

COMENTARIO EDITORIAL

Del ensayo clínico al consultorio

Los métodos epidemiológicos utilizados en los estudios de investigación permiten estimar, con un grado de certidumbre, la probabilidad de una asociación entre variables (p.ej. una intervención y un resultado) y cuantificar la fuerza de esa asociación. Es decir, nos permite generar *hipótesis probabilísticas*. Pero para hablar de causa-efecto necesitamos hipótesis que se corroboren en el 100% de los casos, es decir *hipótesis determinísticas*. No existe procedimiento estadístico capaz de establecer una relación causa-efecto. Para poder arribar a una hipótesis determinística, y no solo probabilística, debemos aplicar el *modelo hipotético-deductivo*¹⁻². El problema es que este modelo exige deducir consecuencias de una intervención (procesos fisiológicos, fisiopatológicos, etiopatogénicos), que luego deben ser corroborados experimentalmente (contrastación), lo que frecuentemente se enfrenta con dificultades de implementación (tiempo limitado, costos, limitaciones éticas, etc.). Es por esto que recurrimos a un modelo que puede valorar la asociación entre eventos y nos permite tomar decisiones. Ej: no podemos afirmar que el tabaquismo causa cáncer de pulmón pues, de hecho, la mayoría de los fumadores no desarrollan neoplasias pulmonares; pero la magnitud de esta asociación, su consistencia a través de numerosos estudios, la relación temporal, el efecto dosis - respuesta, etc. es suficiente para considerar indudablemente al tabaquismo como un factor de peso en la etiología de ciertas neoplasias pulmonares.

La investigación científica y la estadística inferencial constituyen entonces un invaluable aporte. Sin embargo, a la hora de aplicar en nuestra práctica las conclusiones a las que arriban los ensayos clínicos, debemos tomar ciertos recaudos. De hecho, en ocasiones no logramos reproducir en nuestro consultorio los resultados de un trabajo científico: ¿Qué puede estar sucediendo en estos casos? ¿Qué podemos hacer?

Los Ensayos Clínicos no siempre son "palabra santa"

La práctica de la medicina basada en la evidencia científica busca el sustento de las intervenciones médicas en trabajos de investigación clínica que proveen conclusiones consideradas válidas, relevantes y aplicables. Además, de acuerdo al diseño y metodología de dichos estudios, la confiabilidad de las conclusiones obtenidas será mayor o menor, es decir que puede estimarse la calidad de la evidencia en grados de validez decreciente (I, II -1, II - 2, II - 3 y III*). A partir del grado de evidencia del estudio científico, resultarán las recomendaciones de las prácticas médicas en cuestión: cuando la evidencia es de máxima calidad (grado I o II - 1), también lo es la fuerza de la recomendación (recomendación grado A).

Hasta aquí, repasamos brevemente las bases del accionar médico sustentado en la evidencia. Pero una vez analizada la calidad de la evidencia y la fuerza de la recomendación, ¿estamos ya en condiciones de aplicar la intervención médica en cuestión en nuestro consultorio? Aún cuando se trate de ensayos clínicos prospectivos, aleatorizados y controlados, considerados la re-

ferencia para determinar la eficacia de las intervenciones médicas, tenemos que ser cuidadosos cuando queremos extrapolar esos resultados a nuestros pacientes. No deberíamos realizar una generalización automática de los resultados de los ensayos clínicos. Antes debemos comparar las características de la intervención del estudio y la que nosotros aplicaremos (¿son similares la tecnología, pericia, calidad, exactitud, etc.?), y analizar las características de las poblaciones blanco (la muestra del estudio con respecto a nuestros pacientes).

Algunos ejemplos concretos:

El riesgo de la endarterectomía es mayor en "el mundo real"

Se llevó a cabo un estudio de cohortes retrospectivo para evaluar la mortalidad perioperatoria de la endarterectomía carotídea (EC) en hospitales de EE.UU.³, incluyendo instituciones que participaron en los grandes ensayos que probaron la eficacia de la EC para disminuir la mortalidad por accidente cerebrovascular (ACV). Los estudios de EE.UU fueron el NASCET (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial) y el ACAS (Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study). Los hospitales que no participaron en ensayos clínicos fueron estratificados según la cantidad de EC realizadas en instituciones de volumen alto, intermedio y bajo. Se incluyeron más de 100 000 pacientes a los que se les realizó EC. Se determinó la mortalidad perioperatoria (a los 30 días) por EC, cruda y ajustada (controlada por edad, sexo, comorbilidad y tipo de admisión, electiva o de urgencia). Se concluyó que la mortalidad perioperatoria habitual de la EC es significativamente mayor a la reportada en los grandes ensayos clínicos, incluso en las instituciones que participaron en dichos estudios.

¿Cómo nos explicamos esto?

Con referencia a la enfermedad cerebrovascular existe adecuada evidencia acumulada acerca de la eficacia, efectividad y eficiencia de la endarterectomía carotídea en pacientes que han sufrido episodios isquémicos vasculoencefálicos. Progresivamente se realizaron estudios que evaluaban la intervención en pacientes con estenosis carotídea asintomática. En este contexto cobró máxima trascendencia el riesgo intrínseco del procedimiento (EC) pues comenzaba a aplicarse en población con menor morbilidad y menor riesgo basal de ACV subsecuentes. Por lo tanto es evidente que los investigadores realizaron una cuidadosa selección de hospitales, médicos y pacientes, en su afán por encontrar diferencias a favor de la intervención quirúrgica sobre el tratamiento médico. Esto explicaría la significativa diferencia en las tasas de mortalidad de la EC reportadas por las distintas fuentes: 1,7% en todos los hospitales en contraste con el 0,1 al 0,6% de mortalidad perioperatoria reportada durante los ensayos clínicos. En el ACAS⁴, podía ser esperable una menor mortalidad ya que la muestra fue de pacientes asintomáticos y por lo tanto presumiblemente más sanos. Pero la significativa menor mortalidad también se vio en el NASCET⁵, que incluyó pacientes con estenosis carotídea sintomática.

Es más, la mayor mortalidad perioperatoria "en el mundo real" fue significativa con respecto a los ensayos clínicos, incluso en aquellas instituciones que participaron de los mismos (1,4%). Esto pone de manifiesto una evidente selección de pacientes de menor riesgo en dichos estudios. El trabajo también demostró que a mayor volumen de EC realizadas, menor es la mortalidad perioperatoria, lo que hablaría de la posible mayor pericia de los cirujanos de estas instituciones, personal auxiliar más entrenado o mejor infraestructura y servicios de apoyo.

¿Con qué diámetro vale la pena operar el aneurisma de aorta abdominal?

La mortalidad de la cirugía de urgencia por ruptura de un aneurisma de aorta abdominal (AAA) es muy alta (50%) con respecto a la cirugía electiva del aneurisma no complicado. Clásicamente se recomienda el rastreo mediante examen físico a mayores de 60 años y eventualmente ecografía en aquellos con riesgo elevado, con el objeto de detectar a pacientes con AAA > 6 cm en quienes se recomienda la cirugía programada. Sin embargo, el riesgo de ruptura, que es relativamente bajo hasta los 5 cm, comienza a incrementarse significativamente a partir de esa magnitud de dilatación. Es por esto que en base a series publicadas de centros seleccionados de cirugía vascular, algunos cirujanos recomiendan la cirugía electiva a partir de los 5 cm, e incluso propusieron evaluar los resultados en dilataciones menores. En este sentido se llevó a cabo un estudio prospectivo, aleatorizado, que buscaba evaluar si la cirugía electiva de aneurismas de 4 a 5,5 cm tenía mortalidad a largo plazo menor que la vigilancia ecográfica periódica.⁶ La mortalidad de la cirugía electiva fue del 5 al 8% y la mortalidad a los 2, 4 y 6 años de seguimiento fue similar en los 2 grupos. La conclusión fue que la cirugía temprana no mejoraba el pronóstico y, de hecho, producía un lógico aumento de la mortalidad en las primeras etapas del seguimiento. Los cirujanos que recomiendan cirugías en "pequeños aneurismas" presentan casuísticas de mortalidad perioperatoria del 1,4 al 2%. Esto constituye otro ejemplo de sesgo de selección de la intervención, que puede inducir a conductas, que fuera del ámbito en que se realizó el estudio, pueden aumentar el riesgo de los pacientes expuestos. De hecho, a partir de esta evidencia cabe reformular el real objetivo del rastreo de AAA, cuando la detección en sus etapas asintomáticas no está acompañada de un

tratamiento eficaz. Incluso cabe revisar los resultados de una u otra intervención en aneurismas mayores de 5,5 cm.

Algunos recaudos

Cuando no logramos reproducir los resultados reportados en los ensayos clínicos, deberíamos reparar en diferentes aspectos. Creo esto es aconsejable incluso antes de aplicar la intervención:

* Analizar cuidadosamente la representatividad de la muestra, la que a su vez depende del tamaño (N adecuado), la randomización de los pacientes (aleatoriedad en la composición de los grupos control y terapéutico), y la semejanza con respecto a la población blanco (¿son nuestros pacientes semejantes a los del estudio? o por lo menos, son nuestros pacientes muy diferentes?).

* Valorar la calidad de la intervención del estudio comparándola con la nuestra: pericia de los profesionales intervinientes, riesgo de complicaciones en nuestro medio, precisión de los equipos utilizados cuando la intervención es por ejemplo una prueba diagnóstica, pureza de la droga si es un estudio farmacológico, etc.

* Valorar la adherencia de nuestros pacientes con respecto a la lograda en el trabajo científico, (que muchas veces, por el tipo de participantes, será superior a la de la población general).

* Considerar siempre la experiencia de otros colegas de nuestro medio.

Conclusiones

Los que tratamos de practicar la Medicina Basada en la Evidencia intentamos aplicar intervenciones emanadas de estudios científicos que arriban a conclusiones válidas. Pero esa validez no solo debe ser interna (metodología y coherencia interna del ensayo), sino también externa, es decir, que las conclusiones deben ser trasladables a nuestra población. La reflexión que propone la presente editorial de ninguna manera menoscaba la utilidad que la evidencia científica aporta a la práctica médica cotidiana. Solo da una "vuelta de tuerca" más a su interpretación.

La evidencia de eficacia en el ámbito experimental debe ser seguida de la evaluación de su efectividad en el terreno asistencial. Tengamos presente que "si utilizamos ingredientes diferentes o no respetamos los pasos de la receta, no es extraño que nuestro plato no resulte en el manjar descrito por el chef".

*Ver Glosario

Dr. Alejandro Regueiro

Director Médico. Sistemas de Protección Médica.

Referencias

1. Sackett DL et al. Evidence Based Medicine : What it is and what it isn't. BMJ :1996;312:71-72.
2. Castiglia VC. Principios de investigación biomédica, 1ra edición, Buenos Aires, 1995.
3. Wennberg D, Lucas F, Birkmeyer J, et al. Variation in Carotid Endarterectomy mortality in the Medicare population. JAMA 1998; 279: 1278-1281
4. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. JAMA 1995; 273: 1421-1428.
5. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high grade carotid stenosis. N Engl J Med 1991; 15: 445-453.
6. The UK Small Aneurysm Trial Participants. Mortality results for randomised controlled trial of early elective surgery or ultrasonographic surveillance for small abdominal aortic aneurysms. Lancet 1998 ; 352 : 1649-1655.
7. Sackett DL et al. Clinical Epidemiology : a basic science for clinical medicine, 2nd edition. Little, Brown and Company - Boston, 1991.
8. Gantz SA. Biostatistics : How to detect and prevent errors in the medical literature. Circulation 1980 ; 61: 1-7.