

¿Cómo leer un artículo acerca del pronóstico?

Guía para artículos sobre pronóstico

Es muy frecuente que aparezcan en nuestra práctica preguntas acerca del pronóstico de determinada enfermedad. Estas son muchas veces traídas por los pacientes (Dr, ¿cuánto tiempo me queda?), y muchas veces por nosotros (por ejemplo al preguntarnos por el pronóstico de un paciente con un aneurisma de aorta abdominal de 4 cm. y la pregunta relacionada: vale la pena tratar o no?). Todas estas preguntas comparten tres aspectos: uno cualitativo (¿qué resultado quiero evaluar?); otro cuantitativo (¿cuán probable es que esto suceda?); y un elemento temporal (¿en qué período de tiempo?).

Una vez que nos hicimos la pregunta y que buscamos la mejor información, nos encontramos muchas veces con un artículo de la literatura para responderla. En esta guía veremos un marco para evaluar la validez, la importancia y la aplicabilidad de un artículo relacionado a un tema de pronóstico (tabla 1).¹⁻²

El término "pronóstico" hace referencia a los posibles resultados de una enfermedad y a la frecuencia con la que los mismos pueden ocurrir (por ejemplo, la mortalidad a cinco años de un paciente luego de un infarto de miocardio (IAM)). Muchas veces las características individuales del paciente determinado pueden ayudar aun más a definir el pronóstico del mismo. Por ejemplo, en el caso de un IAM, no solo es importante el IAM sino la edad del paciente, la localización, si fue o no transmural, el compromiso hemodinámico, etc.). A estas características se las denomina "factores pronósticos", y pueden ser de distintos tipos: demográficos (como el sexo), específicos de la enfermedad (como la localización), o comórbidos (otras enfermedades asociadas). A su vez, estas características pueden predecir tanto cosas buenas (como curación o supervivencia), o malas (como la muerte o la progresión de la enfermedad). El hecho de que determinada característica sea un factor pronóstico no significa que sea la causa de un evento determinado, sino que se asocia con el mismo de manera tal que nos brinda mayor información para predecir su ocurrencia. Es importante señalar otro término frecuentemente hallado en la literatura: un "factor de riesgo" es una característica del paciente asociada al desarrollo de la enfermedad. En cambio, un factor pronóstico es una característica que, una vez ocurrida la enfermedad, predice determinado resultado. En el caso del paciente con IAM, siendo algo simplistas en pos de la claridad, se puede decir que el tabaquismo es un factor de riesgo, y la extensión del IAM es un factor pronóstico.

Como los factores de riesgo y pronósticos son en general características o hábitos que tienen las personas, es en general imposible o poco ético hacer un estudio aleatorizado para evaluar su influencia pronóstica (piense sino en la disparatada posibilidad de hacer un estudio en donde se asigne al azar el hábito de fumar a la mitad de la población). Es por ello que el mejor diseño para identificar su presencia y evaluar su importancia es un estudio de cohorte. En estos estudios (nombrados así por las cohortes de guerra romanas), los investigadores siguen a uno o más grupos de individuos inicialmente libres del evento de interés a lo largo del tiempo. Al finalizar el estudio, se evalúa la ocurrencia del evento durante el seguimiento, y también la influencia del factor pronóstico en la ocurrencia del mismo. Un buen estudio de cohorte debe incluir un grupo de personas representativas de la población de interés y utilizar criterios objetivos para medir la ocurrencia un evento.

Otra forma de evaluar el rol de un factor supuestamente pronóstico es a través de los llamados estudios de casos y controles. En estos estudios se incluyen personas que ya desarrollaron el evento (casos) y se los compara con personas que no lo hayan desarrollado (controles). ¿Tuvieron más antecedentes de problemas de conducta los pacientes con demencia que fallecieron (casos) en relación con los que no murieron (controles)? Estos estudios son menos potentes para evaluar el pronóstico: puede haber más sesgos al seleccionar los ca-

sos o los controles, son retrospectivos (el evento de interés ya ocurrió), y la recolección de datos pronósticos depende a menudo de la memoria de los pacientes o sus familiares o de las historias clínicas frecuentemente incompletas. A pesar de las posibles limitaciones, estos estudios pueden ser útiles cuando el evento a medir es muy infrecuente, o el seguimiento necesario debe ser muy prolongado.

Tabla 1. Guía para la evaluación de un artículo sobre pronóstico.

A. ¿Son válidos los resultados del estudio?

Fue una muestra representativa y bien definida de pacientes en un momento similar (idealmente temprano) en el curso de la enfermedad?

¿Fue el seguimiento lo suficientemente prolongado y completo?

¿Se utilizaron criterios objetivos y no sesgados de resultados?

Si se identificaron subgrupos con distinto pronóstico:

¿Se llevó a cabo un ajuste para los factores pronósticos importantes?

¿Se validaron los resultados en otro grupo de pacientes?

B. ¿Es esta evidencia importante?

¿Cuán probable es el resultado a lo largo del tiempo de seguimiento?

¿Cuán precisas son las estimaciones de probabilidad?

C. ¿Me ayudarán los resultados en el cuidado de mi paciente?

¿Fueron los pacientes del estudio parecidos a los míos?

¿Producirá esta evidencia un efecto clínicamente importante en las conclusiones sobre qué decirle u ofrecerle a nuestro paciente?

A. ¿Son válidos los resultados del estudio?

¿Fue una muestra representativa y bien definida de pacientes en un momento similar (idealmente temprano) en el curso de la enfermedad?

Al ser imposible incluir en un estudio a toda la población de personas con determinada enfermedad, es muy importante que la población incluida sea lo más parecida posible a ese universo inalcanzable (que refleje el espectro de enfermedad que encontramos en nuestra práctica). El estudio debe describir bien cómo se definió a los pacientes con la enfermedad y en qué momento de su historia natural. Lo ideal es que la cohorte de inyección (grupo de pacientes a seguir) se encuentre en un estadio inicial de la enfermedad, apenas sea aparente clínicamente. Una excepción a esto es cuando se quiere evaluar el pronóstico de un estadio tardío de la enfermedad, donde se incluyen pacientes en esa fase. Como el pronóstico de la enfermedad puede variar con su duración, es importante que en el estudio se indique el estadio y la duración de la enfermedad de los pacientes incluidos. Ejemplos de esto sería un estudio acerca del pronóstico de los supervivientes de un accidente cerebrovascular isquémico, o de pacientes diabéticos desde el diagnóstico de la enfermedad.

Aquí hay que tener cuidado con algunos sesgos que pueden presentarse relacionados al reclutamiento de pacientes. Como regla general, un estudio realizado en centros terciarios de derivación incluye a pacientes con peor pronóstico (ya que son derivados desde la atención primaria los pacientes más graves). Como ejemplo de este sesgo de referencia se puede citar que la probabilidad de recurrencia de una convulsión febril en niños fue mucho menor en poblaciones comunitarias que en los estudios hospitalarios.³

¿Fue el seguimiento lo suficientemente prolongado y completo?

Lo ideal es que cada paciente de la cohorte de inyección sea seguido hasta su recuperación completa o hasta sufrir el evento adverso de

interés. Lo que hay que pensar aquí es si se siguió a los pacientes durante un periodo de tiempo lo suficientemente largo como para permitir evaluar el evento de interés. Esto depende en gran medida de la enfermedad que estamos evaluando: no es lo mismo el tiempo de seguimiento para evaluar los factores pronósticos de sobrevivida a 30 días de un infarto de miocardio, que para evaluar la sobrevivida a largo plazo de mujeres con cáncer de mama precoz.

Una vez asegurado que el tiempo de seguimiento es adecuado, el próximo paso es evaluar lo exhaustivo del seguimiento. Siendo lo ideal que el seguimiento se realice en toda la cohorte, lo más habitual es que haya personas a las que, por alguna razón, no se las pueda seguir. Algunas pérdidas son inevitables y sin relación con el pronóstico (como mudarse de ciudad o país), por lo que no causan preocupación si su número es pequeño. Pero otras pérdidas pueden ocurrir por la muerte del paciente o porque está demasiado grave para continuar en seguimiento; si el estudio falla en la detección y documentación de las mismas puede estar alterando la validez de cualquier conclusión pronóstica en forma importante.

Ya que casi no van a encontrar estudios con seguimiento completo; aquí van dos maneras de encarar el asunto. La primera, un poco simplista, es la regla del "5 y 20". Una pérdida menor al 5% probablemente no afecte la validez, mientras que esta se ve seriamente amenazada si la pérdida es mayor al 20%. Las pérdidas intermedias caen en una zona relativamente gris. La otra manera de interpretar el tema de las pérdidas es con el análisis de sensibilidad, o lo que es lo mismo, preguntándose ¿qué hubiera pasado si...? Imaginen ahora un estudio de pronóstico en el que ingresan 1000 pacientes, 40 se mueren y 160 se pierden a lo largo del seguimiento. Un análisis "crudo" de mortalidad hubiera concluido que fallecieron 40 de los 840 pacientes disponibles al final del estudio, o un 4.8%. ¿Pero qué pasa con las 160 pérdidas? Algunos, o tal vez todos pueden haber muerto. Un análisis de peor escenario (considerando que los pacientes perdidos fallecieron), ¿La tasa de mortalidad hubiera sido del 20%! $[(40+160) / 1000]$ En el análisis de mejor escenario (asumiendo que todas las pérdidas viven), la mortalidad se reduce a un 4% (40/1000). Mientras el mejor escenario no difiere mucho del resultado reportado, el peor escenario cambia mucho las cosas y probablemente concluyamos que el seguimiento no fue lo suficientemente exhaustivo.

¿Se utilizaron criterios objetivos y no sesgados de resultados?

La medición de resultados extremos como la muerte o la recuperación total no resulta difícil. Pero el resto de los resultados son más difíciles de detectar o confirmar, desde la causa de muerte hasta la intensidad del dolor residual; y los investigadores deben utilizar su juicio para evaluarlos. Para evitar el sesgo de medición de los resultados, los investigadores deben haber establecido a priori y aplicado criterios objetivos para definir cada resultado de interés. Queremos quedarnos tranquilos que los criterios son lo suficientemente objetivos para definir el resultado de interés.

Pero, incluso teniendo criterios objetivos, algún sesgo puede colarse si los investigadores que evalúan los resultados están también al tanto de las características previas del paciente. ¡Justo los factores pronósticos que se desean evaluar! Es por ello que en los estudios válidos, estos investigadores se encuentran ciegos a las características clínicas y factores pronósticos del paciente.

Si se identificaron subgrupos con distinto pronóstico:

¿Se llevó a cabo un ajuste para los factores pronósticos importantes? Esta pregunta es aplicable a aquellos estudios que concluyen que un subgrupo de pacientes tiene un pronóstico distinto a otros. Estas preguntas son en general clínicamente relevantes (como saber si el

diabético con microalbuminuria tiene un peor pronóstico que el normoalbuminúrico). Aquí hay que mirar muy bien si se ajustó por otros factores pronósticos importantes. La idea es poder saber si la microalbuminuria es un factor pronóstico independiente de los otros ya conocidos (por ejemplo, si no se ajusta por enfermedad vascular previa, tal vez la evaluación de la importancia de la microalbuminuria se vea distorsionada por la desigual proporción de enfermedad vascular en el grupo micro vs. normoalbuminúrico). Estos ajustes pueden ser sencillos, como el análisis estratificado (por ejemplo ver los resultados en micro y normoalbuminúricos pero estratificados por antecedente de enfermedad vascular); y otros más complejos y poderosos, como el análisis multivariable (que cuantifica la influencia de la microalbuminuria tomando también en cuenta no solo la enfermedad vascular, sino otros factores pronósticos como la tensión arterial, el tabaquismo, etc.). Alguno de estos métodos debe aplicarse para poder concluir tentativamente que un subgrupo tiene mejor o peor pronóstico.

La razón por la cual decimos tentativamente es que las técnicas estadísticas para determinar el pronóstico de los subgrupos se basan en la predicción, no en la explicación. No se "dan cuenta" si el factor pronóstico es razonable y tiene sentido lógico, y a veces los modelos pueden dar resultados erróneos o hasta ridículos solo por azar (como en un famoso estudio cardiológico que observó que el signo del zodiaco influyó en el pronóstico del infarto de miocardio). Los factores pronósticos pueden ser de diversos tipos: demográficos (como sexo o edad), específico de la enfermedad (como extensión de la misma, o grado de anomalía en un test determinado), o comórbidos (otras enfermedades).

¿Se validaron los resultados en otro grupo de pacientes?

Por lo que venimos viendo, la primera vez que se identifica un factor pronóstico, nada nos asegura que verdaderamente discrimine subgrupos con distinto pronóstico. El grupo en el que primero se describe el supuesto factor se denomina grupo de entrenamiento o de derivación. Como siempre hay que tener en cuenta que el resultado se pueda haber debido simplemente al azar, para poder concluir realmente que se trata de un factor pronóstico debemos ver si el resultado se replicó en otros grupos independientes, llamados grupos de validación. Una buena pista de esto es cuando se encuentra una frase en la sección de métodos acerca de la intención antes de realizar el estudio de examinar ese conjunto específico de factores pronósticos, basados en los resultados de un grupo de derivación o en un estudio previo.

Si la evidencia acerca del pronóstico parece válida a la luz de estas guías, se puede ahora evaluar la importancia del mismo y su aplicabilidad. Si no es así, dedíquese a buscar una mejor fuente de información.

B. ¿Es esta evidencia importante?

¿Cuán probable es el resultado a lo largo del tiempo de seguimiento?

Ahora que estamos tranquilos que las conclusiones son válidas, veamos la importancia. ¿Cuán frecuente es el resultado en cuestión a lo largo del tiempo? Esto lo pueden encontrar expresado de distintas maneras: como porcentaje de sobrevivida en un momento dado (como tasa de sobrevivida a uno o cinco años); como la sobrevivida mediana (el tiempo de seguimiento en el cual el 50% de los pacientes fallecieron); o como curvas de sobrevivida que muestran, en cada momento del seguimiento, el porcentaje de pacientes que ingresó inicialmente y que aún NO tuvo el resultado de interés.

En la figura vemos distintas curvas de sobrevivida. En el panel A casi

ningún paciente tuvo eventos a lo largo del estudio: eso nos dice que el pronóstico de la enfermedad es muy bueno (y el estudio nos resulta útil), o que el tiempo de seguimiento es muy corto (en cuyo caso el estudio no nos sirve mucho). Los paneles B a D muestran una enfermedad seria en la que sólo sobreviven un 20% de los pacientes al año. A pesar que podemos decir que al año solo están vivos un 20%, las formas de las curvas son muy distintas, y la sobrevida mediana (el momento en que la mitad se encuentra muerta) es de 9 meses en el panel C y de solamente de 3 meses en la enfermedad del panel B. El patrón de sobrevida muestra una disminución uniforme y estable en el panel D. Como vemos. La sobrevida al año, la sobrevida mediana y las curvas de sobrevida nos dan información complementaria, y muchas veces hacen falta las tres para tener una idea acabada del pronóstico.

¿Cuán precisas son las estimaciones de probabilidad?

Como los estudio nunca abarcan a todos los pacientes posibles, siempre existe el llamado error por azar o aleatorio. Si repetimos el estudio 100 veces en distintos grupos de pacientes con las mismas características, cada estudio nos dará una estimación diferente del pronóstico simplemente debido al azar. Es por ello que para evaluar la precisión de los resultados necesitamos una medida que nos exprese la cuantía de esta variabilidad debida al azar. Por convención, esta se expresa como el intervalo de confianza del 95%, y representa el rango de valores en el que podemos estar un 95% seguros de que se halla el verdadero valor poblacional. Cuanto más angosto es el intervalo, más confiados estamos acerca del verdadero pronósti-

co. Un buen estudio de pronóstico incluye los intervalos de confianza del 95% en el texto, tablas o gráficos.

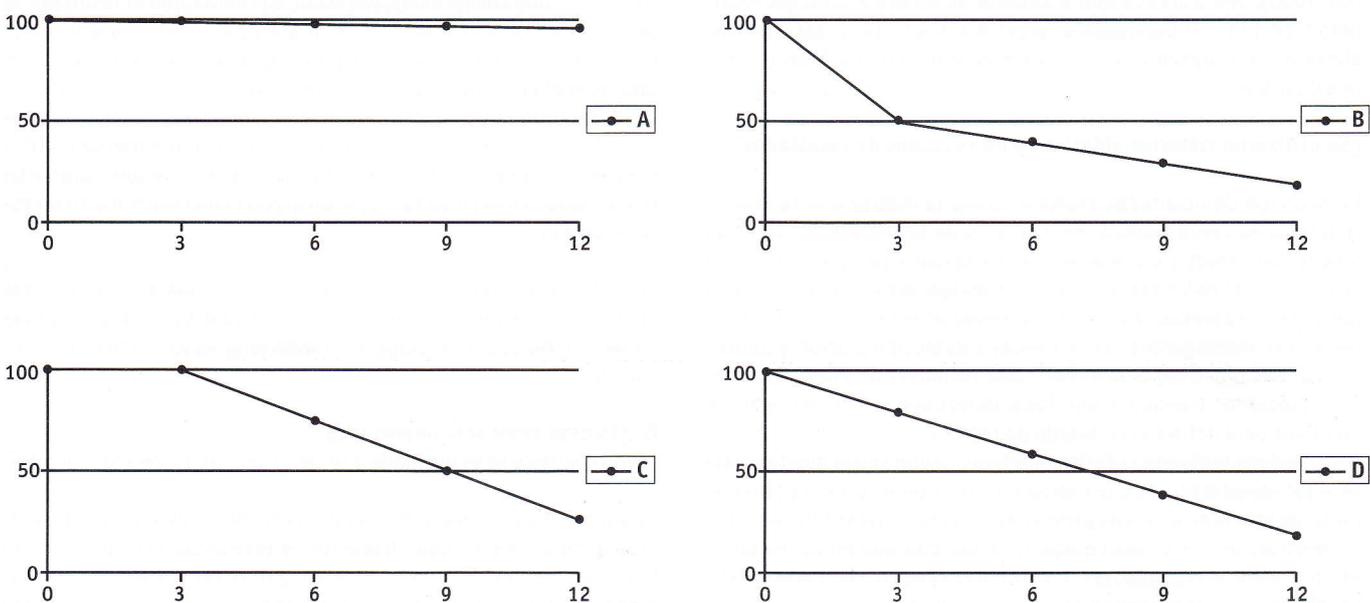
C. ¿Me ayudarán los resultados en el cuidado de mi paciente? ¿Fueron los pacientes del estudio parecidos a los míos?

Aquí debemos comparar las características de nuestro paciente con las de los pacientes del estudio. Veremos si las características demográficas y clínicas son similares a las de nuestro medio. Es inevitable que haya algunas diferencias, por lo que la pregunta que nos conviene formular aquí es: ¿son tan diferentes los pacientes del estudio que me impiden hacer predicciones acerca del pronóstico de mis pacientes? Mientras las diferencias no sean groseras, podemos usar los resultados del estudio para sacar conclusiones pronósticas.

¿Producirá esta evidencia un efecto clínicamente importante en las conclusiones de qué decirle u ofrecerle a nuestro paciente?

Si las conclusiones de nuestra lectura es que el pronóstico de la entidad es muy bueno, esto sirve para reasegurar a nuestro paciente y su familia, y a la vez preguntarse si es necesario tratamiento alguno. Si, por el contrario, el pronóstico parece sombrío sin tratamiento (y si existen tratamientos que pueden mejorarlo), nuestras conversaciones con el paciente se orientarán probablemente a ofrecerle tratamiento. De todos modos es importante señalar que aunque la evidencia pronóstica no conduzca directamente a una decisión de tratar o no tratar, la información puede ayudar mucho al paciente y su familia para tener una mejor idea de lo que les depara el futuro.

Figura 2. Curvas de sobrevida.
A: Buen pronóstico (o estudio muy corto).
B: Mal pronóstico inicial, luego se estabiliza.
C: Buen pronóstico inicial, luego empeora, con una sobrevida mediana de 9 meses.
D: Disminución de pronóstico uniforme y estable.



Dr. Federico Augustovski
 Unidad de Medicina Familiar y Preventiva. Hospital Italiano de Buenos Aires.

Referencias

1. Laupacis A, Wells G, Richardson S y cols. Users' guide to the medical literature. How to read an article about prognosis. JAMA 1994; 272: 234-237
2. Evidence Based Medicine. How to practice and teach EBM. Sackett DL y cols. Second edition 2000. Churchill Livingstone
3. Ellenberg JH, Nelson KB. Sample selection and the natural history of disease: studies of febrile seizures. JAMA 1980;243:1.337-1.340.

Como leer un artículo