

Cátedra de Farmacología UNLP - Fundación FEMEBA
GAPURMED Región Provincia de Buenos Aires

Medicina Basada en Evidencias

El concepto de la Medicina Basada en Evidencias (MBE) es uno de los aspectos que ha recibido mayor atención en los últimos años. Se la ha propuesto como el camino que podría cerrar el espacio entre la investigación clínica y la práctica médica cotidiana, y asegurar que las decisiones se basen en la mejor prueba clínica disponible.

La MBE se define como el proceso de búsqueda sistemática, crítica que utiliza los hallazgos de la investigación para tomar decisiones clínicas.

La práctica de la MBE involucra 4 pasos:

- Identificación precisa de una duda clínica a ser investigada
- Búsqueda en la literatura de artículos relevantes en relación a la duda
- Evaluación de las evidencias presentadas
- Aplicación de los hallazgos en la práctica clínica.

Este proceso requiere que el clínico aprenda y haga uso de nuevas habilidades para buscar y evaluar la literatura científica.

Los siguientes pasos que se presentan no pretenden ser exhaustivos, sino estimular al lector para que investigue el tema en su totalidad por sí mismo.

Evaluando Ensayos Clínicos

El *ensayo clínico randomizado y controlado* publicado en una revista con arbitraje por pares, es considerado el estándar de oro o prototipo, como fuente de información, acerca de la eficacia y seguridad de un tratamiento.

Sin embargo se requiere un análisis crítico de tales estudios para juzgar primero sus resultados, su validez y segundo como aplicarlos.

¿Qué factores deben considerarse para su análisis crítico?

El primer punto a considerar cuando se lee un ensayo clínico son los objetivos y el diseño del estudio.

Hay que verificar si tiene una descripción precisa del objetivo, en el título y en la introducción, y si el diseño es el apropiado para dar respuesta al objetivo planteado.

También es interesante ver el tipo y forma de apoyo recibido para la realización del trabajo y lugar de trabajo del autor, ya que los dos pueden directa o indirectamente afectar la seriedad de los resultados.

¿Cómo se hizo el estudio?

La sección más importante a tener en cuenta, de cualquier ensayo clínico y no siempre considerada por los lectores, es la **de materiales y métodos**. Esta debe relatar en detalle como se desarrollo el estudio total o parcialmente para permitir a otros investigadores repetir el protocolo experimental.

Uno de los objetivos más importantes que se debe tener en cuenta en el diseño del protocolo de trabajo es la eliminación al máximo de fuentes de sesgos o errores. La sección de métodos debería identificar que medidas se tomaron para disminuir los sesgos, tales como selección aleatoria de los sujetos de la población de pacientes, doble ciego, y la inclusión de un período de “lavado” antes del estudio.

Las variables elegidas para el ensayo deben estar claramente definidas y en el caso que se utilicen variables subrogadas (o medidas indirectas de la acción de la droga), estas deben estar ampliamente reconocidas como marcadores válidos de la respuesta. Por ejemplo, la reducción de la

presión sanguínea con cualquier fármaco es aceptada frecuentemente como responsable de la disminución en la incidencia de ACV y otras complicaciones de la hipertensión. En contraste, la evidencia que un antibiótico penetre mejor en el esputo comparado con otro, no necesariamente da por resultado una respuesta clínica superior.

¿Qué son los resultados?

Los *resultados* de una determinada variable deben ser lo suficientemente revisados para asegurar que todos los pacientes que entraron en el estudio son contabilizados. Algunos pacientes pueden abandonar el estudio por razones relacionadas con el tratamiento, tales como efectos adversos. Por esta razón los estudios estadísticos se consideran más fuertes si se hacen sobre la base de la “intención de tratar”, donde los datos incluídos son de todos los pacientes, aún de aquellos que no finalizaron el estudio. Esto se acerca más a la vida real, donde muchos pacientes no cumplen con el tratamiento.

También es importante considerar cómo los resultados presentados responden a la pregunta u objetivo formulado por el protocolo. Ocasionalmente, una variable secundaria se transforma en el foco principal del análisis y de discusión porque ha mostrado un efecto favorable de la droga en estudio. Sin embargo, tales resultados deben ser observados con precaución, ya que pueden ser de menor valor que los re-

lacionados con la variable principal para lo cual el protocolo fue específicamente diseñado.

Similar juicio crítico debe aplicarse para el análisis de subgrupos no planificados originalmente en el estudio. Si un conjunto de datos se analiza en una suficiente variedad de formas existen mayores probabilidades de arribar a un resultado positivo, que no implican una relación causal.

Estos datos pesquisados deben señalar la necesidad de investigaciones futuras en un subgrupo de pacientes, pero no deben tomarse por reales en otro contexto.

¿Cómo se presentan los resultados?

Las pruebas estadísticas pueden resultar muy complicadas e intimidatorias para aquellos que no están familiarizados con dicha metodología. Una revisión de los principios en los cuales se fundamentan pueden llevarnos a comprender que no existe una prueba definitiva que pueda probar con certeza total el resultado de una intervención; todo lo que puede hacer es cuantificar la probabilidad de que los resultados observados son efectos reales y no debidos al azar.

Estas prueba están sujetas a dos tipos de errores.

El *error tipo I o alfa (falso positivo)* ocurre cuando los resultados de la prueba sugieren que existe una diferencia entre dos tratamientos, cuando en realidad esta diferencia no existe. Esto puede ocurrir por azar o porque la muestra de la población total de pacien-

tes elegibles tuvo algún sesgo.

Por otra parte el *error tipo II o beta (falso negativo)* ocurre cuando los resultados de la prueba fallan en la detección de una diferencia, cuando en realidad dicha diferencia existe. Una razón importante para esto podría ser el tamaño de la muestra sea demasiado pequeña.

Prueba de significación

Las pruebas de significación (pruebas de hipótesis) se llevan a cabo para verificar que las diferencias observadas entre los tratamientos puedan haberse debido puramente o atribuirse al azar (error de tipo I). Esto debe verificarse probando los resultados contra la hipótesis nula, **no diferencia entre tratamientos**.

El resultado se expresa como una probabilidad, el valor “p”, de los datos observados consistentes con la hipótesis nula.

Por convención, un valor “p” por debajo de 0,05 (el cual representa una probabilidad en 20 de que ocurra un error de tipo I) se acepta como índice de una diferencia verdadera y se describe como significativa. Inversamente un valor encima de 0,05 se considera como no significativo.

Este análisis tiene dos inconvenientes obvios; primero puede verse fácilmente que una “p” de 0,051 y otra p de 0,049 son esencialmente similares, pero una es considerada estadísticamente significativa y la otra no significativa. Las prueba de significación estadística no indican la magnitud

de la diferencia observada entre los tratamientos que podría ser importante.

Intervalos de Confianza

Los intervalos de confianza (IC) de 95%, alrededor de los resultados observados en la muestra en estudio, son el rango de valores dentro del cual es probablemente cierto (95%) que se encuentre el valor real. El cálculo de este valor brinda información más útil que la simple clasificación en significativo o no significativo.

Si el intervalo de confianza de un efecto de dos drogas se superpone, el estudio ha fallado en demostrar diferencias entre los tratamientos, sin embargo si no hay superposición es factible una diferencia real.

El intervalo de confianza alrededor de la diferencia observada entre dos tratamientos también puede calcularse: si esta incluye al valor cero, entonces la prueba ha fallado en demostrar las diferencias entre los tratamientos, mientras que si el valor cero no está incluido en el IC, es factible una diferencia.

Se puede obtener mayor información considerando la amplitud de los intervalos de confianza. Centrándose en la magnitud de la diferencia entre los grupos, el IC permite establecer la significación clínica y estadística de los resultados.

Por ejemplo, si el intervalo de confianza de la diferencia incluye el cero y es muy amplio en ambas direcciones, entonces el estudio era muy pequeño y poco informativo.

Si el IC incluye el cero pero es muy estrecho, entonces el estudio es informativo, y en términos de la variable en estudio, ha mostrado equivalencia de los tratamientos. Finalmente si el IC se va completamente fuera de cero entonces la diferencia entre los tratamientos es estadística y clínicamente significativa.

Medida de la reducción del riesgo

Algunos ensayos clínicos se llevan a cabo para verificar el efecto de un tratamiento preventivo frente al riesgo de experimentar un suceso adverso, como un infarto de miocardio o la muerte. La forma de describir las diferencias en la reducción de riesgos afecta la percepción de tales diferencias. Los resultados de los estudios habitualmente se presentan en términos de la reducción del riesgo relativo, el cual no indica la incidencia subyacente del evento que se previene, y puede dar al lector la falsa impresión de la magnitud del beneficio del tratamiento.

Por ejemplo, si se informa una reducción del riesgo relativo del 50%, no sabemos si se previenen 50 eventos de 100 predecidos por 1000 o si solo son 5 de 10.

Dependiendo de cuan difícil, costoso o riesgoso sea implementar una determinada intervención, no sería justificable tratar 1000 pacientes para prevenir 5 eventos adversos. Las reducciones de los riesgos relativos deben ser brindadas en el contexto de la incidencia subyacente al evento para que tenga significado.

La interpretación de los resultados que se expresan como una reducción absoluta de los riesgos, también puede ser difícil. La expresión de los resultados en términos del **número necesario para tratar (NNT)** puede ser más útil en la práctica. Este es el número de pacientes que deberían tratarse para prevenir un evento clínico, y es la recíproca de la reducción absoluta de riesgo.

Es útil conocer como utilizar el NNT. Los resultados luego se ponen en un contexto más significativo, permitiendo comparaciones entre diferentes intervenciones. En el ejemplo anterior el NNT es 20 pacientes en el primer caso y 200 en el segundo, aunque la reducción en el riesgo relativo es la misma en ambos casos.

Formas de expresar la diferencia entre tratamientos preventivos

Reducción absoluta de riesgo(%) =

(tasa del evento en el grupo control - tasa del evento en el grupo tratado x 100)

Reducción del Riesgo Relativo(%) =

$$\frac{\text{Tasa del evento en el grupo control} - \text{Tasa del evento en el grupo tratado}}{\text{Tasa del evento en el grupo control}} \times 100$$

Número Necesario para Tratar =

$$\frac{1}{\text{Reducción del riesgo absoluto}}$$

o

$$\frac{100}{\text{Reducción del riesgo absoluto(100%)}}$$

Imagine que Ud descubre que tiene un factor de riesgo para enfermedad cardiovascular(colesterol LDL elevado). Está disponible un fármaco que reduce este factor de riesgo y tiene baja incidencia de efectos adversos. Considere ahora tres situaciones. Ud tomará esta droga diariamente durante los próximos 5 años si los resultados de los ensayos clínicos controlados muestran que:

1- los pacientes que toman el fármaco

durante 5 años tienen 34% menos ataques cardíacos que los pacientes que tomaban placebo; o

2- 2,7% de los pacientes que tomaron esta droga durante 5 años tuvieron un ataque cardíaco comparado con 4,1% de los pacientes que tomaban placebo, una diferencia de 1,4%; o

3- si 71 pacientes toman esta droga durante 5 años uno de ellos no tendrá un ataque cardíaco. No hay forma de saber o predecir cual paciente será.

Ha tomado la misma decisión en las tres situaciones? Si la respuesta es no, Ud se ha confundido con los números porque las tres situaciones representan los mismos datos de un mismo ensayo clínico presentados en forma diferente(reducción del riesgo relativo en el primer caso, reducción de riesgo absoluto en el segundo y número necesario de tratar en el último).

¿Cuáles son las conclusiones?

La sección de discusión de un ensayo clínico debe ser una revisión metódica de los resultados que conducen lógicamente a las conclusiones de los autores. Debe dar cuenta de cualquier inconsistencia observada o explicar el ensayo de forma satisfactoria.

Las conclusiones deben reflejar qué demostró el estudio, más que lo que a los autores les hubiera gustado demostrar.

Una vez que se han considerado estos puntos, puede hacerse una conclusión final de la utilidad del estudio. Los resultados del análisis estadístico deben tenerse en cuenta dentro de un juicio clínico, así como también en que medida la diferencia entre dos tratamientos es útil.

Leer el seguimiento de la correspondencia luego de la publicación de un estudio puede brindar una visión de cómo otros han interpretado sus conclusiones, y de cómo el autor puede defenderse de cualquier crítica satisfactoriamente.

Bibliografía

1. Anón. Evidence Based medicine. Evaluating clinical trials. MeReC Bulletin. 1995; 6(12):1-3
2. Anón. Evidence based drug therapy. What do the numbers mean? Ther Lett. 1996; 15:1-5
3. Anon. Reading between the lines of clinical trials. I: Design. DTB 1985; 23: 1-3
4. Anon. Reading between the lines of clinical trials. II: Analysis. DTB 1985; 23: 5-7
5. Bobbio M, Demichelis B, Giustetto G. Completeness of reporting trial results effect on physicians willingness to prescribe. Lancet 1994;343: 1209-1211
6. Sacristán J A, Soto J, Galende I. Evaluación crítica de los ensayos clínicos. Med Clin (Barc) 1993; 100: 780-787.
7. Anón. La medicina basada en proves. Butlletí d'informació terapèutica.1998; 10(7):37-40

Editor Responsable: Prof. Dr. Héctor O. Buschiazzo - Dr. Jorge R. Ochoa (Fund. FEMEBA)

Directora: Prof. Dra. Perla Mordujovich

Redacción y Coordinación: Dr. Martín Cañas, Prof. Dra. Perla Mordujovich

Comité Consultor: Prof. Juan Fraguera, Dra. Susana Ibañez

Tercer Curso de Postgrado

“Prevención y Tratamiento de Patologías Prevalentes con Orientación al Médico de Familia”

En el mes de Marzo del año 2000 comenzará el Tercer Curso de “Prevención y Tratamiento de Patologías Prevalentes con Orientación al Médico de Familia” y el Segundo Curso de “Atención Primaria”.

Dichos cursos serán organizados en conjunto entre la Cátedra de Farmacología y el Departamento de Graduados de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de La Plata, quien será la encargada de entregar los títulos correspondientes. Se llevarán a cabo en las instalaciones de la Fundación Femeba, calle 54 n° 920 de la Ciudad de La Plata.

Características de los cursos años 2000

Duración: 140 horas presenciales distribuidas en 12 módulos (asistencia 1 ó 2 veces por mes). Días viernes de 15 a 21 hs y días sábado de 8 a 12 hs y de 13 a 17 hs.

Trabajo personal en el hospital de la ciudad o zona del inscripto: 40 horas por mes (total 320 horas/año lectivo).

Duración total de las actividades: 500 horas con evaluación y tesina.

Presentación de trabajos multicéntricos clínicos, exámenes parciales por módulo o tema (no presenciales), presentación de curriculum resumido.

Cupo: limitado 60 vacantes.

Selección por antecedentes y encuesta escrita.

Arancel: \$100 inscripción y \$ 75 por módulo. Costo total: \$ 900 (incluye almuerzo y colaciones, material didáctico y videos al costo).

Fecha de iniciación: 17 y 18 de Marzo del 2000.

Fecha de finalización: 24 de Noviembre del 2000.

Director del Curso: Prof. Dr. Héctor O. Buschiazzo

Módulos: cardiovascular, infectología, osteomúsculo-articular, salud mental, gastrointestinal, endócrino-metabolismo, problemas prevalentes en salud reproductiva, medicina preventiva y epidemiología, enfermedades prevalentes del niño, enfermedades prevalentes del sistema nervioso, urgencias cardiovasculares y asma.

Informes e inscripción:

• **Fundación Femeba:** calle 5 n° 473. La Plata (1900), tel/fax: (0221) 423-2712

• **Departamento de Graduados. Facultad de Ciencias Médicas:** Calle 60 y 120 (1900) La Plata, tel. (0221) 483-4325 (int. 365).

La inscripción se puede realizar por fax a la **Fundación Femeba**, enviando los datos personales y la encuesta publicada en Femeba Hoy de Diciembre y Enero.

Información adicional:

Se solicita el apoyo de los distintos Círculos Médicos, Organizaciones Gubernamentales u Organismos Municipales para la obtención de becas o financiación.

Medicamentos y Salud

VOLUMEN 3, AÑO 2000 - FICHA DE SUSCRIPCION

Cátedra de Farmacología - Facultad de Ciencias Médicas - U.N.L.P.
Calle 60 y 120 - 1900 La Plata - Pcia. de Buenos Aires - Argentina

Tel-Fax: (0221) 423-6710 / 421-6932

E-mail: pmordujo@netverk.com.ar

Apellido y Nombre:

Domicilio: Ciudad: C.P.:

Provincia: País:

Tel: (.....) Fax: (.....)

e-mail:

Profesión: Especialidad:

Lugar de Trabajo: Tel: (.....)

ã Deseo recibir una suscripción anual de la Revista "Medicamentos y Salud", Vol. 3
ã Adjunto a la ficha, fotocopia del depósito bancario, que cubre el costo de los tres ejemplares del Vol. 3 y gastos de envío.

ã Banco Francés, Suc. calle 47 n° 641, La Plata (1900), Argentina
Cuenta de Ahorro: en pesos # 93/300816/0
 en dólares # 93/300793/5

ã Costo de la Suscripción: en Argentina \$ 20
 en otros países de Latinoamérica U\$S 35