

La medicina basada en evidencia y la publicidad masiva sobre el ejercicio clínico

Arturo Zárate*

Epígrafe: «Muchos hombres, muchas opiniones, pero para cada uno de ellos es la suya la que prevalece»
Publius Terentius Phormio, circa 100 a.C.

En la sabiduría médica, lo que hoy es correcto mañana ya no lo es, aunque al día siguiente lo vuelva a ser; la ley del péndulo marca el ritmo natural de la ciencia. (*«La opinión es como un péndulo y se rige por la misma ley física. Si por un lado se aparta del centro de gravedad, debe recorrer la misma distancia en el lado opuesto y así sucesivamente. Sólo después de cierto tiempo encuentra el punto en el cual permanece en descanso»*

A. Schopenhauer, 1788-1860).

En la historia se registra que hace cerca de 40 años apareció en la literatura científica un reporte que causó alarma, el cual se refería a que el uso de antidiabéticos orales, las sulfonilureas, incrementaban los problemas cardiovasculares y en consecuencia la mortalidad en los diabéticos. Poco después se reveló que existían fallas metodológicas en dicho estudio clínico y afortunadamente se reanudó el uso de tales medicamentos que todavía se continúan utilizando. En esa época se retiró del mercado otro antidiabético de origen francés, la metformina, por la supuesta asociación con acidosis láctica. Es una ironía que ahora esta misma biguanida se considera como la primera opción de tratamiento en la diabetes 2. Debe mencionarse que en ese tiempo los medios masivos de comunicación y la cultura pública no participaban ni se identificaban con tales sensacionalismos, pero ahora existe una seducción por las noticias relacionadas con la salud. Ejemplos

más recientes de medicamentos que han sido sometidos a severos juicios son la aspirina (protección de cáncer y enfermedad cardiovascular), algunos antibióticos (cloromicetina y aplasia medular), las estatinas (control de dislipoproteinemias y prevención de cáncer), los diuréticos (prevención de preeclampsia), inhibidores del COX 2 (antirreumáticos); sin embargo dos juicios han sido los más relevantes y han destacado públicamente, uno sobre la terapia estrogénica en la menopausia (TH) y el otro sobre las tiazolidinedionas (glitazonas) en la diabetes 2.

Es interesante que tales controversias en parte son ocasionadas por la generalización del concepto de medicina basada en la evidencia (MBE) que tiene como implementos esenciales a los ensayos clínicos controlados y los metaanálisis, por lo cual es conveniente hacer algunas reflexiones sobre la metodología científica que genera el conocimiento (*«¿Es la medicina basada en evidencia un nuevo paradigma de la enseñanza médica?» L Benítez-Briebiesca, 1938-*).

MEDICINA BASADA EN EVIDENCIA (MBE)

El ensayo clínico controlado aleatorizado nace en 1937 con la propuesta de Bradford Hill, quien convenció de la utilidad de cuantificar la eficacia y seguridad de las intervenciones preventivas, tanto terapéuticas como diagnósticas, por medio de la bioestadística y la epidemiología clínica. En los años 60 la MBE tuvo otro impulso en la Universidad de McMaster en Canadá por suponer que serviría de instrumento en un nuevo método de la enseñanza médica; una década después A. Cochrane se convirtió en el evangelista de esta doctrina basada en los ensayos clínicos controlados y el análisis crítico de la literatura científica, aprovechando la gran tecnología de la informática y más adelante el Internet. Aunque en la actualidad se discute el valor de la MBE por no estar exento de imperfecciones metodológicas, se considera un instrumento útil, pero sin conferirle una propiedad dogmática que se aplique en el ejercicio de la medicina clínica. El término evidencia proviene del latín y significa verdadero por sí mismo, obvio, irrefutable, claro ante los ojos; lógicamente no

* Unidad de Investigación de Endocrinología, Centro Médico Nacional, Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital de México del Grupo Ángeles.

Correspondencia:
Dr. Arturo Zárate
Correo electrónico: zaratre@att.net.mx

Aceptado: 04-10-2007.

puede aceptarse que los resultados de algunos estudios sean precisamente evidentes («*Ausencia de evidencia no es evidencia de ausencia*». GW Leibnitz, 1846-1716).

El entusiasmo despertado por la MBE, la epidemiología clínica y la informática son los protagonistas estelares en la modalidad actual del ejercicio de la medicina, sin olvidar el apoyo enorme de la comunicación masiva y el «Internet». No hay duda de que la epidemiología ha sido uno de los participantes esenciales en la salud pública desde que John Snow en 1854 demostró que la aparición del cólera se relacionaba con el consumo de agua proveniente de un pozo contaminado con excretas en un barrio de Londres. De esta manera se eliminaba la teoría del esmegma y se propuso que los pozos se contaminaban con las heces de los enfermos de cólera, ya que en ese tiempo no se había probado la teoría bacteriana. Más adelante, la epidemiología abandonó los límites que la circunscribían como sólo relacionada con una epidemia y se extendió al estudio de los efectos benéficos o inseguros de la terapéutica médica, así como a la utilidad de los métodos diagnósticos. Entre los objetivos de la epidemiología está la identificación de elementos que predigan la ocurrencia de enfermedad y así poder prevenirla; estos elementos son los «factores de riesgo» que se limitan a señalar la posible asociación de eventos, pero sin establecer la causalidad. Por lo mismo, la epidemiología establece una afirmación probabilística que estima la magnitud de una verdad, pero sin que adquiera la propiedad de absoluta; por consiguiente, no puede aceptarse como la base racional en la toma de una decisión médica. Los datos epidemiológicos muestran qué tan grande es una incertidumbre y en consecuencia la magnitud para impedir la interpretación racional; además no permiten distinguir entre un efecto mínimo y la ausencia de efecto, ya que los datos recabados en una población no son aplicados a un solo individuo, puesto que por definición se trata de una población seleccionada que es diferente a un solo individuo. En los estudios clínicos la población en cuestión tiene características especiales como son la motivación, la adherencia al estudio, el compromiso moral, la fidelidad a la investigación; en cambio, la población abierta está constituida por individuos que por definición son «atípicos». El CBE tiene un valor indudable, pero tuvo el inconveniente de despertar una gran expectativa para la educación médica y por ello ahora algunos recomiendan la prudencia para la interpretación de los datos que resultan de los estudios clínicos controlados y de los meta-análisis como fundamento para su aplicación en un solo individuo que asiste a una consulta médica. («*Si eres clínico, debes creer que sabes cómo tratar a tu paciente; de lo contrario no podrías recetarlo. En cambio si eres científico, debes mantener la duda en todo conocimiento ya que un científico que deja de cuestionarlo*

es un mal científico». G. Picketing, *Br Med J* 1964). Es importante recordar que la MBE sólo traduce la percepción particular de cómo se hacen las decisiones médicas en forma racional; sin embargo, tanto los pacientes como los doctores son seres humanos y los seres humanos no necesariamente son racionales. En suma, la atención al paciente es un proceso complejo que requiere tanto de la «evidencia» como del razonamiento crítico, la comunicación, la intuición y el afecto interpersonal.

INSTRUMENTOS CIENTÍFICOS PARA GENERAR CONOCIMIENTO

Vale la pena realizar una serie de consideraciones acerca del método científico para entender por qué existe confusión en la publicación de las noticias médicas. Una observación minuciosa conduce a la formulación razonada de una hipótesis, la cual en la enorme mayoría de las veces es incorrecta, y cuando llega a probarse ocasionalmente persiste. De manera general, para la prueba de una hipótesis se recurre a dos tipos de estudios, ya sea el observacional o el clínico controlado. El primero puede distinguir la asociación entre dos eventos, pero no establece su causalidad; sería el equivalente al término legal «evidencia circunstancial»; en otras palabras, la asociación entre dos eventos no implica una relación de «causa-efecto». Por otra parte, la prueba clínica controlada tiene un costo elevado y requiere un tiempo largo para su ejecución; al final sólo determina la progresión de una enfermedad así como la distribución entre y/o dentro de grupos de población, lo que impide generalizar la conclusión. Cuando se incluyen metas subrogadas sin estimar la meta principal se dificulta establecer la predicción de la intervención sobre el efecto clínico real. Así, numerosos estudios para demostrar la efectividad de un recurso terapéutico sobre diabetes se limitan a considerar el efecto sobre la reducción en la cifra de hemoglobina glicada y no en la expectativa de vida que sería la meta, lo cual finalmente crea una confusión en la interpretación. A este respecto, en un estudio realizado en los países escandinavos para probar el beneficio del uso de estatinas en la prevención de un evento cardiaco se encontró que para prevenir un solo caso sería necesario tratar a 71 personas catalogadas con riesgo alto durante cinco años. Sin embargo, cuando se analiza la «evidencia» (que cambió la conducta médica) que resultó del estudio y cambió la conducta médica, se podría concluir que no todos los que reciben el medicamento alcanzan el beneficio. Un paciente que asiste a consulta médica puede rehusar el tratamiento con estatinas, simplemente porque no le agrade tomar pastillas o porque no puede costear el medicamento; en este caso no es tan malo no tomar el medicamento y la decisión no es tan grave ya que se basa

en una evidencia clínica en lugar de una razón estadística. La decisión de prescribir un tratamiento no está subordinada a la existencia de un meta-análisis y/o una prueba controlada («*Rara vez la verdad es clara y nunca es simple*» O. Wilde, 1854-1900).

El análisis de los efectos indeseables de un tratamiento se puede realizar con la misma confiabilidad mediante estudios observacionales como en el «caso control» ya que la aleatorización no siempre se justifica éticamente. Por otra parte, aunque la prueba clínica controlada implemente una metodología aparentemente infalible no es posible asegurar que los resultados sean correctos. Se ha propuesto que en estudios observacionales de cohortes se pueden obtener datos que permitan entender mejor el desarrollo de una enfermedad. Los estudios de tipo «caso-control» son equivalentes con la tradicional «visita médica» que realizaban los profesores con sus alumnos en los pabellones del hospital basados en el hecho de que los análisis clínicos de los casos raros e inesperados puede conducir a observaciones también inesperadas que cuestionan al conocimiento del momento y en consecuencia se generan nuevas teorías.

INCERTIDUMBRE ORIGINADA POR LOS ESTUDIOS CLÍNICO-CONTROLADOS Y META-ANÁLISIS

De mayor impacto y divulgación masiva que la historia de las sulfonilureas y el metformin, recientemente se presentó otra conmoción terapéutica que se acompañó de rivalidad científica y argumentaciones comerciales y de tipo regulatorio-legal. Esto se inició con la incorporación de una nueva familia de antidiabéticos orales con efecto directo sobre moléculas reguladoras de la expresión genética del DNA (receptor del proliferador peroxisoma activado gamma) que se conocen genéricamente como tiazolidinedionas (troglitazona, rosiglitazona, pioglitazona). La primera de estas glitazonas se retiró del mercado por mostrar un efecto peligroso sobre el hígado; por otro lado, la rosiglitazona había penetrado ampliamente en la práctica médica y alcanzó ventas enormes, pero de pronto apareció un meta-análisis que señalaba que se corría un gran riesgo de insuficiencia cardiaca, edema y muerte. Por este motivo se inició una serie de reuniones de expertos para decidir el futuro del antidiabético, sobre todo para arbitrar su permanencia en el mercado. El epílogo después de múltiples discusiones y extensos argumentos que llenaron las páginas tanto de la literatura científica como en los medios de comunicación pública fue la continuidad de la rosiglitazona con la advertencia expresa de los riesgos inherentes a su uso y la necesidad de una selección individual por parte del médico. De paso se confirmó que las conclusiones de los meta-análisis se basan en las interpretaciones hechas

por los revisores y que no siempre son inmaculados. Llama la atención el que ahora se haya publicado que con el uso de la pioglitazona (que representa la competencia) el riesgo es menor con relación a la ocurrencia de eventos cardiovasculares e insuficiencia cardiaca, por lo que las ventas de pioglitazona han escalado enormemente. El consenso ahora es que las glitazonas se consideren como la segunda línea de tratamiento en la diabetes en personas con falla secundaria a sulfonilureas combinadas con metformin y que el enfermo no acepte utilizar insulina.

En los años 90 se aceptaba que la terapia con estrógenos como reemplazo hormonal (TH) en las mujeres menopáusicas era beneficiosa ya que evitaba enfermedad cardiovascular, osteoporosis e incluso cáncer de colon. Esta corriente médica se basó en el estudio de tipo observacional (Nurses' Health Study) realizado en un grupo de enfermeras educadas, sanas, de elevada situación socioeconómica y preocupadas por su salud. Sin embargo, dicha teoría se tambaleó a principios del nuevo siglo XXI cuando se reportaron los datos del estudio controlado HERS (Heart and Estrogen-progestin Replacement) y casi se desplomó completamente con el estudio WHI (Women's Health Initiative) que además incluyó una meta-subrogada y que fue la que ocasionó mayor alarma ya que señalaba un mayor riesgo de cáncer del seno. Así, en 2002 se anuncia por todos los medios masivos la ausencia del efecto benéfico y protector de la TH, constituida por la administración continua de estrógenos extraídos de la orina de yeguas embarazadas, combinados con una progestina, la medroxiprogesterona. Pronto se extendió una onda de desconcierto, incertidumbre y temor, involucrando tanto a los médicos como al público en general y muchas mujeres abandonaron su tratamiento («*La duda es uno de los nombres que tiene la inteligencia*», JL Borges, 1899-1986). De esta manera, los medios de comunicación masiva habían cumplido exageradamente con su propósito: aunque dos años después se dieron a conocer los resultados de la segunda parte del WHI realizado en mujeres que sólo tomaba estrógenos, en donde la diferencia de eventos miocárdicos y cáncer era estadísticamente significativa; entonces ya no se alcanzó la repercusión pública por la supuesta falta de interés comercial por parte de la prensa y la televisión. Con el objeto de reconciliar los resultados controvertidos entre los estudios iniciales de tipo observacional y los de tipo controlado, se ha propuesto con innumerables comités de expertos que la THR no debe usarse en la prevención de enfermedad cardiovascular y sólo posee un efecto benéfico en mujeres sanas recientemente menopáusicas para aliviar los síntomas del climaterio, lo que se califica como una «ventana de oportunidad terapéutica» ya que en edades tempranas ejerce un efecto positivo sobre el

endotelio vascular y las lipoproteínas. En el estudio del WHI la población era predominantemente obesa, hipertensa, con antecedentes vasculares y en alta proporción las mujeres recibieron por primera vez la THR después de los 60 años de edad. En el estudio WHI se extendieron los resultados de una población más vieja a otra más joven, en contraste con el estudio de las enfermeras que aplicaba los resultados de una población más joven a otra vieja. En esta forma se traduce la diferencia en la interpretación de los datos, aunque los dos estudios son correctos. Otra observación notable fue que la expectativa de vida en las mujeres de los dos estudios WHI no mostró diferencia significativa entre las tratadas y el grupo control. Es poco probable que se realice un nuevo estudio con un grupo de mujeres recientemente menopáusicas debido al costo alto y al tiempo que requeriría, así que seguramente continuará la discusión y dudas, aunque en un tono menor. Ahora la atención se dirige a la consideración del efecto en cuanto a la naturaleza del estrógeno, la vía de administración, diferentes esquemas terapéuticos, el papel de la progestina, etc. Mientras tanto, todo apunta a la resurrección de la TH, pero ahora aplicada en forma individualizada tomando en cuenta los riesgos y beneficios («*Dans cette monde, tout est la même chose*» Francois de La Rochefoucauld, 1613-1680).

Estos acontecimientos recientes prueban que la MBE dista mucho de ser tomada como un truismo que fundamenta la práctica médica, ya que los dos instrumentos que utiliza como «estándares de oro», el estudio clínico controlado y el meta-análisis, pueden llegar a tener fallas en su diseño, metodología y sobre todo en la interpreta-

ción de los datos («*Los hechos no existen por sí mismos, solamente es su interpretación.*» F. Nietzsche, 1844-1901).

EPÍLOGO

Aparentemente la práctica de la medicina de consultorio se ha complicado porque han tomado protagonismo otros factores que intervienen en la decisión tanto diagnóstica como terapéutica. Entre ellos resalta que: 1) se considere como un dogma a la MBE, 2) el interés de algunos investigadores por la notoriedad que resulta de identificar los aspectos negativos de un conocimiento diagnóstico y/o terapéutico ya en práctica, 3) la competencia comercial de ciertas empresas farmacéuticas, 4) la avidez publicitaria de los medios de comunicación para penetrar masivamente en la población, 5) un público laico cada vez más interesado en los temas de salud, y 6) los riesgos de los procedimientos intervencionistas. Ante este escenario, el clínico que tiene la responsabilidad de consultar seres humanos está obligado a recabar toda la información existente, analizar los datos que muestren controversia, ubicar de manera individual a su paciente y discutir con él, y en ocasiones con sus familiares, los beneficios y riesgos que implica la decisión médica («*Las decisiones clínicas, como toda decisión humana, son complejas, por lo tanto el razonamiento que las sustenta se debe fundamentar en el análisis de la información existente que proviene de diversas y múltiples fuentes*», PG McDonough 1934-). Se puede aceptar que la MBE, de indudable valor, permite orientar las políticas de salud pública, pero no necesariamente establece la forma del ejercicio de la medicina.