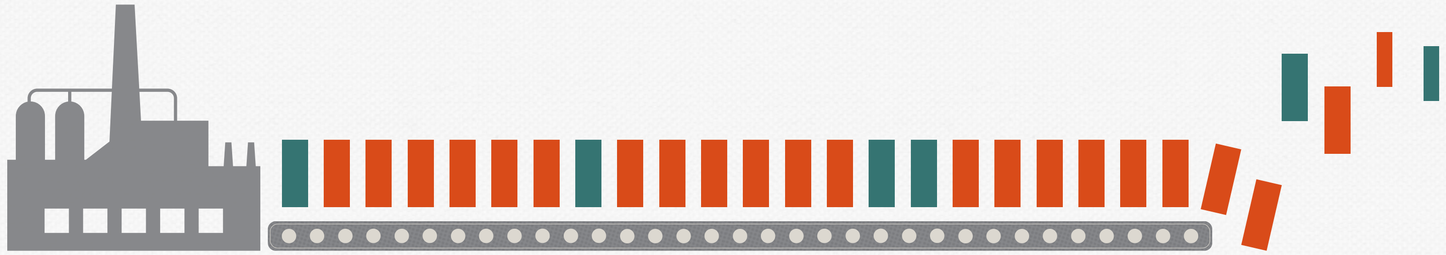


Chalmers I, Glasziou P. Lancet 2009;374:86-9
Cooper NJ, et al Clin Trials 2005;2:260–4.

- **solo la mitad de los investigadores usan alguna forma de valuación de su investigación (reporte adecuado) antes de publicarla**

Chalmers I, Glasziou P. Lancet 2009;374:86-9
Cooper NJ, et al Clin Trials 2005;2:260–4.

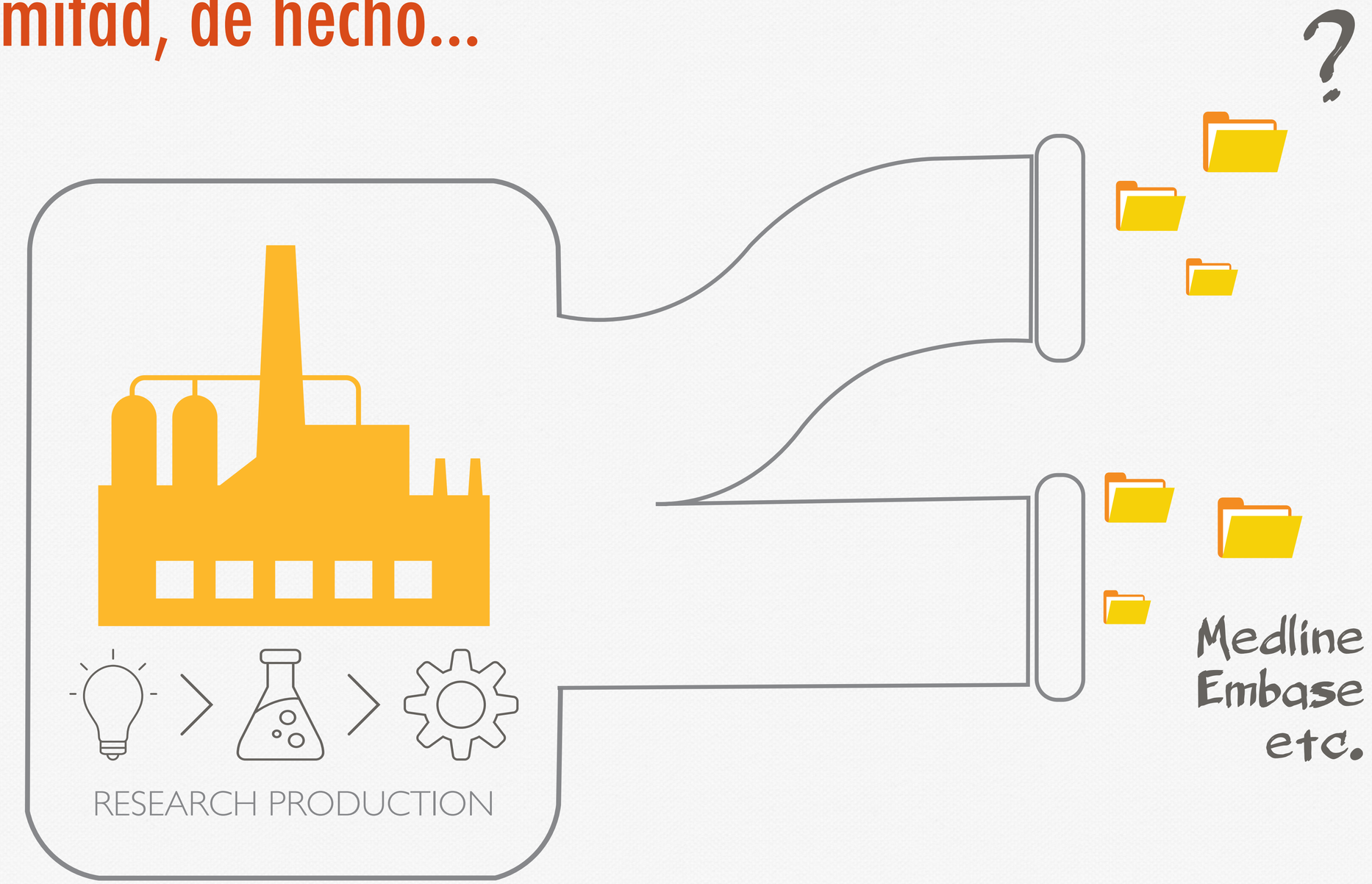
RESEARCH
GENERATION



- **¿qué proporción de toda la investigación se registra, reporta o publica…?**

Cressey D. Secrets of trial data revealed. Nature. 2013 Oct 10;502(7470):154-5

Solo la mitad, de hecho...



Scherer RW, et al.
Cochrane Database Syst Rev 2007; 2: MR000005.

HAY MUCHA INFORMACIÓN...

Y POCA SE COMPRUEBA.

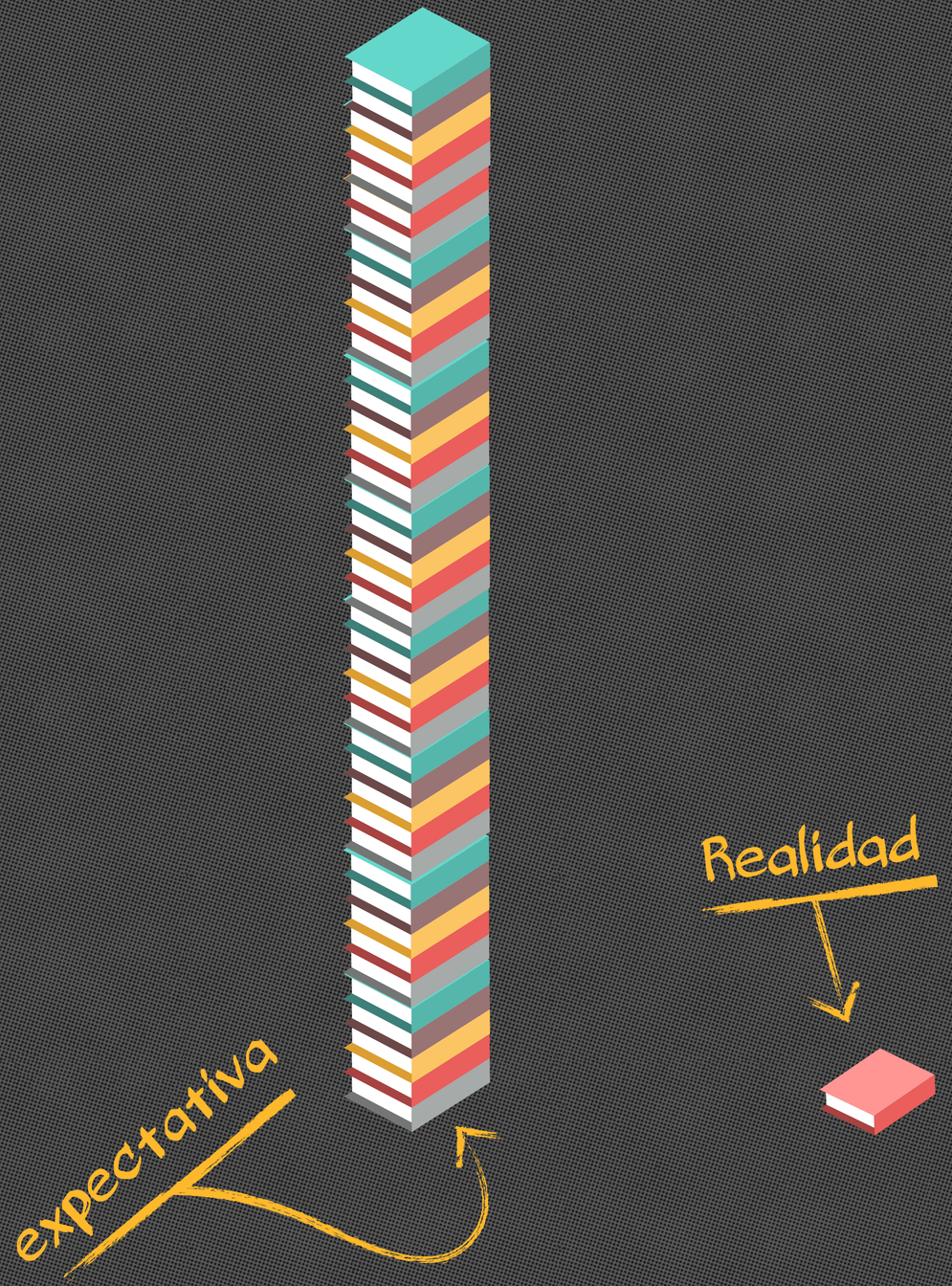
¿REALMENTE NECESITAMOS TANTA?

HAY SOBRECARGA DE INFORMACIÓN

- En Medline, c/semana se agregan:
  - 14,000 artículos biomédicos nuevos
  - 300 reportes de ensayos clínicos aleatorios

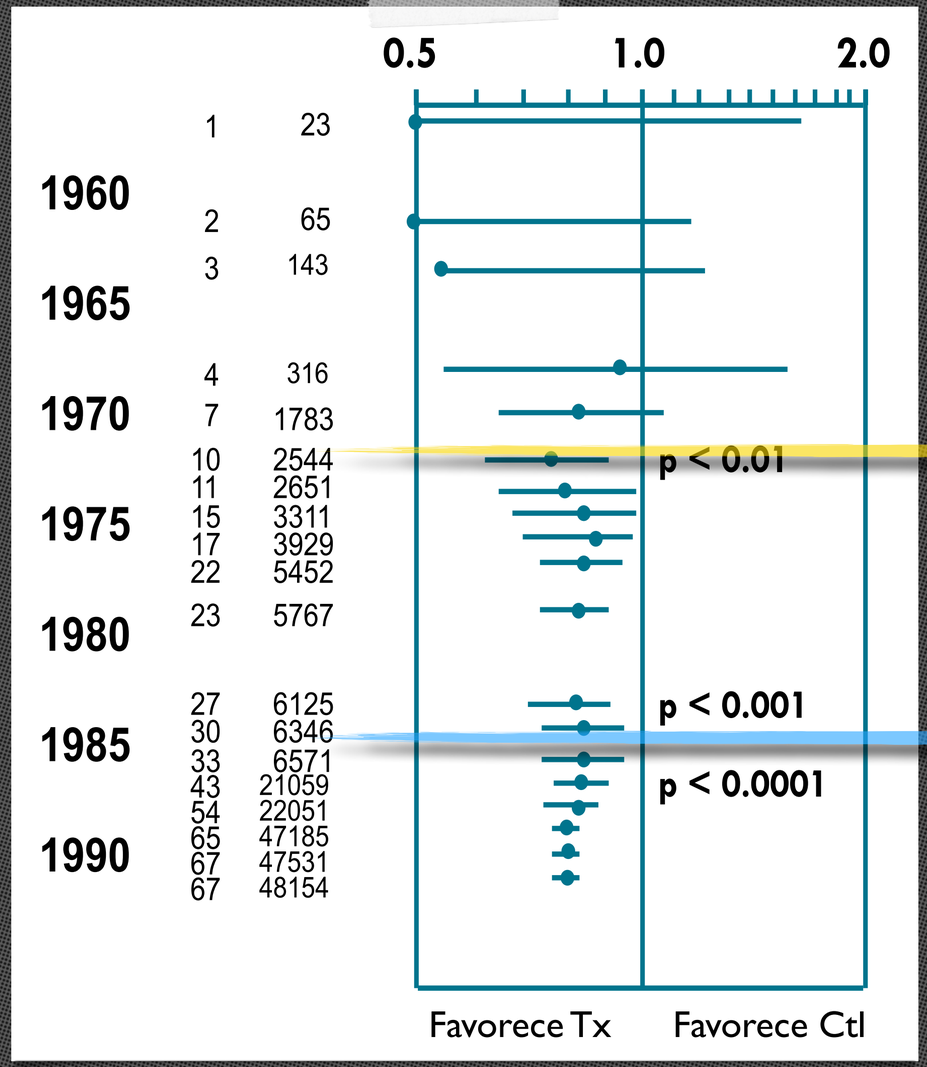
Para estar actualizado...

- Especialista promedio tiene que leer
  75 ensayos clínicos y 11 revisiones sistemáticas al día
- lee ≤ 1 artículo al día



Tenopir 2004, Bastian 2010

Terapia trombolítica en pacientes con infarto agudo al miocardio para evitar muerte



Libros de texto lo mencionaban como...

Rutina	Específico	Raro / nada	Experimental	No mencionado
				21
				5
			1	10
			1	2
			2	8
				7
				8
	1			12
	1		8	4
	1		7	3
5	2		2	1
15	8			6
6	1			

Adaptado de Antman et al.
JAMA 1992

INFORMACIÓN

CONOCER

ACEPTAR

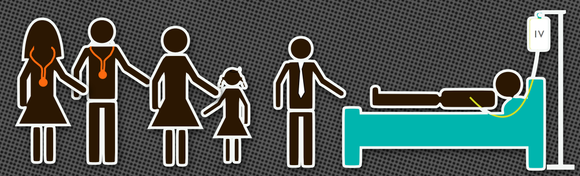
IMPLEMENTAR

DISPONIBLE, APLICABLE

CAPACIDAD DE ACCIÓN

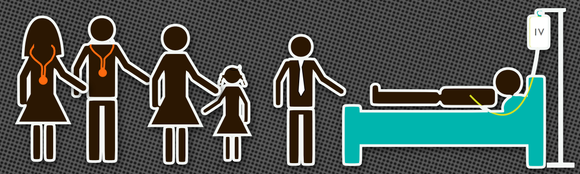
CONCORDAR

ADHERENCIA



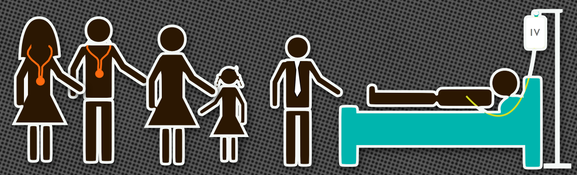
INFORMACIÓN

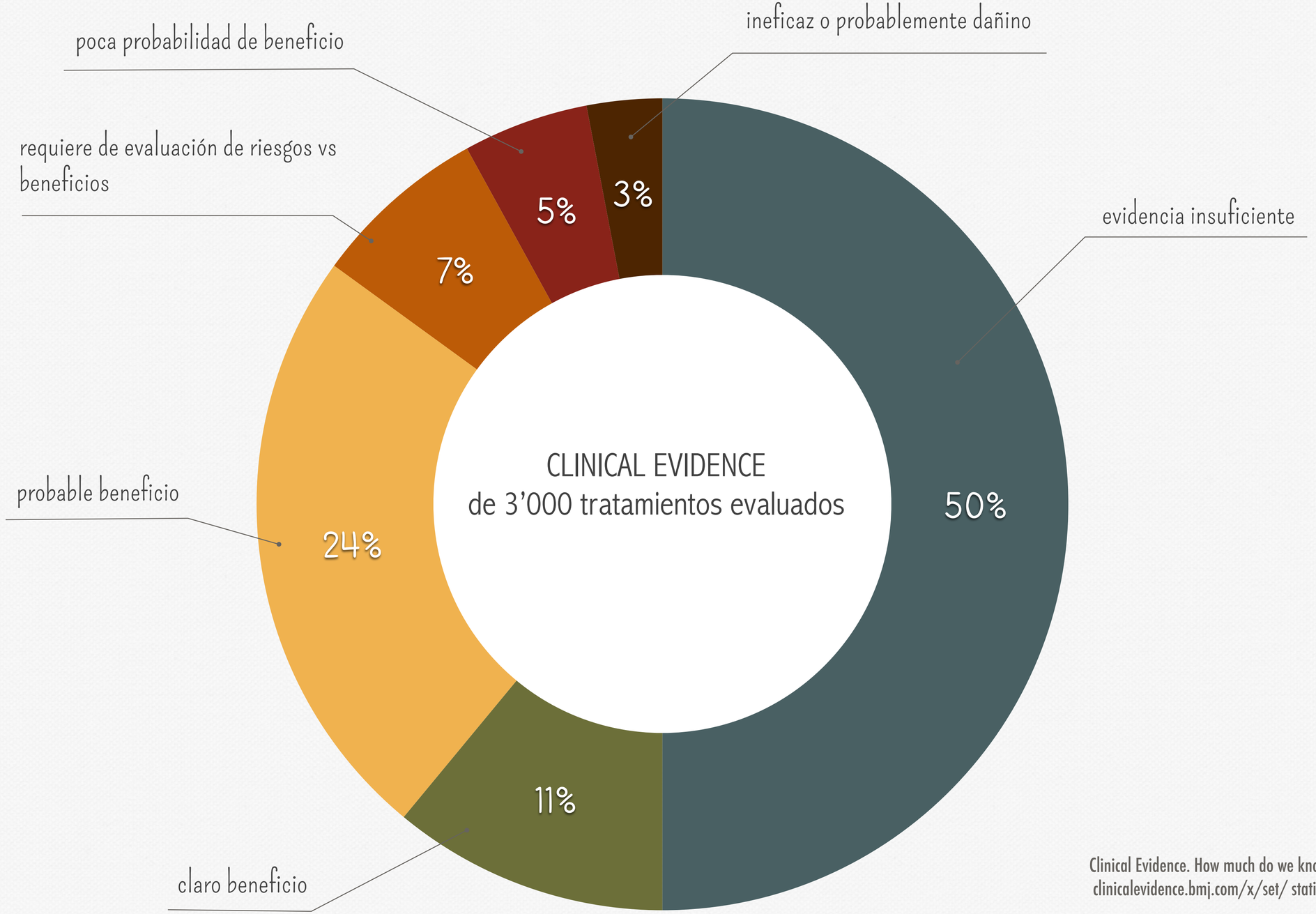
fuga del conocimiento



INFORMACIÓN

transferencia del conocimiento





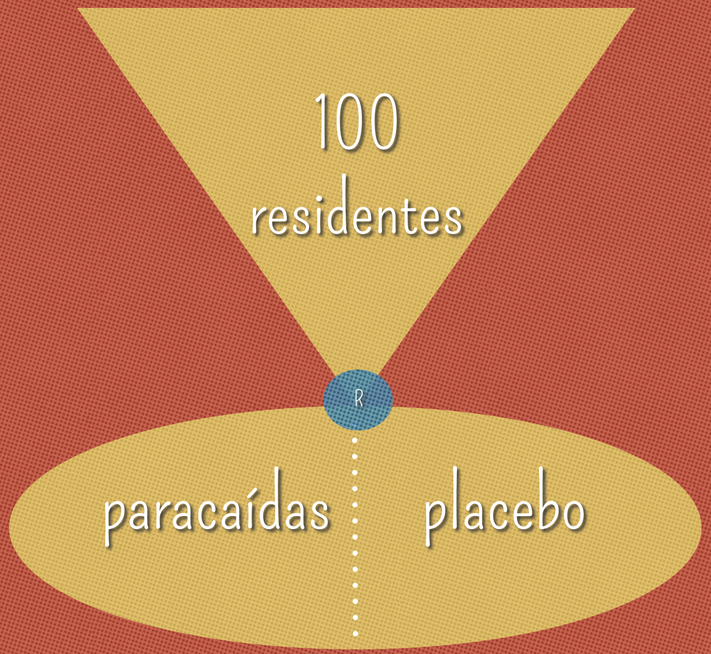
Clinical Evidence. How much do we know? [2013]. Available from: http://clinicalevidence.bmj.com/x/set/ static/cms/efficacy-categorisations.html (accessed 29 Oct 2013).
https://www.ncims.com/wp-content/uploads/2016/01/HWClinical-Evidence.pdf [accessed May 11, 2016]

solo 11% de los tratamientos tienen clara evidencia de beneficio

Desde su concepción, la investigación tiene problemas...

No colocamos prioridades de investigación en base a lo que es importante para nuestros pacientes

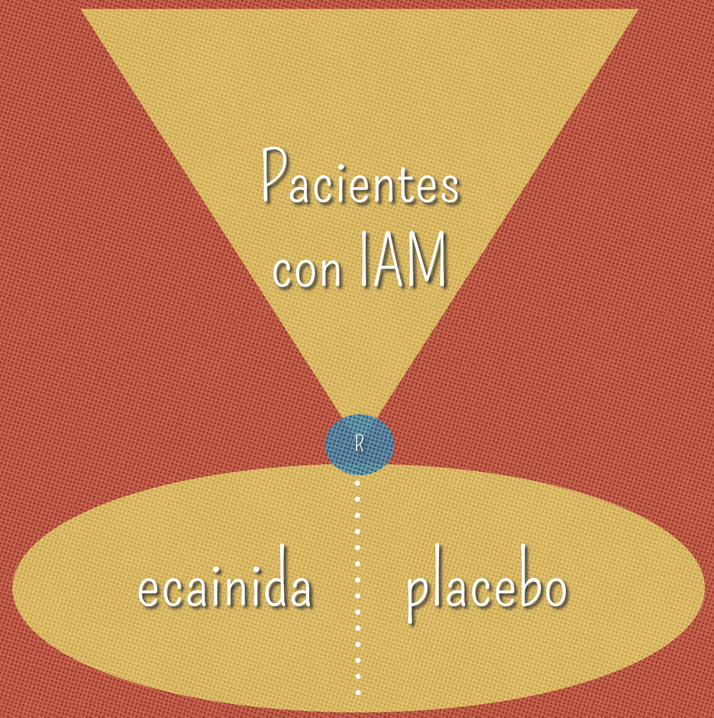
Chalmers I, Glasziou P. Lancet 2009;374:86-9
Cooper NJ, et al Clin Trials 2005;2:260–4.



Temp °C –mean (SD)	36.5 (2.1)	9)
Fear scale –mean (IQR)	4.3 (	1(1.3)
Serum adrenaline (mcg/dL) – mean (SD)	25	22(2.4)

p=0.00001

el ejemplo de la ecainida y flecainida



ARRHYTHMIAS	↓ ↓	=
DEATH ??	↑ ↑	=

Epstein AE, et al. JAMA 1993

¿Cuál desenlace es más importante?

- O2 sat
- FEV1
- Días de estancia IH
- Muerte

SÒLO PUBLICAMOS LO POSITIVO

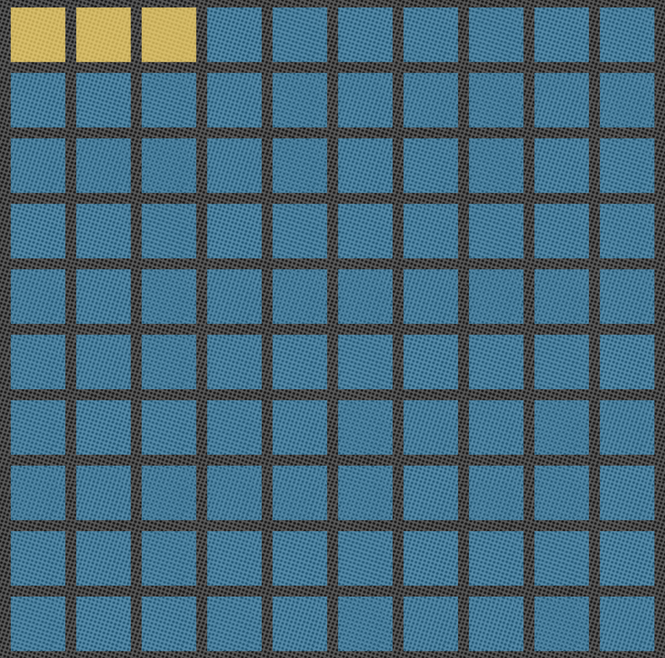
Sterling's observations (1959 & 1995)

294 ESTUDIOS

de estos
¿cuántos crees que tienen resultados NO significativos?

Sterling's observations (1959 & 1995)

294 ESTUDIOS

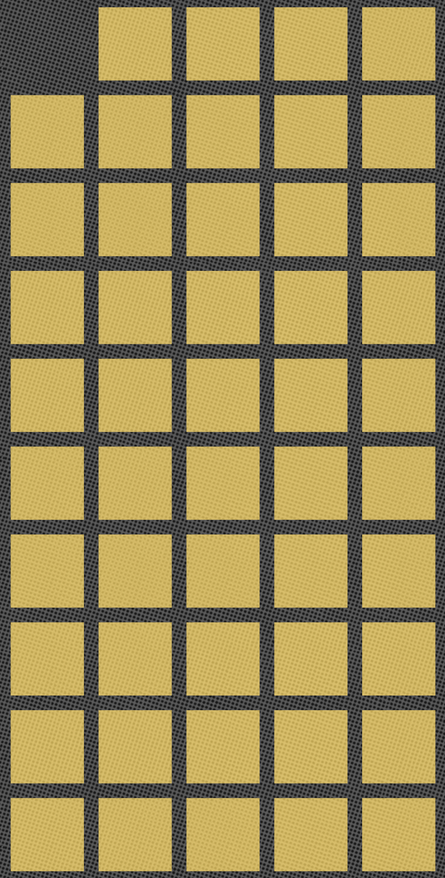


3%

¿todo lo que se publica en los mejores journals es cierto/correcto?

Ioannidis observations (2005)

49 estudios en journals con factor de impacto ≥7 (e.g. NEJM, JAMA, Lancet, etc.)

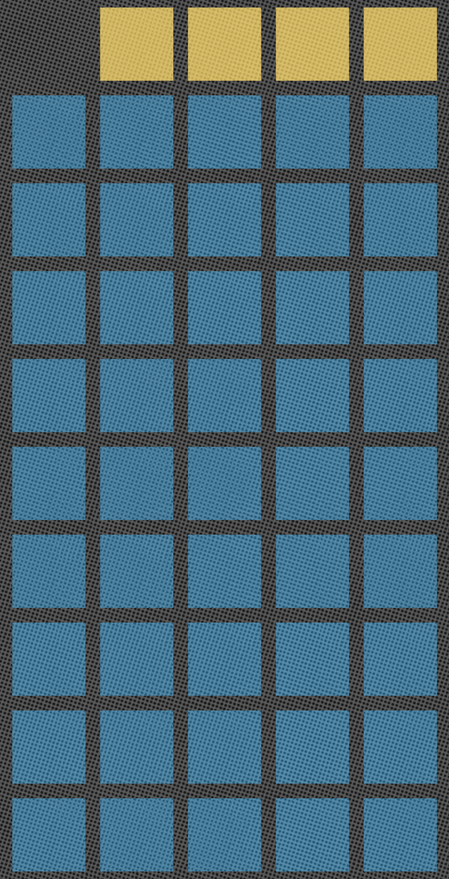


JAMA®
The Journal of the American Medical Association

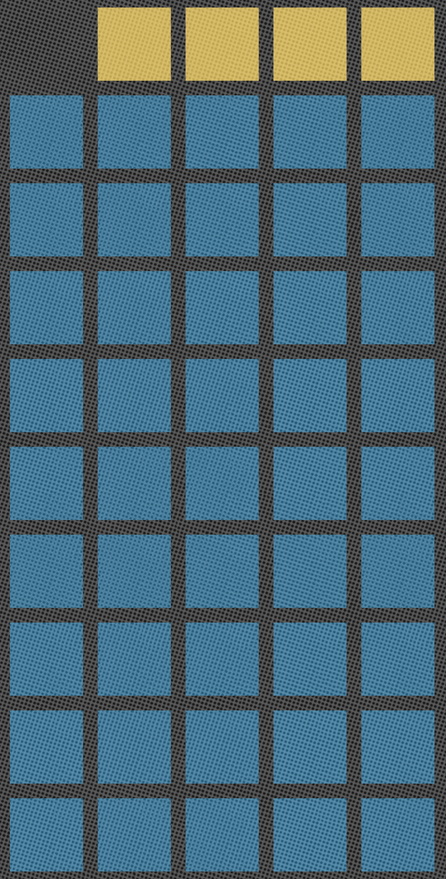
NEJM

THE LANCET

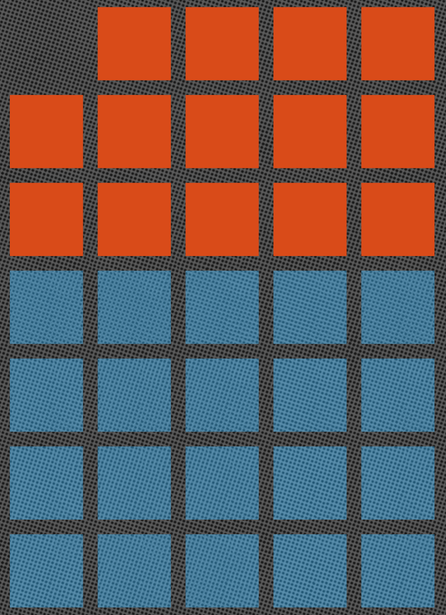
Ioannidis observations (2005)



45 con resultados
“positivos”



34 fueron re-evaluados



estos estaban equivocados

41%

estos estaban bien

59%

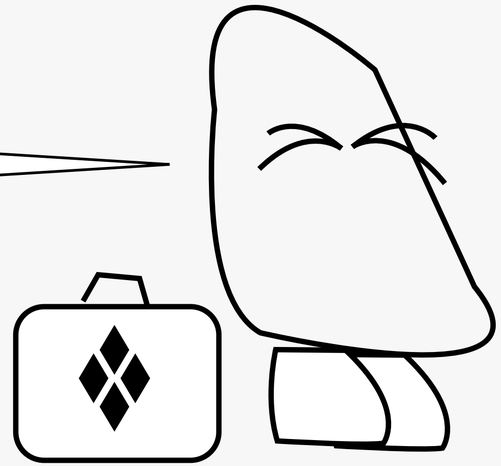
Una gran parte de la investigación clínica es falsa, mal comunicada, o simplemente errónea

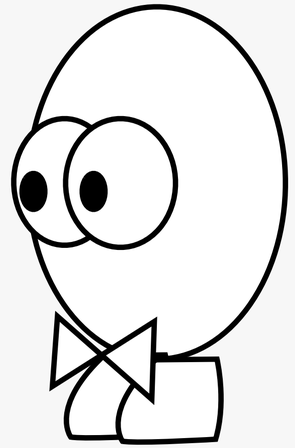
. . . y además, el fraude científico . . .

tergiversar información

(por conflictos de interés)

Para sus pacientes diabéticos, con hipertensión y proteinuria





El tratamiento con Irbesartán disminuyó la muerte, el aumento de creatinina y el desarrollo de enfermedad renal en un 23% comparado con el amlodipino (p=0.006).

The New England
Journal of Medicine

VOLUME 345 SEPTEMBER 20, 2001 NUMBER 12

RENOPROTECTIVE EFFECT OF THE ANGIOTENSIN-RECEPTOR ANTAGONIST IRBESARTAN IN PATIENTS WITH NEPHROPATHY DUE TO TYPE 2 DIABETES

EDMUND J. LEWIS, M.D., LAWRENCE G. HUNSICKER, M.D., WILLIAM R. CLARKE, PH.D., TOMAS BERL, M.D., MARC A. POHL, M.D., JULIA B. LEWIS, M.D., EBERHARD RITZ, M.D., ROBERT C. ATKINS, M.D., RICHARD ROHDE, B.S., AND ITAMAR RAZ, M.D., FOR THE COLLABORATIVE STUDY GROUP*

ABSTRACT

Background It is unknown whether either the angiotensin-II–receptor blocker irbesartan or the calcium-channel blocker amlodipine slows the progression of nephropathy in patients with type 2 diabetes independently of its capacity to lower the systemic blood pressure.

Methods We randomly assigned 1715 hypertensive patients with nephropathy due to type 2 diabetes to treatment with irbesartan (300 mg daily), amlodipine (10 mg daily), or placebo. The target blood pressure was 135/85 mm Hg or less in all groups. We compared the groups with regard to the time to the primary composite end point of a doubling of the base-line serum creatinine concentration, the development of end-stage renal disease, or death from any cause. We also compared them with regard to the time to a secondary, cardiovascular composite end point.

Results The mean duration of follow-up was 2.6 years. Treatment with irbesartan was associated with a risk of the primary composite end point that was 20 percent lower than that in the placebo group ($P=0.02$) and 23 percent lower than that in the amlodipine group ($P=0.006$). The risk of a doubling of the serum creatinine concentration was 33 percent lower in the irbesartan group than in the placebo group ($P=0.003$) and 37 percent lower in the irbesartan group than in the amlodipine group ($P<0.001$). Treatment with irbesartan was associated with a relative risk of end-stage renal disease that was 23 percent lower than that in both other groups ($P=0.07$ for both comparisons). These differences were not explained by differences in the blood pressures that were achieved. The serum creatinine concentration increased 24 percent more slowly in the irbesartan group than in the placebo group ($P=0.008$) and 21 percent more slowly than in the amlodipine group ($P=0.02$). There were no significant differences in the rates of death from any cause or in the cardiovascular composite end point.

Conclusions The angiotensin-II–receptor blocker irbesartan is effective in protecting against the progression of nephropathy due to type 2 diabetes. This protection is independent of the reduction in blood pressure it causes. (N Engl J Med 2001;345:851-60.)

Irbesartán vs amlodipina

ECA 3 años en pacientes diabéticos, hipertensos y con proteinuria

El tratamiento con Irbesartán disminuyó el desenlace compuesto un 23% comparado con el grupo amlodipina (P=0.006).

- Muerte x cualquier causa
- Duplicación de niveles de creatinina sérica
- Inicio de ESRD

Table 3. Relative Risks of Outcomes.*

Outcome	Unadjusted Relative Risk (95% CI)	P Value	Adjusted Relative Risk (95% CI)†	P Value
Primary composite end point				
Irbesartan vs. placebo	0.80 (0.66–0.97)	0.02	0.81 (0.67–0.99)	0.03
Amlodipine vs. placebo	1.04 (0.86–1.25)	0.69	1.07 (0.89–1.29)	0.47
Irbesartan vs. amlodipine	0.77 (0.63–0.93)	0.006	0.76 (0.63–0.92)	0.005
Doubling of serum creatinine concentration				
Irbesartan vs. placebo	0.67 (0.52–0.87)	0.003	0.71 (0.54–0.92)	0.009
Amlodipine vs. placebo	1.06 (0.84–1.35)	0.60	1.15 (0.91–1.46)	0.24
Irbesartan vs. amlodipine	0.63 (0.48–0.81)	<0.001	0.61 (0.48–0.79)	<0.001
End-stage renal disease				
Irbesartan vs. placebo	0.77 (0.57–1.03)	0.07	0.83 (0.62–1.11)	0.19
Amlodipine vs. placebo	1.00 (0.76–1.32)	0.99	1.09 (0.82–1.43)	0.56
Irbesartan vs. amlodipine	0.77 (0.57–1.03)	0.07	0.76 (0.57–1.02)	0.06
Death from any cause				
Irbesartan vs. placebo	0.92 (0.69–1.23)	0.57	0.94 (0.70–1.27)	0.69
Amlodipine vs. placebo	0.88 (0.66–1.19)	0.40	0.90 (0.66–1.21)	0.47
Irbesartan vs. amlodipine	1.04 (0.77–1.40)	0.80	1.05 (0.78–1.42)	0.75
Secondary, cardiovascular composite end point				
Irbesartan vs. placebo	0.91 (0.72–1.14)	0.40	0.91 (0.72–1.14)	0.40
Amlodipine vs. placebo	0.88 (0.69–1.12)	0.29	0.88 (0.69–1.11)	0.27
Irbesartan vs. amlodipine	1.03 (0.81–1.31)	0.79	1.03 (0.81–1.32)	0.78

*CI denotes confidence interval.

†The relative risks were adjusted for the mean arterial blood pressure during follow-up.

¿evidencia no confiable?

Autores

Journals biomédicos

Farmacéuticas

Agencias reguladoras (e.g., FDA, EMA, COFEPRIS, etc.)

Doshi 2013

¿Entonces?

- **PROFESIONALES DE LA SALUD Y APRENDICES**
  - Empaparse de las bases de la investigación para su aplicación adecuada a la toma de decisiones en salud (o sea, ser un clínico basado en evidencias)
  - Si deciden hacer investigación, usar el apartado siguiente

¿Entonces?

- **INVESTIGADORES BIOMÉDICOS (CLÍNICOS)**
  - Usar buenos métodos, hay herramientas (que vamos a repasar en este taller)
  - Registrar todo ensayo clínico aleatorio propuesto a realizarse
  - Conducción ética de todo estudio
  - Hacer disponible los datos “duros” (resultados) del reporte del ensayo (el CSR, o clinical study report) cuando terminen el estudio

¿Entonces?

- **EDITORES DE JOURNALS**
  - Exigir buenos métodos de reporte, hay herramientas
  - Exigir que se registre todo ensayo clínico aleatorio propuesto a realizarse y que se haga disponible los datos cuando terminen el estudio
  - Enfatizar el uso de la declaración de conflictos de interés

MBE

tratando de adaptar e integrar la investigación a la práctica

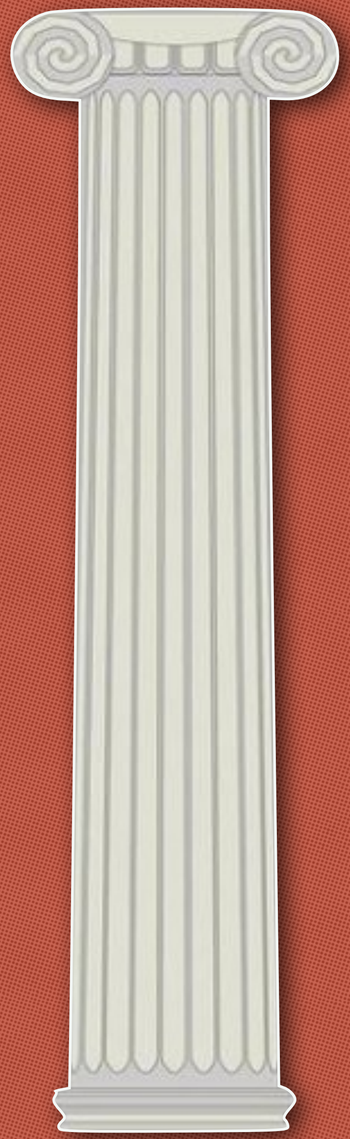
P — preguntar

I — indagar

L — lectura crítica

A — aplicar

R — repasar



McMaster University

cuelloca@mcmaster.ca

@CharlieNeck