

Tratamiento antitrombótico (el consenso en evolución 1985 a 1998)*

JAMES E. DALEN, JACK HIRSH

La Primera Conferencia de Consenso en Tratamiento Antitrombótico del American College of Chest Physicians (ACCP) se efectuó en 1985. En ese momento la heparina, la warfarina y la aspirina eran los únicos agentes antitrombóticos en amplio uso; las indicaciones para estos agentes eran inciertas, así como su dosis y duración óptimas. La principal razón de esta incertidumbre era la falta de datos basados en evidencias, debido a que estos agentes antitrombóticos se introdujeron antes de que el estudio clínico bien diseñado se convirtiera en el estándar aceptado para tomar la decisión terapéutica. Aunque algunos de los primeros reportes de la eficacia de heparina y warfarina^{1,2} fueron convincentes, la intensidad óptima, los métodos para la vigilancia de laboratorio y la relación riesgo-beneficio de estos anticoagulantes eran muy inciertos.

La heparina se usó en hospitales para la prevención y tratamiento de tromboembolia venosa y en pacientes seleccionados con trombosis arterial. En general, los médicos se sentían bien con su uso, pero la vigilancia de laboratorio era una inquietud y la duración óptima de tratamiento era incierta.

La inquietud sobre la seguridad del tratamiento crónico con warfarina causó que muchos médicos evitaran su uso aunque estuvieran convencidos de su eficacia. En muchos casos, especialmente en pacientes con fibrilación auricular (FA) crónica, el miedo de los riesgos de sangrado con warfarina condujo a los médicos a prescribir aspirina, aunque su eficacia a este respecto no se había probado.

Las recomendaciones de cada una de las cinco Conferencias de Consenso de la ACCP se han basado en "reglas de evidencia", propuestas inicialmente por David Sackett.³ Durante las tres primeras conferencias (1986,⁴ 1989⁵ y 1992⁶), se propusieron cinco niveles de evidencia con base en el rigor metodológico de los estudios. La evidencia nivel I se basó en estudios al azar con alto poder; la nivel II en estudios al azar con bajo poder; la nivel III en estudios de cohorte no al

azar con grupos tratados y no tratados; la nivel IV en estudios de cohorte históricos no al azar con grupos tratados y no tratados; y la nivel V en series de casos sin sujetos controles. Las recomendaciones fueron grado A si eran apoyadas por evidencia nivel I, grado B si eran apoyadas por evidencia nivel II y grado C si eran apoyadas por evidencia nivel III, IV o V. En 1995⁷ las reglas de evidencia se modificaron para incluir metanálisis y el concepto de una diferencia clínicamente importante. Por otro lado, los niveles de evidencia y grados de recomendación fueron similares. En 1998, el sistema de clasificación fue modificado aún más por Gordon H. Guyatt y col. para insistir con más fuerza en el concepto de una diferencia clínicamente importante y para construir la relación riesgo-beneficio de un tratamiento particular en el sistema de clasificación.

De las 72 recomendaciones de la Primera Conferencia de Consenso de la ACCP, publicada en 1986, sólo 17 (24%) se basaron en evidencia grado A.⁴ Las actuales recomendaciones de 1998, de la Quinta Conferencia de Consenso de la ACCP, incluyen 91 recomendaciones grado A (44%). Este notable incremento en la fuerza de la evidencia para las recomendaciones para el tratamiento antitrombótico refleja el impresionante número de estudios clínicos al azar bien diseñados de tratamiento antitrombótico, para una variedad de diferentes indicaciones, que se realizaron en todo el mundo entre 1986 y 1998. A los participantes de las Conferencias de Consenso de la ACCP en Tratamiento Antitrombótico les gustaría creer que sus reportes han ayudado a estimular este torrente de estudios clínicos al azar y el uso de un acercamiento basado en evidencias al tratamiento antitrombótico.

Aunque mucho se ha logrado, queda mucho por hacer. En el Consenso de 1998, la mayor parte de las recomendaciones para los nuevos agentes antitrombóticos, que incluyen trombolíticos, heparinas de bajo peso molecular, ticoplidina, clopidogrel y antagonistas plaquetarios de glucoproteínas II/IIIa, son grado A debido a que se basan en los resultados de estudios clínicos bien diseñados requeridos por las agencias regulatorias de fármacos para aprobación de los mis-

* Artículo traducido con autorización de la Revista Chest. Dalen JE, Hirsh J. Chest 1998;114:439S-440S.

mos. En estricto contraste, la mayor parte de las recomendaciones para valvulopatía cardíaca, las válvulas cardíacas protésicas mecánicas y biológicas y el tratamiento antitrombótico en niños continúa en grado C con base en reportes de casos.

En los trece años desde la Primera Conferencia de Consenso de la ACCP, la eficacia de la warfarina y la heparina para la prevención y tratamiento de la tromboembolia se ha confirmado por estudios clínicos al azar diseñados adecuadamente. La eficacia de la warfarina en prevenir el ataque embólico en pacientes con FA con factores de riesgo adicionales es impresionante: una reducción de 65 a 70% comparada con sujetos controles no tratados.

Al mismo tiempo que se ha confirmado la eficacia de los anticoagulantes orales en pacientes con una variedad de alteraciones tromboembólicas, su seguridad ha mejorado notoriamente. Antes de la Primera Conferencia de Consenso de la ACCP, en 1985, el rango terapéutico recomendado fue un tiempo de protrombina de 1.5 a 21.5 veces el control. Ahora reconocemos que un ratio de tiempo de protrombina de 2.5 veces el control corresponde a una razón normalizada internacional (INR) de aproximadamente 8 con ciertas tromboplastinas. La aceptación del método INR de reportar (apoyado por las Conferencias de Consenso de la ACCP) y los resultados de un número de estudios clínicos condujeron a la recomendación de la Segunda Conferencia de Consenso de la ACCP de que la intensidad apropiada de tratamiento con warfarina para la mayor parte de las indicaciones es una INR de 2.0 a 3.0.⁵ Al adoptar el método INR de reportar y disminuir la intensidad de anticoagulación, los riesgos hemorrágicos principales del tratamiento con warfarina han disminuido notoriamente. El aumento de la seguridad de la warfarina ha tenido un enorme impacto en su uso, particularmente en pacientes con FA. En cinco principales estudios de FA, la tasa promedio de sangrado mayor fue de 1% por año en comparación con 0.9% en sujetos control, y la tasa promedio de hemorragia intracraneal (ICR) fue de 0.3% por año en comparación con 0.1% en sujetos control.⁸

Por el contrario, en el estudio Stroke Prevention in Atrial Fibrillation (SPAF) II, el cual usó una INR blanco de 2.0 a 4.5, la tasa anual de ICR fue de 1.8%.⁹ Mientras, en el estudio SPAF III más reciente, la INR blanco disminuyó a 2.0-3.0 y la tasa de ICR disminuyó a 0.5%.¹⁰

Un gran número de estudios han explorado el límite inferior del rango terapéutico. En general, estos

estudios reportaron que la eficacia de la warfarina se reduce significativamente cuando la INR cae debajo de 2.0.^{10,11} Por esta razón, la Quinta Conferencia de Consenso de la ACCP recomienda una INR blanco de 2.5 (rango de 2.0 a 3.0) para la mayor parte de los padecimientos y una INR blanco de 3.0 (rango de 2.5 a 3.5) para la mayor parte de las válvulas cardíacas mecánicas.

Se ha confirmado la eficacia de la aspirina en pacientes en riesgo de ataque e infarto al miocardio y se ha establecido la dosis adecuada de 80 a 325 mg/d. La eficacia y seguridad de la combinación de aspirina con warfarina u otros fármacos antiplaquetarios se han evaluado en un número de estudios con resultados promisorios.

Los nomogramas de heparina ajustados con el peso están ganando amplia aceptación. Sin embargo, el avance más excitante en el campo de la heparina ha sido la demostración de que las heparinas de bajo peso molecular no vigiladas ajustadas con el peso pueden usarse efectiva y seguramente para tratar pacientes con trombosis venosa y embolia pulmonar y con angina inestable.

Las recomendaciones de la Quinta Conferencia de Consenso en Tratamiento Antitrombótico de la ACCP se basan en una revisión exhaustiva de la literatura a partir de abril de 1998, realizada por un grupo interdisciplinario de expertos internacionales. Estas recomendaciones proporcionan lineamientos generales y no deben reemplazar la prerrogativa del médico para tomar decisiones terapéuticas basadas en los riesgos y beneficios del tratamiento antitrombótico en pacientes individuales. Anticipamos que a medida que los resultados de estudios en progreso y futuros estén disponibles, estas recomendaciones se modificarán en conferencias futuras.

REFERENCIAS

1. Murray G. Anticoagulants in venous thrombosis and the prevention of pulmonary embolism. *Surg Gynecol Obstet* 1947;84:665-8.
2. Barritt DW, Jordan SC. Anticoagulant drugs in the treatment of pulmonary embolism: a controlled trial. *Lancet* 1960;1:1309-12.
3. Sackett DL. Rules of evidence and clinical recommendations on the use of antithrombotic agents. *Chest* 1986;89(suppl):2S-3S.
4. First ACCP-NHLBI national conference on antithrombotic therapy. *Chest* 1986;89(suppl):1S-106S.
5. Second ACCP conference on antithrombotic therapy. *Chest* 1989;95(suppl):1S-169S.

6. Third ACCP consensus conference on antithrombotic therapy. *Chest* 1992;102(suppl):1S-549S.
7. Fourth ACCP consensus conference on antithrombotic therapy. *Chest* 1995;108(suppl):1S-522S.
8. Albers GW, Atrial fibrillation and stroke: three new studies, three remaining questions. *Arch Inter Med* 1994;154:1443-57.
9. SPAF II. Warfarin versus aspirin for prevention of thromboembolism in atrial fibrillation: stroke prevention in atrial fibrillation II study. *Lancet* 1994;343:687-91.
10. SPAF III. Adjusted-dose warfarin versus low-intensity, fixed-dose warfarin plus aspirin for high-risk patients with atrial fibrillation: stroke prevention in atrial fibrillation III randomised clinical trial. *Lancet* 1996;348:633-8.
11. Hylek EM, Skates SJ, Sheehan MA, *et al.* An analysis of the lowest effective intensity of prophylactic anticoagulation for patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1996;335:540-6.

Grados de recomendación para agentes antitrombóticos*

GORDON H. GUYATT, DEBORAH J. COOK, DAVID L. SACKETT, MARK ECKMAN, STEPHEN PAUKER

Las decisiones de tratamiento involucran un equilibrio entre los probables beneficios, por un lado, y los riesgos y costos, por el otro. Estos equilibrios con frecuencia están determinados por las circunstancias específicas de los pacientes particulares; ellos pueden tener alergia a un tratamiento farmacológico potencial, una diátesis hemorrágica subyacente o un profundo disgusto por tomar medicamentos. En otro caso, el tratamiento puede reducir el riesgo de un episodio adverso al cual un paciente tiene una aversión particularmente fuerte (tal como el ataque). La intensidad de la estructura de preferencia o valor del paciente puede demandar la administración de un tratamiento profiláctico que, de otro modo, sería demasiado riesgoso o caro. Al mismo tiempo, para tomar decisiones de tratamiento en pacientes promedio con riesgos y beneficios típicos, los médicos pueden encontrar ayuda en recomendaciones pensadas, como las ofrecidas en los otros capítulos del suplemento de 1998 de la Conferencia de Consenso en Tratamiento Antitrombótico del American College of Chest Physicians (ACCP).

Para integrar estas recomendaciones con su propio juicio clínico, el contexto en el cual practican y su conocimiento del paciente individual, los médicos necesitan entender la fuerza de las recomendaciones clínicas que los expertos les ofrecen. Los factores que determinan la fuerza de las recomendaciones incluyen

la validez de los estudios relevantes, la magnitud y precisión de la estimación del efecto del tratamiento y la inconveniencia o toxicidad del mismo.

Un acercamiento sistemático para clasificar la fuerza de las recomendaciones de tratamiento puede minimizar los sesgos y ayudar a la interpretación. La Conferencia de Consenso en Tratamiento Antitrombótico ha reconocido, desde el principio, la necesidad de un acercamiento explícito para clasificar recomendaciones. El esquema de clasificación inicial usado por la Conferencia de Consenso en 1989 precedió la era en la cual el metanálisis jugaba un papel importante en resumir evidencia.¹ La formulación subsecuente usada en la Conferencia de Consenso de 1995 consideró mediciones de resumen de los estudios y la precisión de los resultados de estudio como se expresa en el intervalo de confianza acerca del efecto del tratamiento.

Las limitaciones de tal acercamiento incluyeron su complejidad y la falta de separación clara entre el impacto de dos factores en la fuerza de las recomendaciones. El primero es la calidad metodológica de los estudios que proporcionan la estimación del efecto de tratamiento; el segundo, el intercambio entre los beneficios de un tratamiento, por un lado, y los riesgos, perjuicio o costos, por el otro. Aquí desarrollaremos el significado de esta distinción.

Considere dos elecciones de tratamiento para pacientes con infarto agudo del miocardio: dar o no aspirina y administrar o no un agente trombolítico. Para ambas decisiones, la evidencia proviene de estudios controlados al azar (ECAs) de alta calidad, los

* Artículo traducido con autorización de la Revista *Chest*. Guyatt GH, Cook DJ, Sackett DL, Eckman M, Pauker S. *Chest* 1998;114:441S-444S.

cuales pueden resumirse en un metanálisis. Al considerar el rigor metodológico de la evidencia, las recomendaciones en ambos casos serían fuertes.

Ambos agentes reducen el riesgo relativo de muerte después de infarto en aproximadamente 25%. La aspirina tiene efectos colaterales mínimos y muy bajo costo. Los agentes trombolíticos rara vez resultan en sangrado catastrófico y la estreptoquinasa es sólo moderadamente costosa. Debido a que en los pacientes promedio los beneficios superan por mucho a los riesgos, perjuicios y costos, la administración de aspirina y un agente trombolítico está fuertemente apoyada y ampliamente practicada.

Considere otras dos elecciones de tratamiento: administrar o no estreptoquinasa o activador del plasminógeno tisular (APT) para trombolisis en infarto al miocardio y ofrecer o no ticlopidina o aspirina a pacientes con ataques isquémicos transitorios. Nuevamente, la evidencia en relación con ambas decisiones proviene de ECAs de alta calidad y con respecto al rigor metodológico de la evidencia, cualquier recomendación será fuerte.

La magnitud de la reducción del riesgo relativo de mortalidad con APT sobre la estreptoquinasa es sólo de aproximadamente 12% (el riesgo basal en 25% menor, debido a que la comparación es con pacientes que ya están recibiendo un agente trombolítico), y el ATP se relaciona con un mayor riesgo de ataque hemorrágico que la estreptoquinasa y con un costo sustancialmente mayor. Aquí, es menos claro que los beneficios superan a los riesgos, perjuicios y costos y las recomendación puede no ser tan fuerte. El resultado es diferentes recomendaciones y práctica variable; en general, el ATP se prefiere sobre la estreptoquinasa en Estados Unidos, mientras que en Europa los médicos administran estreptoquinasa con más frecuencia que ATP.

Nuestra mejor estimación es que la ticlopidina reduce el riesgo relativo de ataque subsecuente en pacientes con ataques isquémicos transitorios en 20% en relación con la aspirina.² Sin embargo, los resultados provienen de un único artículo y nuestra confianza en la estimación de la reducción de riesgo relativo no es fuerte, el riesgo de neutropenia de 2% necesita vigilancia cercana de recuentos sanguíneos y la ticlopidina cuesta mucho más que la aspirina. Por lo tanto, a pesar de la reducción de ataque con ticlopidina, la mayoría de las autoridades recomiendan aspirina como tratamiento profiláctico inicial.

Estos ejemplos ilustran cómo nuestras recomenda-

ciones y decisiones de tratamiento dependen no sólo de la fuerza de los métodos, sino del balance entre riesgos y beneficios y nuestra confianza en ese balance.

Dependiendo del equilibrio entre beneficios y riesgos, estudios metodológicamente fuertes que sugieren un beneficio de un agente sobre un placebo u otro agente pueden conducir a una fuerte recomendación para administrar el agente más efectivo, para recomendaciones y práctica conflictivas o aun para recomendaciones para administración de un agente menos efectivo. Cuando los beneficios se nivelan con los riesgos, valores diferentes pueden conducir a preferencias diferentes y, por lo tanto, recomendaciones y patrones de práctica diferentes. A medida que la magnitud del beneficio disminuye y los riesgos incrementan, las decisiones de administración del tratamiento efectivo también se vuelven más costo-sensibles.

Hemos sugerido un acercamiento para clasificar la fuerza de las recomendaciones que separadamente valora el rigor metodológico y el intercambio entre los beneficios y los riesgos.³ En el resto de este capítulo presentamos una modificación de este acercamiento que recomendamos para clasificar la fuerza de las recomendaciones para la actual (1998) Conferencia de Consenso. Reconocemos que los acercamientos para clasificar las recomendaciones continuarán evolucionando; sin embargo, creemos que el actual acercamiento representa un paso adelante.

GRADOS DE RECOMENDACIONES

Validez y consistencia de los estudios

Los investigadores que hacen recomendaciones de tratamiento deben considerar la mejor estimación del efecto del tratamiento. Un acercamiento para llegar a la mejor estimación es conducir rigurosos revisiones y metanálisis sistemáticos de ECAs. Otro es utilizar los resultados de un único estudio si éste proporciona una estimación más exacta del efecto del tratamiento.

Los investigadores generarán las recomendaciones más fuertes cuando estén disponibles ECAs que rindan resultados consistentes (evidencia grado A, cuadro 1). Clasificamos a las recomendaciones como grado A si se basan, incluso, en un único ECA. Cuando varios ECAs rinden estimaciones del efecto del tratamiento que varían ampliamente para lo cual no hay explicación (llamamos a esta situación "heterogeneidad presente"), la fuerza de las recomendaciones de incluso ECAs rigurosos es más débil (evidencia grado B, cuadro 1). Por ejemplo, como se señaló en la previa

Conferencia de Consenso de la ACCP de 1995, algunos estudios de aceite de pescado para la prevención de restenosis después de angioplastia coronaria mostraron un gran beneficio, mientras que estudios más grandes no muestran impacto e incluso señalan una tendencia hacia una mayor incidencia de restenosis. Debemos reconocer la heterogeneidad de los resultados a través de los estudios.⁴ Mientras tanto, cualquier recomendación pasaría de ser grado A a grado B.

Las recomendaciones basadas en estudios observacionales son más débiles que las derivadas de ECAs, exista o no heterogeneidad (grado C, cuadro 1). Las recomendaciones grado C también incluyen aquéllas en las cuales extrapolamos de estudios al azar en un grupo de pacientes a un grupo de pacientes sustancialmente diferentes. Por ejemplo, la previa Conferencia de Consenso de la ACCP de antitrombóticos de 1995 recomendó tratamiento anticoagulante para pacientes con válvulas bioprotésicas en el ritmo sinusal con historia de embolia sistémica, presumiblemente a causa de analogía con otras afecciones en las cuales la anticoagulación reduce la embolia.⁵

Cuadro 1. Acercamiento actual a los grados de recomendaciones

Por nivel especificado de la tasa esperada del episodio en pacientes no tratados

Recomendación

- A: Métodos fuertes, resultados consistentes – ECAs, no heterogeneidad.
 - 1: Efecto claro – Certeza de que los beneficios superan (o no) a los riesgos.
- A: Métodos fuertes, resultados consistentes – ECAs, no heterogeneidad.
 - 2: Efecto equívoco – Incertidumbre de si los beneficios superan a los riesgos.
- B: Métodos fuertes, resultados inconsistentes – ECAs, heterogeneidad presente.
 - 1: Efecto claro – Certeza de que los beneficios superan (o no) a los riesgos.
 - B: Métodos fuertes, resultados inconsistentes – ECAs, heterogeneidad presente.
 - 2: Efecto equívoco - Incertidumbre de si los beneficios superan a los riesgos.
- C: Métodos débiles – Estudios observacionales.
 - 1: Efecto claro – Certeza de que los beneficios superan (o no) a los riesgos.
 - C: Métodos débiles – Estudios observacionales.
 - 2: Efectos equívocos – Incertidumbre de si los beneficios superan a los riesgos.

Sopesando beneficios y riesgos

Cuando estudios al azar proporcionan estimaciones precisas que sugieren grandes efectos de tratamiento y los riesgos y costos del mismo son pequeños, confiadamente podemos recomendar tratamiento para pacientes promedio con valores y preferencias compatibles. Hemos proporcionado los ejemplos de aspirina y trombolisis para infarto al miocardio. Otro ejemplo es la profilaxis de trombosis venosa profunda después de cirugía de fractura de cadera en la cual la heparina o la anticoagulación oral de baja intensidad reducen el riesgo de trombosis venosa profunda en aproximadamente la mitad.⁶ Aquí, debido a que las muestras de los estudios son relativamente grandes y los intervalos de confianza suficientemente estrechos, y debido a que la profilaxis se relaciona con bajos costos y complicaciones, los beneficios superan por mucho a los efectos colaterales del tratamiento y la recomendación es fuerte (grado 1, cuadro 1).

Si el equilibrio entre beneficios y riesgos es incierto, podemos tener estudios metodológicamente rigurosos que proporcionen evidencia grado A y las recomendaciones aún pueden ser débiles. La incertidumbre puede provenir de estimaciones menos precisas de beneficio y perjuicio, de muestras pequeñas o si el perjuicio sustancial se relaciona con la intervención. Hemos citado ejemplos de ATP vs estreptoquinasa después de infarto al miocardio y ticlopidina en comparación con aspirina para pacientes con ataques isquémicos transitorios. La anticoagulación para pacientes con fibrilación auricular (FA) de bajo riesgo proporciona otro ejemplo. Un metanálisis de ECAs de alta calidad muestra que la warfarina reduce consistentemente el riesgo relativo de ataque en pacientes con FA en 68%.⁷ Desde el punto de vista de los métodos nuestras recomendaciones en relación con la administración de warfarina a pacientes con FA será fuerte, independientemente del subgrupo de pacientes con FA al cual pertenezca un paciente en particular.

Los pacientes ancianos con FA con graves factores de riesgo, tales como ataque isquémico transitorio previo o cardiopatía subyacente, tienen riesgos de ataque de más de 8% al año. En tales pacientes, los beneficios de reducción de ataque pueden superar por mucho los riesgos de hemorragia relacionada con anticoagulación o su inconveniente asociado, demandando así una fuerte recomendación para tratar. En pacientes sin factores de riesgo en quienes la magnitud absoluta de reducción de ataque con warfarina es

Cuadro 2. Factores que pueden cambiar/debilitar una recomendación para tratar, pasando de ser grado 1 a grado 2

Aspecto	Ejemplo
Resultado menos serio	Prevenir síndrome postflebítico más que muerte después de un infarto al miocardio.
Menor efecto del tratamiento	Reducción de ataque: ticlopidina vs aspirina en AIT (20% RRR) contrasta con la anticoagulación en FA (68% RRR).
Estimación imprecisa del efecto del tratamiento	Aspirina en FA (amplio intervalo de confianza) vs aspirina para prevención de ataque en pacientes con AIT (intervalo de confianza más estrecho).
Menor riesgo de episodio blanco	Warfarina en pacientes con FA de bajo riesgo vs alto riesgo.
Mayor riesgo de tratamiento	Diferencia en riesgo de hemorragia grave en warfarina vs aspirina.
Mayores costos ¹	ATP vs estreptoquinasa después de infarto al miocardio.
Valores variantes	La mayoría de la gente joven y sana pondrá un alto valor en prolongar sus vidas (y, por lo tanto, incurren en sufrimiento para lograrlo); los ancianos y enfermizos son propensos a variar en el valor que ellos ponen en prolongar sus vidas (y pueden variar en el sufrimiento que están dispuestos a experimentar para lograrlo).

RRR = reducción de riesgo relativo; AIT = ataque isquémico transitorio.

¹ Los costos podrían afectar potencialmente el grado de una recomendación. Entre mayor sea el costo, la recomendación para tratar será más débil. Como se menciona en el texto, los médicos pueden estar indecisos para incluir a los costos como factor en la fuerza de sus recomendaciones. En esta Conferencia de Consenso de la ACCP no hemos incluido a los costos como factor, pero hemos notado instancias en las cuales el costo de una intervención que estamos recomendando es muy alto en relación con las alternativas.

menor, el riesgo de hemorragia puede equilibrar, e incluso superar, el beneficio de reducción de ataque. De hecho, la Conferencia de Consenso de la ACCP de 1995 recomendó que en pacientes de bajo riesgo la anticoagulación, a pesar de sus beneficios en la reducción de ataque, sea negada.

Estos ejemplos ilustran el impacto independiente de validez/consistencia y el balance de impactos positivos y negativos del tratamiento en la fuerza de las recomendaciones. En situaciones donde exista duda acerca del valor del equilibrio, cualquier recomendación será más débil, pasando de ser grado 1 a grado 2 (cuadro 2).

Hemos usado el ejemplo de FA para mostrar cómo la incertidumbre acerca del equilibrio entre los beneficios y riesgos puede diferir en subgrupos de pacientes. La profilaxis de la trombosis venosa después de cirugía general proporciona otro ejemplo. Entre pacientes quirúrgicos de moderado o alto riesgo cuyo riesgo de tromboembolia fatal se acerca al 1%, el beneficio de la profilaxis con heparina, compresión neumática intermitente o uso de medias elásticas de compresión graduada, lo cual reduce el riesgo relativo de tromboembolia en más de 50%, claramente supera el riesgo. Por lo tanto, podemos hacer una fuerte recomendación. Para pacientes quirúrgicos de bajo riesgo en quienes el riesgo de embolia pulmonar fatal es casi nulo, la relación beneficio:riesgo y costos hace mucho menos cierta la decisión de recomendar tratamiento⁶ y las recomendaciones probablemente serían más débiles.

Aun cuando los efectos colaterales sean mínimos, la duda en relación con la presencia o magnitud de un efecto del tratamiento puede reducir la fuerza de una recomendación pasando ésta de ser grado 1 a grado 2. Inevitablemente, la estimación de un efecto del tratamiento de un único estudio o un metanálisis se asocia con cierto grado de incertidumbre (y para hacer hincapié en esta incertidumbre, usamos el término "estimación clave" para nuestra mejor sospecha en cuanto al verdadero efecto subyacente del tratamiento); entre más pequeño sea el tamaño de la muestra, mayor es la incertidumbre. El grado de duda se refleja en el intervalo de confianza, el rango plausible en el cual el verdadero efecto subyacente del tratamiento probablemente mienta.^{9,10}

Por ejemplo, podemos considerar tratamiento con aspirina para pacientes con FA cuyo riesgo de sangrado es demasiado alto para garantizar el tratamiento con warfarina. Al tiempo de las recomendaciones del consenso previo de 1995, la estimación clave de la reducción de riesgo relativo con aspirina, 36%, apoyó recomendar el fármaco. Sin embargo, el límite inferior del intervalo de confianza de 95% fue una reducción de riesgo relativo de sólo 4%. Este amplio intervalo de confianza puede generar suficiente incertidumbre en relación con si los pacientes realmente se benefician con la aspirina, por lo que la recomendación pasa a ser de grado 1 a grado 2.

Mientras que el costo será una consideración en la asignación de recursos a nivel social, tenemos reservas

Cuadro 3. Niveles de evidencia utilizados en una Conferencia de Consenso en antitrombóticos previa¹

<i>Nivel de evidencia</i>	<i>Grado de recomendación</i>
<i>Nivel I</i>	<i>Grado A</i>
Nivel I	Los resultados provienen de un único ECA en el cual el límite inferior del IC para el efecto del tratamiento excede el beneficio mínimo clínicamente importante.
Nivel I+	Los resultados provienen de un metanálisis o de ECAs en los cuales los efectos del tratamiento de estudios individuales son consistentes y el límite inferior del IC para el efecto del tratamiento excede el beneficio mínimo clínicamente importante.
Nivel I-	Los resultados provienen de un metanálisis o de ECAs en los cuales los efectos del tratamiento de estudios individuales se disparan ampliamente, pero el límite inferior del IC para el efecto del tratamiento aún excede el beneficio mínimo clínicamente importante.
<i>Nivel II</i>	<i>Grado B</i>
Nivel II	Los resultados provienen de un único ECA en el cual el IC para el efecto del tratamiento cubre el beneficio mínimo clínicamente importante.
Nivel II+	Los resultados provienen de un metanálisis o de ECAs en los cuales los efectos del tratamiento de estudios individuales son consistentes y el IC para el efecto del tratamiento cubre el beneficio mínimo clínicamente importante.
Nivel II-	Los resultados provienen de un metanálisis o de ECAs en los cuales los efectos del tratamiento de estudios individuales se disparan ampliamente y el IC para el efecto del tratamiento cubre el beneficio mínimo clínicamente importante.
<i>Nivel III</i>	<i>Grado C</i>
	Los resultados provienen de estudios de cohorte concurrentes no al azar.
<i>Nivel IV</i>	<i>Grado C</i>
	Los resultados provienen de estudios de cohorte históricos no al azar.
<i>Nivel V</i>	<i>Grado C</i>
	Los resultados provienen de series de casos.

acerca de incorporarlo en nuestros niveles de recomendación. Primero, los médicos pueden sentirse bien usando al costo como un criterio con pacientes individuales. Segundo, los costos difieren ampliamente en diversos lugares. Tercero, el costo puede cambiar de manera importante con el tiempo. Por lo tanto, hemos decidido no incorporar los costos en nuestra decisión de si un tratamiento es grado 1 o grado 2. Sin embargo, en nuestras recomendaciones notamos situaciones en las cuales los tratamientos son muy costosos en relación con las alternativas.

Podremos hacer recomendaciones grado 1 sólo cuando todas las estrellas estén alineadas: esto es, tenemos estimaciones precisas de los beneficios y perjuicios, y el balance entre los dos claramente favorece recomendar, o no recomendar, la intervención para el paciente promedio con valores y preferencias compatibles. El cuadro 2 resume cómo un número de factores puede alterar esa alineación y reducir la fuerza de una recomendación, pasando de ser grado 1 a grado 2. La incertidumbre acerca de una recomendación para tratar puede aparecer si el episodio blanco que estamos previniendo es menos importante (somos más propensos a confiar en recomendaciones para prevenir la muerte o ataque que trombosis venosa profunda

asintomática); si la magnitud de la reducción de riesgo en el grupo global es pequeña; si el riesgo es bajo en un subgrupo particular de pacientes; si la estimación del efecto del tratamiento, reflejada en un amplio intervalo de confianza acerca del efecto, es imprecisa; si existe daño potencial sustancial relacionado con el tratamiento, o si esperamos una amplia divergencia en los valores incluso entre pacientes típicos o promedio. Mayores costos, si se incorporan, también conducirían a recomendaciones más débiles para tratar. Como hemos señalado anteriormente no estamos considerando costos en nuestros actuales grados de recomendaciones.

Regresando a nuestros ejemplos entre más equilibrio haya entre beneficios y riesgos mayor será la influencia de los valores de un paciente individual en tomar la decisión. Casi todos los pacientes, si entienden los beneficios y riesgos, tomarán aspirina después de un infarto al miocardio, o acatarán la profilaxis para reducir tromboembolia después de reemplazo de cadera. Por lo tanto, una manera de pensar en una recomendación grado 1 es que es improbable que la variabilidad en los valores de los pacientes influya en la elección del tratamiento en los pacientes típicos o promedio.

Cuando el equilibrio entre beneficios y riesgos es menos claro, los valores del paciente individual influirán las decisiones de tratamiento aun entre pacientes con preferencias típicas o promedio. Por ejemplo, los pacientes que ponen un valor muy alto en evitar un ataque discapacitante pueden ser más propensos a elegir estreptoquinasa sobre ATP, ticlopidina sobre aspirina o a tomar warfarina para la prevención de ataque en FA. Al considerar la duración de la anticoagulación después de un episodio de trombosis venosa profunda idiopática, los pacientes pueden hacer diferentes elecciones dependiendo del valor relativo que ellos ponen en evitar un émbolo pulmonar fatal, en evitar sangrado y en el inconveniente y preocupación relacionados con pruebas repetidas para determinar la intensidad de la anticoagulación. Las recomendaciones grado 2 son aquellas en las cuales la variación en los valores de los pacientes con frecuencia demandarán diferentes elecciones de tratamiento, aun entre pacientes típicos o promedio.

(Al describir los niveles de evidencia disponibles, algunos autores participantes en el presente reporte se refirieron a la clasificación previa de los niveles de evidencia. Esta descripción se encuentra en el cuadro 3).¹¹

CONCLUSIONES

La fuerza de cualquier recomendación depende de dos factores: la fuerza de la metodología que nos conduce a estimaciones del efecto del tratamiento y el equilibrio entre beneficios y riesgos. La estructura que usamos para esta conferencia incluye estos factores. Clasificamos la fuerza metodológica en tres categorías: a) metanálisis o un gran estudio al azar con resultados consistentes; b) estudios al azar con resultados inconsistentes; y c) estudios observacionales. Clasificamos el equilibrio entre beneficios y riesgos en dos categorías: a) en la cual el equilibrio es suficientemente claro que

la mayoría de los pacientes, a pesar de las diferencias en los valores, haría la misma elección; y 2) en la cual el equilibrio es menos claro y los valores o preferencias de pacientes individuales probablemente conducirían a elecciones diferentes. Por lo tanto, la estructura resumida en el cuadro 1 genera recomendaciones desde las muy fuertes (A1: métodos fuertes; relación beneficio: riesgo clara) a las muy débiles (C2: métodos débiles; relación beneficio: riesgo cuestionable).

REFERENCIAS

1. Sackett DL. Rules of evidence and clinical recommendations on the use of antithrombotic agents. *Chest* 1989;95(suppl):2S-4S.
2. Haas WK, Easton DJ, Adams HP Jr., *et al.* A randomized trial comparing ticlopidina hydrochloride with aspirin for the prevention of stroke in high-risk patients. *N Engl J Med* 1989;321:501-7.
3. Guyatt GH, Sackett DL, Sinclair J, *et al.* Users' guides to the medical literature: IX. A method for grading health care recommendations. *JAMA* 1995;274:1800-4.
4. Goodnight SH, Cairns JA. Therapeutic use of n-3 fatty acids for vascular disease and thrombosis. *Chest* 1995;108(suppl):302S-4S.
5. Stein PD, Alpert JS, Copeland J, *et al.* Antithrombotic therapy in patients with mechanical and biological prosthetic heart valves. *Chest* 1995;108(suppl):371S-9S.
6. Clagett CP, Anderson FA, Heit J, *et al.* Prevention of venous thromboembolism. *Chest* 1995;108(suppl):312S-34S.
7. Atrial Fibrillation Investigators. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 1994;154:1449-57.
8. Laupacis A, Albers GW, Dalen JE, *et al.* Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *Chest* 1995;108(suppl):352S-9S.
9. Braitman LE. Confidence intervals assess both clinical significance and statistical significance. *Ann Intern Med* 1991;114:515-7.
10. Guyatt G, Jaeschke R, Heddle N, *et al.* Basic statistics for clinicians: 2. Interpreting study results: confidence intervals. *Can Med Assoc J* 1995;152:169-73.
11. Cook DJ, Guyatt GH, Laupacis A, *et al.* Clinical recommendations using levels of evidence for antithrombotic agents. *Chest* 1995;108(suppl):227S-30S.