

Los pecados de los expertos

José Manuel Millaruelo Trillo

Médico de Familia. Centro de Salud Torrero La Paz. Zaragoza
redGDPS Aragón

La **medicina basada en la evidencia** (MBE) es una corriente científica que empezó a conocerse en España en los primeros años noventa, tras la publicación de los trabajos del doctor David Sackett. En los primeros tiempos se consideró que podía coartar la libertad de actuación de los profesionales sanitarios, al proporcionar de una manera inequívoca la mejor evidencia disponible para tomar las decisiones clínicas. La simple lectura de su definición da la primacía al sentido común y a la decisión del paciente, pero sus fundamentos se tomaron en un sentido muy restrictivo¹.

No vamos a desarrollar lo sucedido a lo largo de estos años y nos centraremos en la situación actual. En nuestra opinión, la MBE es utilizada, hasta la saciedad, como sello de calidad para avalar las conclusiones de trabajos científicos, que no siempre cumplen unas normas de calidad suficientes.

La situación ha llegado a tal punto que existen numerosos organismos encargados de velar para que el proceso de la producción científica sea lo más riguroso, transparente y veraz posible. Es curioso que una actividad que por definición debiera buscar «la verdad» científica precise tantos guardianes. Es como si se diera por hecho que vamos a intentar ser engañados. Y a pesar de tantas organizaciones vigilantes, así es en numerosas ocasiones².

La comunidad médica y las sociedades científicas, en general, no parecen estar muy preocupadas por este tema y, cuando se comparten opiniones en distintos foros, llama la atención la facilidad con la que se propagan ideas y pautas de actuación sin un respaldo científico adecuado. Por eso es muy importante la labor de los llamados «**expertos**», encargados de transmitir los avances en los conocimientos científicos que se derivan de los ensayos aleatorizados para ser llevados a la práctica. Es lamentable que su actuación adolezca también de falta de rigor en muchas ocasiones, con lo que las conclusiones presentadas no son fiables en muchos casos.

Por ello, inspirado en el artículo del mismo título del doctor Sackett³, me propongo ante una audiencia de profesionales sanitarios con una importante responsabilidad clínica y, muchos de vosotros, expertos también en campos como la diabetes o el riesgo cardiovascular reflexionar sobre nuestra actuación e intentar encontrar áreas de mejora.

El referido autor destaca como principales pecados **el hecho de avalar, con el prestigio del ponente, estudios con evidencia científica por lo menos discutible** y, más gravemente, **mantener antiguas ideas erróneas a pesar de tener conocimientos más actualizados distintos, que no se explicitan para no enfrentarse a anteriores expertos**. Su propuesta de «eliminar» (intelectualmente) a los expertos parece excesivamente radical y, sobre todo, poco factible, pero me parece imprescindible, como mínimo, dignificar su labor. Mantener la situación actual es ir encaminados a una situación de descrédito general en la que nadie cree a nadie.

La experiencia de estos años hace que nos manejeamos razonablemente bien con términos como riesgo relativo y su reducción, reducción del riesgo absoluto, número necesario de casos que se han de tratar para evitar un evento, significado de una $p < 0,05$ o del intervalo de confianza. Con ello somos capaces de llegar a unas conclusiones sobre el trabajo que analizamos o exponemos, y con gran satisfacción, cuando las cifras son «estadísticamente significativas».

No tenemos el mismo interés en analizar si una actuación es «clínicamente relevante» y, por supuesto, hablar de coste-efectividad es sinónimo de ser sicarios de la administración sanitaria, tan hipertrofiada, falta de realismo, ineficaz e incompetente sin distinción de ámbitos geográficos o ideología política.

Pero estos problemas de fiabilidad de los ensayos clínicos no comienzan cuando un estudio es publicado. Bien cono-

cido es que el **sesgo de publicación**⁴ favorece a los resultados positivos para los patrocinadores del estudio, por lo que ha sido necesario instaurar un registro central de ensayos y las revistas científicas se han comprometido a un código ético de publicación. Cuando se hace un seguimiento de la eficacia de estas medidas de control, se siguen detectando lagunas muy importantes. Una vez publicados, los estudios menos positivos son siempre relegados y su popularidad decrece rápidamente hasta el olvido.

Un primer paso imprescindible de cara a la dignificación de esta labor de comunicadores sanitarios es **valorar siempre la validez externa de los estudios**⁵. La raza, el lugar de realización del estudio, pero sobre todo la edad y el sexo de los pacientes, las circunstancias de comorbilidad y el estadio de la enfermedad objetivo de estudio son elementos básicos que se deben tener en cuenta. La pregunta sencilla es: ¿podría este paciente haber sido incluido en el estudio cuyos resultados voy a aplicar o recomendar?

Muchas veces el objetivo del estudio se describe como un **end point compuesto o combinado**⁶. El atractivo de esta circunstancia es conseguir que haya un número suficiente de eventos para encontrar en un tiempo aceptable y con un coste asumible una significación estadística. Aunque esto es admisible, deberíamos exigir que cada uno de ellos tenga la misma importancia clínica, que ocurran con una frecuencia similar y que tengan una relación entre ellos. No parece razonable, por ejemplo, que en el mismo «end point combinado» figuren mortalidad cardiovascular, necesidad de ingreso hospitalario o aumento de la tasa de creatinina.

También sucede con frecuencia que **el end point es un resultado intermedio**⁷, que no tiene para el paciente una significación clínica. Además, en muchas ocasiones la llamada «verdad fisiopatológica» no llega a serlo. Por ejemplo, no hay una relación directa entre la disminución del grosor de la íntima media carotídea y el descenso en ictus o infartos de miocardio.

Otro de los motivos de precaución en la interpretación de los estudios aleatorizados es el **análisis de subgrupos**⁸. Se precisa que éstos hayan sido diseñados con anterioridad para garantizar una muestra que permita la potencia estadística necesaria y, lógicamente, las conclusiones no podrán generalizarse a todos los participantes.

También es frecuente encontrarnos con **estudios llamados de equivalencia o no inferioridad**⁹. El diseño no es igual que en los de superioridad y es clave definir cómo se ha determinado **el margen de equivalencia**, que mu-

chas veces se hace sin un soporte estadístico adecuado. Existen, además, unas peculiaridades éticas en este tipo de estudios, ya que el fármaco comparado debe ofrecer ventajas en tolerancia, administración o precio, respecto al fármaco comparador. Este principio no se cumple en demasiadas ocasiones.

Otra curiosa circunstancia es **la interrupción precoz de un estudio**¹⁰ (por éxito). Bajo la aparente circunstancia positiva, deben ser considerados con escepticismo sobre todo si se han producido pocos eventos, pues se sabe que magnifican los efectos del tratamiento y pueden llevar a conclusiones y propuestas de utilización demasiado optimistas. Desde el punto de vista práctico, hay que tener en cuenta que muchos implicados en el estudio están interesados en que así sea, desde los propios pacientes a los financiadores y a la revista que lo va a publicar. Los comités de ética deben estar particularmente atentos a las circunstancias que se producen en esta interrupción precoz.

Tal vez el punto más problemático sea el **conflicto de intereses**¹¹, cuya complejidad no vamos a abordar en este momento. Es muy difícil definir el posicionamiento ético que cada agente debería ocupar. Constituye uno de los motivos más importantes de descrédito de la MBE y tanto las revistas como las sociedades científicas proponen unos documentos clarificadores, que modifican periódicamente, porque no acaban de dar respuesta a la necesidad de transparencia. Desgraciadamente, hasta las grandes agencias, como la Food and Drug Administration o incluso la Organización Mundial de la Salud, han perdido gran parte de su prestigio con los recientes *affaires*, como el manejo de la gripe A.

Todos estos aspectos hasta ahora mencionados serían menos importantes si no influyeran directamente en la fiabilidad, incluso estadística, de los ensayos. Las conclusiones que transmitimos sin tenerlos en cuenta son, probablemente, falsas.

Es muy importante valorar **la seguridad de los fármacos**¹². Y debemos saber que, por el escaso tiempo de seguimiento, el tipo de pacientes, habitualmente con menos comorbilidad que los reales de nuestras consultas, los ensayos clínicos no pueden detectar problemas poco frecuentes, aunque sean graves. Cuando sucede algún problema tras años de comercialización de un fármaco, podemos ver que los datos entregados a las agencias reguladoras no son completos, y el acceso a ellos por investigadores independientes, casi imposible. Litigios, indemnizaciones y... olvido hasta la próxima vez, sin que se tomen medidas radicales y definitivas.

Las **guías de práctica clínica**¹³, generadas por los resultados de ensayos que adolecen muchas veces de los problemas anteriormente mencionados, presentan dos graves inconvenientes: **dificultad de generalización a la población general y desprestigio por los conflictos de intereses**, muy evidentes en las generadas por las sociedades científicas de varias especialidades. Existe, desgraciadamente, una amplísima bibliografía a este respecto.

Consciente del pesimismo realista que subyace en mis comentarios, pienso que es posible imaginar un halo de esperanza que centraré en dos palabras que espero oigamos mucho de ahora en adelante. La primera es «**accountability**»¹⁴, de difícil traducción, que podría equipararse a «rendir cuentas», tiene connotaciones éticas y abarca la

responsabilidad ante nosotros mismos, el paciente y la sociedad. La segunda es la «**investigación de la efectividad comparada**»¹⁵; aunque surgió en Europa y movimientos como la «**investigación de resultados de salud**» hacían referencia a este aspecto, ha sido la confluencia de la crisis económica y la llegada de Obama a la presidencia de Estados Unidos lo que la ha convertido en el pilar de la reforma sanitaria que nace con dificultades en ese país.

Las peculiaridades de los servicios sanitarios, públicos en nuestro medio y privados en otros, harán que las dificultades para su implantación sean diversas; en todo caso, un arduo camino para todos los que deseamos la sostenibilidad del sistema sanitario.

BIBLIOGRAFÍA

1. Peiró S. Limitaciones y autolimitaciones de la medicina basada en la evidencia para la práctica clínica y la atención sanitaria. *Med Clin* 2002;118(Supl 3):49-56.
2. Moher D, Schulz KF, Altman DG. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomised trials. *Clin Oral Investig* 2003;7(1):2-7.
3. Sackett D. The sins of expertness and a proposal for redemption. *BMJ* 2000;320:1283.
4. Dwan K, Altman DG, Arnaiz JA, Bloom J, Chan AW, Cronin E, et al. Systematic review of the empirical evidence of study publication bias and outcome reporting bias. *PLoS One* 2008;3(8):e3081.
5. Weiss N, Koepsell TD, Psaty BM. Generalizability of the results of randomized trials. *Arch Intern Med* 2008;168:133-5.
6. Cordoba G, Schwartz L, Woloshin S, Bae H, Gotzsche PC. Definition, reporting, and interpretation of composite outcomes in clinical trials: systematic review. *BMJ* 2010;341:c3920.
7. La Cour JL, Brok J, Gotzsche PC. Inconsistent reporting of surrogate outcomes in randomised clinical trials: cohort study. *BMJ* 2010;341:c3653.
8. Rothwell PM. Treating individuals 2. Subgroup analysis in randomised controlled trials: importance, indications, and interpretation. *Lancet* 2005;365:176-86.
9. Kaji AH, Lewis RJ. Are we looking for superiority, equivalence, or noninferiority? Asking the right question and answering it correctly. *Ann Emerg Med* 2010;55:408-11.
10. Bassler D, Briel M, Montori VM, Lane M, Glasziou P, Zhou Q, et al. Stopping randomized trials early for benefit and estimation of treatment effects: systematic review and meta-regression analysis. *JAMA* 2010;303(12):1180-7.
11. Camilleri M, Cortese D. Managing conflict of interest in clinical practice. *Mayo Clin Proc* 2007;82:607-14.
12. Schwartz L, Woloshin S, Welch G. Using a drug facts box to communicate drug benefits and harms: two randomized trials. *Ann Intern Med* 2009;150:516-27.
13. McAlister F, van Diepen S, Padwal R, Johnson JA, Majumdar SR. How evidence-based are the recommendations in evidence-based guidelines? *PLoS Med* 2007;4(8):e250.
14. Chan M, Kazatchkine M, Lob-Levy J, Obaid T, Schweizer J, Sidibe M, et al. Meeting the demand for results and accountability: a call for action on health data from eight global health agencies. *PLoS Med* 2010;7:e1000223.
15. Sox HC, Greenfield S. Comparative effectiveness research: a report from the Institute of Medicine. *Ann Intern Med* 2009;151:203-5.