



Editorial

Artículo español

Resultados “no positivos” y resultados “negativos”: ¿Por qué cuentan?

“No positive” and “negative” results: Why do they count?

Gonzalo Martín-Peña¹ y Ángeles Franco-López²

¹ Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario de la Princesa, Madrid, España

² Servicio de Radiología, Hospital Universitario del Vinalopó, Elche, Alicante. España

Consideramos como “*resultados positivos*” aquellos obtenidos de estudios en los que se encuentra una diferencia estadísticamente significativa entre dos grupos que, de forma espontánea o experimental, están sometidos a una exposición diferente sea cual fuere: tratamiento médico, quirúrgico, agente medioambiental (dieta, toxico, radiación, estilo de vida, etc.) o método diagnóstico. Estos estudios se publican con más frecuencia y facilidad que aquellos en los que no se encuentran estos resultados provocando, como todos sabemos un sesgo de publicación de estudios con “*resultados positivos*”.

Actualmente el interés y la necesidad de obtener resultados positivos y ver el trabajo publicado junto la disponibilidad de paquetes y técnicas estadísticas muy poderosas, como el análisis multivariante, tientan al investigador a realizar “excursiones de pesca indiscriminada de resultados”, analizar y reanalizar los datos hasta llegar a la tortura de los mismos sabiendo que si se torturan adecuadamente acabaran confesando un resultado “*positivo*”, aunque la validez del mismo sea cuestionable y favoreciendo aún más el sesgo de publicación de resultados positivos.

El mismo diseño de los estudios, que buscan el rechazo de la hipótesis nula a favor de la alternativa y de encontrar algo nuevo y distinto también ha contribuido al sesgo en la publicación de los estudios con resultados positivos en detrimento de los estudios con resultados negativos. Sabiendo además por la convención de una significación estadística de $p > 0,05$, hay un 5% de probabilidades de que los resultados obtenidos sean falsos.

Por ello, estudios con resultados “*no positivos*” no se publican con la misma facilidad que los estudios con resultados positivos y este sesgo de publicación a favor de los estudios con resultados positivos (y también de lectura) nos priva de un información importante para no malgastar tiempo, dinero y evitar incomodidades a los pacientes. De la misma forma, hay pruebas de laboratorio, que no aportan nada, exploraciones cruentas y poco o nada útiles, tratamientos rehabilitadores ineficaces o dietas inútiles que es importante conocer.

En otros estudios, no es posible encontrar diferencias entre los sujetos sometidos a una exposición o intervención. Con frecuencia nos referimos a estos estudios como “*resultados no positivos*” al no haber un resultado ni positivo ni negativo definido. Algunos de estos estudios se han comenzado a publicar bajo el término de “no inferioridad”, que parece más bien un eufemismo para evitar decir que un fármaco nuevo no aporta nada mejor, aunque desde un punto de vista médico es muy importante saber precisamente eso: “El fármaco nuevo no aporta una ventaja apreciable al tratamiento estándar del paciente”.

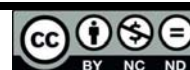
Sin embargo lo que buscamos los lectores, y muchas veces los editores, es la publicación de una información que nos tranquilice, que nos diga lo que debemos hacer y que nos alivie las dudas de cómo proceder para ser útil al paciente cuando tenemos, como siempre unas opciones de diagnóstico y tratamiento imperfectas, limitadas o en ocasiones agotadas o inexistentes.

Desde que surgió la llamada “Medicina basada en evidencia” (MBE), (un anglicismo que induce a confusión y que debería ser traducido como “Medicina basada en las pruebas” y en ocasiones interpretado como “Medicina Basada en la Videncia”, se han denostado aún más los estudios con resultados “*no positivos*”. En este sentido es interesante el artículo publicado en BMJ por Smith y Pell¹. Smith y Pell tratan de forma humorística la importancia de los ensayos

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ganzlmartinp@gmail.com (Gonzalo Martín-Peña).

Recibido el 17 de marzo de 2017; aceptado el 22 de marzo de 2017.



clínicos controlados en beneficio del conocimiento: no habiendo encontrado ningún ensayo controlado prospectivo sobre la utilidad del paracaídas en la prevención de traumatismos, usando como parámetro de medida el fallecimiento o trauma mayor, definido por un score de severidad superior a 15, deciden hacer un metaanálisis. Al final, sus conclusiones son que el tema a debatir no ha sido objeto de ningún estudio riguroso con ensayos aleatorizados y controlados. Son conscientes de que los defensores de la medicina basada en la evidencia critican la utilización de resultados observacionales como dogma y proponen que se haga un ensayo prospectivo aleatorizado doble ciego en el que los participantes sean, precisamente, los defensores a ultranza de la medicina basada en la evidencia.

Otros estudios, lo que encuentran es justamente lo contrario; es decir la intervención A supuestamente mejor que la B, se revela que es peor o tiene complicaciones importantes. Esta última situación es muy frecuente en los ensayos clínicos al detectar en los análisis interinos que el fármaco nuevo carece de efectos beneficiosos o tiene efectos perjudiciales, el ensayo se interrumpe y por lo general *no se publican los resultados*. Estos estudios se consideran con *“resultados negativos”*. Y, sin embargo la información también es importante para el manejo de los pacientes.

Todo tipo de estudio bien diseñado y ejecutado, tenga resultados *“positivos”*, *“no positivos”* o *“negativos”*, merece ser publicado para evitar el sesgo de publicación de los primeros y, cualquiera que sea el resultado, debe ser examinado con sano escepticismo y en el contexto de la fisiopatología de enfermedad, de los conocimientos disponibles, de las características individuales y genuinas de cada paciente y de nuestra propia experiencia.

Los estudios con resultados *“no positivos”* tienen otras cualidades positivas que se deben señalar.

En primer lugar, es evidente que el motivo de no encontrar resultados positivos, es la ausencia de los mismos. En este sentido la aplicación de técnicas de metaanálisis puede reforzar las pruebas de que un tratamiento, dieta o método diagnóstico no aportan ninguna utilidad.

En segundo lugar, si un grupo de investigación encuentra un resultado *“no positivo”* en un estudio bien diseñado, estos resultados deben ser publicados no solo por su utilidad clínica, sino para evitar que un estudio similar se repita inútilmente o al menos cambiar el diseño o el planteamiento de la hipótesis para intentar profundizar más eficazmente en el conocimiento.

Sin embargo e insistiendo en esta línea, es necesario enfatizar que el hecho de no poder demostrar algo, no quiere decir que no exista. El diseño y ejecución de un estudio está plagado de dificultades que no siempre se pueden superar.

Una de las mayores dificultades es la muestra de estudio que, casi nunca es representativa de la población que estamos estudiando: las restricciones de edad, sexo, patologías asociadas, deseo de participar en el estudio y la pérdida de seguimiento de sujetos hacen que las muestras finales aunque comparables, no sean representativas de la población que estamos estudiando y por tanto los resultados de cualquier estudio *“positivo”* o *“no positivo”* sea cuestionable.

En algunas ocasiones los estudios con resultados *“no positivos”* se deben a una muestra insuficiente y que el estudio no tenga la potencia necesaria, pero obtener muestras de tamaño adecuado para realizar algunos estudios puede ser extraordinariamente difícil o imposible. En estos casos los estudios *“no positivos”* pueden dar una información útil aunque sea *“no positiva”* por no ser estadísticamente significativa y además la única posible y disponible en el momento. Por otra parte con muestras suficientemente grandes (de miles de sujetos en muchos estudios) es posible encontrar resultados estadísticamente significativos y *“positivos”* aunque clínicamente poco relevantes.

Hay que señalar además que una muestra nunca es homogénea; la heterogeneidad genotípica y fenotípica de los sujetos que la componen hace que cada sujeto sea único y con una respuesta diferente a otro. (Ya lo sabemos, no hay enfermedades sino enfermos, pero con frecuencia lo olvidamos y en investigación, mucho más ya que los resultados y/o conclusiones, son aplicables a la muestra, pero no al sujeto). Esta heterogeneidad por factores poco conocidos tiene dos consecuencias. Primero: la dilución del efecto, evidente en unos sujetos, con la falta de respuesta en otros y la imposibilidad de demostrar que el tratamiento es útil en la muestra integra cuando se combinan todos los sujetos. Segundo: hay una imposibilidad del análisis de subgrupos cuando desconocemos los motivos de la heterogeneidad y la característica de los sujetos en los cuales los resultados serían evidentes. Esta realidad se ha puesto de relieve en los estudios de receptores hormonales o marcadores genéticos y la respuesta al tratamiento de diferentes tumores. En muchas ocasiones no disponemos de estos marcadores, pero las características del paciente, basados en nuestra experiencia, nos dicen que un tratamiento irá mejor que otro y en otras ocasiones podremos realizar nuestro propio ensayo clínico con muestra de tamaño 1, el propio paciente, y probar diferentes tratamientos con resultados *“no positivos”* y comprobar si funcionan. Esta práctica la realizamos insistentemente con los tratamientos basados en resultados *“positivos”*: cuando el paciente no responde a un tratamiento cambiamos a otro. Equipados con la debida prudencia y escepticismo podemos intentar algo similar cuando no disponemos de muchas opciones terapéuticas aunque la situación no sea extrema como la de pacientes terminales y por supuesto sopesando el riesgo y beneficio de cualquier actuación.

Otro caso especial es el de un tratamiento o técnica quirúrgica que en centros muy especializados y en manos singulares puede ser eficaz pero no en las situaciones habituales que se encuentran en un hospital general o en centros menos especializados, que es el escenario más común. Si realizáramos estudios de las complicaciones de diferentes cirugías en distintos centros obtendríamos para el mismo proceso resultados *“positivos”* *“no positivos”* y *“negativos”* y todos ellos tendrían la misma relevancia o incluso serían más relevantes los resultados *“negativos”* o *“no positivos”*

Con todo ello queremos señalar que en muchas ocasiones los datos que disponemos y la luz que tenemos para guiarnos en nuestra práctica clínica es bastante limitada. Por ello debemos siempre mirar con escepticismo los hallazgos positivos, y no menos importante no despreciar los hallazgos *“no positivos”* ni los *“negativos”*. Cuestionarlo

todo y valorar lo que concuerda con lo que vemos y observamos cada día en los pacientes: aquello que no encaja es por algo. Debemos aceptar que desconocemos mucho más de lo que sabemos y tener la mente abierta a todas las posibilidades que se plantean en el *puzzle* de nuestra práctica clínica.

Referencias

1. Smith GCS, Pell JP. Parachute use to prevent death and major trauma related to gravitational challenge: systematic review of randomised controlled trials. BMJ 2003;327;1459-1461. doi:10.1136/bmj.327.7429.1459