

CÓMO SE PRUEBAN LOS TRATAMIENTOS

Una mejor investigación
para una mejor
atención de salud

Segunda Edición



CÓMO SE PRUEBAN LOS TRATAMIENTOS

Una mejor investigación
para una mejor
atención de salud

Segunda Edición

**Imogen Evans
Hazel Thornton
Iain Chalmers
Paul Glasziou**

Prólogo por **Ben Goldacre**



**Organización
Panamericana
de la Salud**



**Organización
Mundial de la Salud**

OFICINA REGIONAL PARA LAS **Américas**

Edición original en inglés:
Testing Treatments: Better Research for Better Healthcare. Second Edition
© Imogen Evans, Hazel Thornton, Iain Chalmers and Paul Glasziou, 2011
ISBN 978-1-905177-48-6

Primera edición en español:
Cómo se prueban los tratamientos: Una mejor investigación para una mejor atención de salud
© Organización Panamericana de Salud, 2010
ISBN 978-92-75-33265-8

Catalogación en la Fuente, Biblioteca Sede de la OPS

Organización Panamericana de la Salud.

Cómo se prueban los tratamientos. Una mejor investigación para una mejor atención de salud. 2. ed.
Washington, DC: OPS, 2014.

1. Atención a la Salud. 2. Terapéutica. 3. Investigación Científica y Desarrollo Tecnológico. 4. Investigación Biomédica. 5. Investigación en los Servicios de Salud. I. Título. II. Imogen Evans. III. Hazel Thornton. IV. Iain Chalmers. V. The James Lind Initiative.

ISBN 978-92-75-31847-8

(Clasificación NLM : W20.5)

La Organización Panamericana de la Salud dará consideración a las solicitudes de autorización para reproducir o traducir, íntegramente o en parte, alguna de sus publicaciones. Las solicitudes deberán dirigirse a la Unidad de Comunicación (CMU), Organización Panamericana de la Salud, Washington, D.C., EE. UU. (www.paho.org/publications/copyright-forms). El Departamento Gestión del Conocimiento, Bioética e Investigación podrá proporcionar información sobre cambios introducidos en la obra, planes de reedición, y reimpresiones y traducciones ya disponibles.

© Organización Panamericana de la Salud, 2014. Todos los derechos reservados.

Las publicaciones de la Organización Panamericana de la Salud están acogidas a la protección prevista por las disposiciones sobre reproducción de originales del Protocolo 2 de la Convención Universal sobre Derecho de Autor. Reservados todos los derechos.

Las denominaciones empleadas en esta publicación y la forma en que aparecen presentados los datos que contiene no implican, por parte de la Secretaría de la Organización Panamericana de la Salud, juicio alguno sobre la condición jurídica de países, territorios, ciudades o zonas, o de sus autoridades, ni respecto del trazado de sus fronteras o límites.

La mención de determinadas sociedades mercantiles o de nombres comerciales de ciertos productos no implica que la Organización Panamericana de la Salud los apruebe o recomiende con preferencia a otros análogos. Salvo error u omisión, las denominaciones de productos patentados llevan en las publicaciones de la OPS letra inicial mayúscula.

La Organización Panamericana de la Salud ha adoptado todas las precauciones razonables para verificar la información que figura en la presente publicación, no obstante lo cual, el material publicado se distribuye sin garantía de ningún tipo, ni explícita ni implícita. El lector es responsable de la interpretación y el uso que haga de ese material, y en ningún caso la Organización Panamericana de la Salud podrá ser considerada responsable de daño alguno causado por su utilización.

**Dedicamos este libro a William Silverman (1917-2004),
quien nos motivó reiteradamente a desafiar a la autoridad**

La primera edición en inglés fue publicada en 2006 por la Biblioteca Británica (The British Library) y en español en 2010 por la Organización Panamericana de la Salud (OPS).

La segunda edición fue publicada en inglés en 2011 por Pinter & Martin, Ltd. y en español en 2014 por la Organización Panamericana de la Salud (OPS).

Copyright © 2011 Imogen Evans, Hazel Thornton, Iain Chalmers and Paul Glasziou
Prólogo © 2011 Ben Goldacre
Prólogo a la primera edición © 2006 Nick Ross

Los autores afirman su derecho moral de identificarse como los autores de esta obra de acuerdo a la Ley de Derechos de Autor, Diseños y Patentes de 1988.

Todos los derechos reservados

Esta y otras versiones del libro están disponibles en forma gratuita en:
<http://www.jameslindlibrary.org/> bajo la licencia “*creative commons 3.0 IGO
attribution-non comercial, no derivatives license*”
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/igo/legalcode>.

Esta segunda edición en español no se vende y tiene una versión interactiva accesible en: <http://es.testingtreatments.org>.

Créditos: Carátula: María Laura Reos
Fotografías: Jane Dempster © OPS

Contenidos

Acerca de los autores	v
Agradecimientos	vi
Prólogo por Ben Goldacre	viii
Prólogo a la primera edición	xii
Prefacio	xvi
Introducción	xviii
1. Es nuevo, ¿pero es mejor?	1
2. Efectos esperados que no se materializan	13
3. Más no necesariamente significa mejor	21
4. Antes no necesariamente significa mejor	31
5. Cómo enfrentar la incertidumbre acerca de los efectos de los tratamientos	50
6. Pruebas objetivas de los tratamientos	64
7. La necesidad de tener en cuenta la intervención del azar	85
8. Evaluación de toda la evidencia científica pertinente y fiable	92
9. Reglamentación de la evaluación de los tratamientos: ¿ayuda u obstáculo?	105
10. Investigación: buena, mala e innecesaria	115
11. La realización de la investigación correcta es asunto de todos	130
12. Entonces, ¿cómo se logra una mejor atención sanitaria?	143
13. Investigación por las razones correctas: proyecto para un futuro mejor	160
Referencias	169
Recursos adicionales pertinentes	182
Lista de viñetas por capítulo	185
Recopilación de los puntos clave	190

Acerca de los autores

Imogen Evans ejerció como médica y fue profesora de medicina en Canadá y el Reino Unido antes de dedicarse al periodismo médico en *The Lancet*. Desde 1996 hasta 2005, colaboró con el Consejo de Investigación Médica; en los últimos años, trabajó en el campo de la ética de la investigación y representó al gobierno del Reino Unido en el Consejo del Comité Europeo de Ética Biomédica.

Hazel Thornton, después de realizarse una mamografía de rutina, fue invitada a participar de un estudio clínico, pero rechazó la propuesta porque consideró que la información que le proporcionaron era inadecuada. Sin embargo, este hecho también la alentó a propugnar la participación pública en la investigación con el fin de lograr resultados convenientes para los pacientes. Hazel escribe y dicta conferencias de manera exhaustiva sobre este tema.

Iain Chalmers ejerció como médico en el Reino Unido y Palestina antes de dedicarse a la investigación en los servicios de salud y de dirigir la Unidad Nacional de Epidemiología Perinatal y, posteriormente, el Centro Cochrane del Reino Unido. Desde 2003, coordinó la Iniciativa James Lind cuyo objeto es promover un entorno mejor controlado de los estudios clínicos para una atención de la salud de alta calidad, particularmente a través de una mayor participación pública.

Paul Glasziou es investigador médico y médico de atención primaria a tiempo parcial. Luego de observar las diferencias entre sus dos ocupaciones, centró su trabajo en la identificación y la eliminación de obstáculos para el uso de la investigación de alta calidad en la práctica clínica diaria. Fue editor del *Journal of Evidence-Based Medicine* del British Medical Journal y director del Centro de Medicina Basada en la Evidencia en Oxford desde 2003 hasta 2010. Es autor de varios libros relacionados con la práctica basada en la evidencia. Actualmente, goza de una beca del Consejo Nacional de Salud e Investigación Médica de Australia, la cual obtuvo en la Bond University en julio de 2010.

Agradecimientos

Agradecemos a las siguientes personas por sus valiosos comentarios y otras contribuciones que nos han ayudado a preparar la segunda edición de *Cómo se prueban los tratamientos*:

Claire Allen, Doug Altman, Patricia Atkinson, Alexandra Barratt, Paul Barrow, Ben Bauer, Michael Baum, Sarah Boseley, Joan Box, Anne Brice, Rebecca Brice, Amanda Burls, Hamish Chalmers, Jan Chalmers, Yao-long Chen, Olivia Clarke, Catrin Comeau, Rhiannon Comeau, Katherine Cowan, John Critchlow, Sally Crowe, Philipp Dahm, Chris Del Mar, Jenny Doust, Mary Dixon-Woods, Ben Djulbegovic, Iain Donaldson, George Ebers, Diana Elbourne, Murray Enkin, Chrissy Erueti, Curt Furberg, Mark Fenton, Lester Firkins, Peter Götzsche, Muir Gray, Sally Green, Susan Green, Ben Goldacre, Metin Gülmezoğlu, Andrew Herxheimer, Jini Hetherington, Julian Higgins, Jenny Hirst, Jeremy Howick, Les Irwig, Ray Jobling, Bethan Jones, Karsten Juhl Jørgensen, Bridget Kenner, Gill Lever, Alessandro Liberati, Howard Mann, Tom Marshall, Robert Matthews, Margaret McCartney, Dominic McDonald Scott Metcalfe, Iain Milne, Martin McKee, Sarah Moore, Daniel Nicolae, Andy Oxman, Kay Pattison, Angela Raffle, June Raine, Jake Ranson, James Read, Kiley Richmond, Ian Roberts, Nick Ross, Peter Rothwell, Karen Sandler, Emily Savage-Smith, Marion Savage-Smith, John Scadding, Lisa Schwartz, Haleema Shakur, Ruth Silverman, Ann Southwell, Pete Spain, Mark Starr, Melissa Sweet, Tilli Tansey, Tom Treasure, Ulrich Tröhler, Liz Trotman, Liz Wager, Renee Watson, James Watt, Hywel Williams, Norman Williams, Steven Woloshin, Eleanor Woods y Ke-hu Yang.

Iain Chalmers y Paul Glasziou agradecen el apoyo del Instituto Nacional de Investigación en Salud (Reino Unido). Paul Glasziou también agradece al Consejo Nacional de Salud e Investigación Médica (Australia).

Prólogo por Ben Goldacre

La medicina no debería ser una cuestión de autoridad, y la pregunta más importante que se puede formular sobre cualquier afirmación es simple: “¿Cómo lo sabe?” Este libro trata sobre la respuesta a esa pregunta.

Es inmenso el cambio que se ha producido en la forma en que las personas que trabajan en el campo de la medicina se relacionan con los pacientes. En un pasado lejano, la “capacitación en técnicas de comunicación”, como la que era, consistía en aprender cómo no decirle a su paciente que estaba muriendo de cáncer. Hoy en día, les enseñamos a los estudiantes —y esta es una cita textual del material de clase— cómo “trabajar en colaboración con el paciente para obtener un resultado de salud óptimo”. Actualmente, en el estado ideal de la medicina, los pacientes participan, si lo desean, en el análisis y la elección de sus propios tratamientos.

Para que esto suceda, es fundamental que todos entiendan cómo sabemos si un tratamiento da resultado, cómo sabemos si tiene desventajas y cómo sopesamos los beneficios y los daños para determinar el riesgo. Lamentablemente, los médicos muestran deficiencias en esto, tanto como cualquier otra persona. Y lo que es aún más triste, hay todo un ejército esperando para engañarnos. Ante todo, en esta galería de bribones, podemos engañarnos a nosotros mismos. En su mayoría, las enfermedades tienen una historia natural, en la que mejoran y empeoran en ciclos, o al azar. Por esto, cualquier cosa que haga, si actúa cuando los síntomas están en su momento más álgido, podría hacer que un tratamiento parezca eficaz, porque va a mejorar de todos modos.

El efecto placebo también puede engañarnos a todos: las personas en verdad pueden mejorar, en algunos casos, simplemente por tomar una pastilla placebo sin ningún principio activo y por creer que sus tratamientos son eficaces. Como sostiene Robert M Pirsig en *Zen and the Art of Motorcycle Maintenance*: “la verdadera finalidad del método científico es asegurarse de que la naturaleza no nos lleve erróneamente a pensar que sabemos algo que en realidad no sabemos”.

Pero también están aquellos que alardean de los estudios científicos. Si hay un mensaje clave en este libro, y es una frase que tomé prestada y utilicé incansablemente, es el concepto de “prueba imparcial”. No todos los ensayos se conciben de la misma forma, dado que hay tantas maneras de que una investigación científica sea tendenciosa y brinde equivocadamente lo que alguien, en algún lugar, piensa que debe ser la respuesta “correcta”.

A veces la evidencia científica puede ser distorsionada por distracción o por los motivos más inocentes (en la medida en que el motivo importa). Médicos, pacientes, profesores, enfermeros, terapeutas ocupacionales y directores pueden casarse con la idea que un tratamiento verdadero, en el cual han invertido tanta energía persona, es de oro.

En algunos casos, la evidencia científica puede ser distorsionada por otras razones. Sería desacertado caer en teorías superficiales de conspiración en la industria farmacéutica, quien ha aportado adelantos importantísimos que salvan vidas. Pero también hay mucho dinero en juego en algunas investigaciones, y por razones que conocerá en este libro, el 90% de los ensayos son llevados a cabo por la industria. Esto puede ser un problema, cuando estudios financiados por la industria tienen una probabilidad cuatro veces mayor de obtener un resultado positivo para el medicamento del patrocinador que los ensayos que cuentan con fondos independientes. Lanzar un medicamento nuevo al mercado cuesta hasta 800 millones de dólares: la mayor parte de este monto se gasta antes de que el medicamento llegue al mercado, y si el medicamento no resulta bueno, el dinero ya está desembolsado. Cuando lo que está en juego es tan alto, a veces los ideales de una prueba imparcial pueden fallar⁽¹⁾.

Asimismo, la forma en que la evidencia científica se comunica puede estar distorsionada y llevar a conclusiones erróneas. En algunos casos, esto puede darse en la presentación de datos y cifras, al contar solo una parte de la historia, restar importancia a los defectos y seleccionar con cuidado la evidencia científica que muestra un tratamiento bajo una luz especial.

Sin embargo, en la cultura popular, puede haber procesos más interesantes que entran en juego. Tenemos un comprensible deseo de curas milagrosas, aun cuando la investigación muchas veces se trata de mejoras modestas, reducción del riesgo y decisiones subjetivas. En los medios de comunicación, con demasiada frecuencia, esto puede ser relegado en una andanada de palabras como “cura”, “milagro”, “esperanza”, “adelanto trascendental” y “víctima”⁽²⁾.

En una época en que muchos están tan deseosos de tomar las riendas de sus propias vidas y de involucrarse en las decisiones sobre su propia atención sanitaria, es triste ver tanta información distorsionada, que no hace más que quitarnos poder de decisión. En algunos casos, estas distorsiones se presentan en torno a un medicamento en particular: la presentación en los medios de comunicación del Reino Unido de Herceptin como cura milagrosa para el cáncer de mama quizás sea el ejemplo más contundente de los últimos tiempos⁽³⁾.

No obstante, a veces, al promocionar sus propios tratamientos y al refutar la evidencia científica en contra de estos, los fanáticos y sus amigos de los medios pueden provocar un daño aún mayor, ya que socavan activamente la comprensión de la población de cómo sabemos si algo es beneficioso o perjudicial.

Las pastillas de azúcar homeopáticas no darán un mejor resultado que las pastillas placebo al compararlas en la mayoría de las pruebas imparciales. Pero cuando se los enfrenta a esta evidencia científica, los homeópatas aducen que hay algo errado en la idea de realizar un ensayo, que hay una razón complicada por la que sus pastillas, de manera exclusiva entre las demás, no se pueden evaluar mediante pruebas. Los políticos, al enfrentarse a la evidencia científica que demuestra que el programa educativo para prevenir el embarazo adolescente que apoyan ha fracasado, pueden caer en el mismo tipo de defensa especial. En realidad, como este libro mostrará, cualquier aseveración sobre el efecto de una intervención puede ser objeto de una prueba imparcial y transparente⁽⁴⁾.

En ocasiones, estas distorsiones pueden ser más profundas aún y afectar la comprensión de la ciudadanía en general. En una “revisión sistemática” reciente de todas las pruebas más imparciales, se observó que no existía evidencia científica que probara que tomar vitaminas antioxidantes puede prolongar la vida (de hecho, incluso pueden acortarla). Con este tipo de resumen, tal como se explica muy bien en este libro, se siguen reglas claras, y se describe dónde buscar evidencia científica, qué evidencia se puede incluir y cómo se debe evaluar su calidad. Pero cuando las revisiones sistemáticas producen un resultado que cuestiona las aseveraciones de los fabricantes de suplementos antioxidantes, los periódicos y las revistas se llenan de críticas falsas que sostienen que se eligieron de manera selectiva los estudios individuales para la revisión sistemática; que deliberadamente y por razones de filiaciones políticas o lisa y llana corrupción, se ha hecho caso omiso de esa evidencia científica favorable; y así sucesivamente⁽⁵⁾.

Es una situación lamentable. La noción de revisión sistemática —analizar la totalidad de la evidencia científica— es tranquilamente una de las innovaciones más importantes de la medicina de los últimos 30 años. Al defender su negocio, obstaculizando el acceso de la población a estas ideas, los periodistas y las empresas farmacéuticas pueden provocarnos un gran perjuicio.

Y ahí es donde está el problema. Son muchas las razones para leer este libro. En el nivel más simple, lo ayudará a tomar sus propias decisiones sobre su propia salud de una manera mucho más informada. Si trabaja en medicina, los capítulos que siguen probablemente se destacarán con mucho de cualquier formación que haya tenido en medicina basada en la evidencia científica. En lo que respecta a la población, si más personas entienden cómo hacer comparaciones imparciales y determinar si una intervención es mejor que otra, entonces, como los autores arguyen, en lugar de temer a la investigación, el público podría luchar activamente para tener una mayor participación en la reducción de las incertidumbres que rodean a los tratamientos que les interesan.

Pero hay una razón final para leer este libro, conocer las trampas de nuestro oficio; y esa razón no tiene nada que ver con la cuestión práctica: la realidad es que este asunto es interesante, y espléndido e inteligente. Y en este libro se explica mejor que en cualquier otro lado, debido a la experiencia, el conocimiento y la empatía de sus autores.

Cómo se prueban los tratamientos aporta un enfoque humano a preguntas de la vida real. La medicina tiene que ver con el sufrimiento humano y la muerte, pero también con la debilidad humana de los investigadores y de los responsables de tomar decisiones: y esto se plasma en este libro, en las historias personales y las dudas de los investigadores, sus motivaciones, inquietudes y cambios de opinión. Es raro que se facilite el acceso del público a este costado de la ciencia, y los autores se mueven con soltura, desde los artículos científicos serios hasta los rincones más efímeros de la bibliografía médica, y encuentran perlas desprotegidas de los hilos de discusión detrás de los artículos científicos, comentarios, autobiografías y digresiones informales.

Este libro debe leerse en todas las escuelas, y en todas las salas de esperas. Hasta entonces, está en sus manos. Siga leyendo.

Ben Goldacre
Agosto de 2011

Prólogo a la primera edición

Este libro es bueno para la salud. Arroja luz sobre los misterios de cómo se toman las decisiones de vida y muerte. Muestra cómo esos criterios generalmente tienen muchas fallas y desafía a los médicos de todo el mundo a modificar sus prácticas.

Sin embargo, esto lo consigue sin provocar miedos innecesarios, y admira con entusiasmo muchos de los logros de la medicina moderna. Sus ambiciones son, en todo momento, mejorar la práctica médica, no desacreditarla.

En los años ochenta pude obtener mi primera visión reveladora del arraigado descuido en la medicina, cuando fui invitado a participar como miembro lego de un panel de consenso formado para evaluar las mejores prácticas en el tratamiento del cáncer de mama. Quedé impactado (como tal vez lo quede el lector cuando lea más sobre este tema en el Capítulo 2 [ahora capítulo 3]). Tomamos la evidencia científica de los más destacados investigadores y médicos, y descubrimos que algunos de los consultores más eminentes trabajaban basándose en corazonadas o en flagrantes prejuicios y que la probabilidad de que una mujer sobreviviera o quedara deformada por una operación dependía en gran medida de quién la trataba y de cuáles eran esos prejuicios. Un cirujano era partidario de la mutilación heroica, otro prefería una tumorectomía sencilla, un tercero optaba por la radioterapia agresiva, y así sucesivamente. Era como si la edad de la evaluación científica los había pasado por alto.

En realidad, muchas veces ese era el caso, y para muchos médicos aún lo es. Si bien las cosas han mejorado, muchos profesionales médicos talentosos, sinceros y competentes son sorprendentemente ignorantes acerca de lo que constituye la buena evidencia científica. Hacen lo que hacen porque se lo enseñaron en la facultad de medicina, o porque es lo que hacen otros médicos, o porque su experiencia les dice que funciona. Pero la experiencia personal, si bien es seductora, a menudo es terriblemente engañosa, tal como se muestra en este libro, con una claridad brutal.

Algunos médicos dicen que es ingenuo aplicar el rigor científico en el tratamiento de pacientes individuales. La medicina, sostienen, es tanto una ciencia como un arte. Pero, por más noble que suene la frase, es contradictoria. Por supuesto, el conocimiento médico es finito y en cualquier persona las complejidades son casi infinitas, por lo que siempre existe un elemento de incertidumbre. En la práctica, la buena medicina sistemática requiere una buena conjetura. Pero en el pasado, con demasiada frecuencia muchos profesionales médicos han desdibujado la distinción entre la conjetura y la evidencia científica contundente. A veces, incluso proclaman certeza donde en realidad existe una duda considerable. Evitan los datos fiables porque no saben exactamente cómo evaluarlos.

En este libro se explica la diferencia entre la experiencia personal y las formas más complejas, pero mejores, de distinguir lo eficaz de lo ineficaz y qué es seguro de lo que no lo es. Los autores, en la medida de lo posible, evitan los términos técnicos y usan expresiones sencillas como “pruebas imparciales”. Advierten que la ciencia, al igual que todo lo que atañe al ser humano, es propensa al error y al sesgo (a través de errores, vanidad o, especialmente pernicioso en medicina, las demandas del comercio); también nos recuerdan que, aún así, es el meticuloso método de la ciencia que ha creado casi todos los avances más notorios del conocimiento humano. Los médicos (y los hombres de los medios, como yo) deben dejar de desacreditar la investigación clínica “como ensayos en conejillos de India humanos”); por el contrario, existe un imperativo moral para que todos los profesionales médicos promuevan las pruebas imparciales ante sus pacientes y para que los pacientes participen.

Este es un libro importante para todos aquellos interesados en su propia salud o en la de su familia, o en la política de la salud. En general, se los ve a los pacientes como los receptores de la atención sanitaria, más que como participantes. La tarea que tenemos por delante es tanto para nosotros, los legos en cuyo nombre se practica la medicina y de cuyos bolsillos sale la remuneración de los profesionales de la salud, como para los médicos y los investigadores de este campo. Si somos consumidores pasivos de la medicina, nunca elevaremos los estándares. Si preferimos las respuestas simplistas, obtendremos una pseudociencia. Si no fomentamos la prueba rigurosa de los tratamientos, obtendremos tratamientos inútiles y, en algunos casos, peligrosos, junto con aquello que realmente funciona.

PRÓLOGO A LA PRIMERA EDICIÓN

Este libro contiene un manifiesto para mejorar las cosas, y los pacientes son el eje central. También es un libro importante para médicos, estudiantes de medicina e investigadores, quienes se beneficiarían con sus enseñanzas. En un mundo ideal, sería obligatoria la lectura para todos los periodistas y estaría disponible para todos los pacientes, porque si los médicos son incompetentes a la hora de sopesar la evidencia científica, en general nosotros, cuya propia mortalidad depende de esto, somos peores.

Le doy mi palabra: si este asunto de probar los tratamientos es nuevo para usted, luego de haber leído el libro, ya no volverá a sentir igual respecto al consejo de su médico.

Nick Ross

**Presentador de radio y televisión, y periodista
16 de noviembre de 2005**

Prefacio

La primera edición de *Cómo se prueban los tratamientos*, publicada en 2006, estuvo inspirada en una pregunta: “¿Cómo se logra que la investigación de los tratamientos médicos satisfaga de la mejor manera las necesidades de los pacientes?” Nuestra experiencia colectiva —colectiva en este caso abarca a Imogen Evans, doctora en medicina y exinvestigadora y periodista; Hazel Thornton, paciente y defensora legal independiente de la calidad en la investigación y la atención sanitaria, e Iain Chalmers, investigador de los servicios de salud— fue que a menudo la investigación no abordaba esta cuestión clave. Más aún, teníamos plena conciencia de que muchos tratamientos médicos, tanto nuevos como viejos, no estaban basados en evidencia científica sólida. Entonces nos planteamos escribir un libro para promover una evaluación pública más crítica de los efectos de los tratamientos al alentar el diálogo entre el paciente y el profesional.

Nos animó el nivel de interés que suscitó *Cómo se prueban los tratamientos*, tanto en la impresión original de British Library como cuando pusimos el texto a disposición gratuita en Internet en www.jameslindlibrary.org, y el hecho de que resultó atractivo para los lectores profesionales y no profesionales. La primera edición de *Cómo se prueban los tratamientos* se ha utilizado como material didáctico en muchos países y muchas traducciones completas se pueden descargar de forma gratuita en www.testingtreatments.org.

Desde el principio pensamos en *Cómo se prueban los tratamientos* como un trabajo en curso; casi siempre habrá incertidumbres sobre los efectos de los tratamientos, nuevos o viejos, y, por lo tanto, una necesidad continua de que todos los tratamientos se sometan a pruebas correctamente. Para ello, es fundamental consultar y volver a consultar la evidencia científica; revisar crítica y sistemáticamente la evidencia científica existente antes

de comenzar una investigación nueva; e interpretar, del mismo modo, los resultados nuevos en vista de las revisiones sistemáticas actualizadas.

Al embarcarnos en la segunda edición de *Cómo se prueban los tratamientos*, nuestro trío se transformó en cuarteto con la incorporación de Paul Glasziou, un médico general e investigador que había asumido el compromiso de aplicar en la práctica clínica diaria los datos científicos de calidad. Tenemos una editorial nueva, para la versión en inglés, Pinter & Martin, que se encargó de la reimpresión de la primera edición en 2010, y el texto nuevo se puede consultar en Internet en forma gratuita, como antes. Para la versión en español recurrimos nuevamente a la OPS.

Mientras que nuestra premisa básica sigue siendo la misma, el texto original se ha revisado exhaustivamente y se ha actualizado. Por ejemplo, ampliamos la cobertura de los beneficios y daños del cribado en un capítulo aparte (capítulo 4) llamado *Antes no necesariamente significa mejor*. Y en *Reglamentación de la evaluación de los tratamientos: ¿ayuda u obstáculo?* (capítulo 9), describimos cómo la investigación puede ser controlada en exceso en detrimento de los pacientes. En el penúltimo capítulo (capítulo 12), preguntamos: *“Entonces, ¿cómo se logra una mejor atención sanitaria?”* y mostramos cómo se pueden utilizar la evidencia científica de modo que puedan marcar una verdadera diferencia para todos nosotros. Cerramos con nuestro proyecto para un futuro mejor y un plan de acción (capítulo 13).

Esperamos que nuestro libro contribuya a una mejor comprensión de cómo los tratamientos pueden y deben probarse de manera imparcial, y cómo todos pueden participar para que esto suceda. Esta no es una “guía sobre los mejores tratamientos” en forma individual. Más bien, hace hincapié en temas que son fundamentales para lograr que la investigación tenga bases sólidas, se realice correctamente, sea capaz de distinguir entre tratamientos nocivos y útiles, y se diseñe con el objetivo de responder las preguntas que les importan a los pacientes, a la población y a los profesionales de la salud.

**Imogen Evans, Hazel Tornton,
Iain Chalmers, Paul Glasziou**
Agosto de 2011

Introducción

“No hay manera de saber cuándo están completas nuestras observaciones acerca de los sucesos complejos de la naturaleza. Como bien lo señaló Karl Popper, nuestro conocimiento es finito, pero nuestra ignorancia es infinita. En medicina, nunca podemos estar seguros de las consecuencias de nuestras intervenciones; tan solo podemos reducir el margen de incertidumbre. Esta confesión no es tan pesimista como suena: las afirmaciones que resisten un escrutinio intenso y repetido a menudo resultan muy fiables. Tales ‘verdades funcionales’ son los elementos con los que se construyen las estructuras razonablemente sólidas en las que se apoyan nuestras acciones diarias a la cabecera del paciente”.

William A. Silverman. *Where's the evidence?*
Oxford University Press, 1998, pág. 165.

La medicina moderna ha sido sumamente exitosa. Resulta difícil imaginar cómo habría sido la vida sin los antibióticos. El desarrollo de otros medicamentos eficaces ha revolucionado el tratamiento de los ataques cardíacos y la hipertensión; también ha transformado la vida de muchas personas con esquizofrenia. En la mayoría de los países, la vacunación de los niños ha hecho de la poliomielitis y la difteria un recuerdo lejano, y las articulaciones artificiales han aliviado el dolor y disminuido la discapacidad de una infinidad de personas. Las técnicas modernas de diagnóstico por imágenes, como la ecografía, la tomografía computarizada (TC) y las imágenes por resonancia magnética (IRM), han contribuido a que se diagnostique con precisión a los pacientes y a que se les administre el tratamiento correcto. El diagnóstico de muchos tipos de cáncer solía significar una sentencia de muerte, mientras que hoy en día los pacientes generalmente viven con su afección en lugar de morir a causa de ella. Además,

el VIH/sida ha dejado de ser una enfermedad que mata rápidamente para convertirse en una enfermedad crónica (prolongada).

Desde luego, muchas mejoras en la salud son consecuencia de los progresos realizados en materia social y de salud pública, como el acceso al agua potable, el saneamiento y las mejoras en la vivienda. Pero incluso para los escépticos sería difícil pasar por alto las notables repercusiones de la atención médica moderna. En el último medio siglo aproximadamente, la mejor atención sanitaria ha contribuido en gran medida al aumento en la esperanza de vida y ha mejorado la calidad de vida, especialmente para las personas con enfermedades crónicas ⁽¹⁻²⁾.

Sin embargo, los triunfos de la medicina moderna fácilmente pueden llevarnos a pasar por alto muchos de sus persistentes problemas. Incluso en la actualidad, demasiadas decisiones médicas se toman sobre la base de evidencia científica deficiente. Aún existe una cantidad excesiva de tratamientos médicos que dañan a los pacientes: algunos que tienen escaso beneficio o ningún beneficio comprobado, y otros que son útiles pero que no se utilizan lo suficiente. ¿Cómo puede suceder esto cuando, cada año, los estudios sobre los efectos de los tratamientos generan un alud de resultados? Lamentablemente, las pruebas suelen ser poco fiables y, además, muchas de las investigaciones que se llevan a cabo no abordan las preguntas que los pacientes necesitan que se respondan.

Parte del problema es que, muy rara vez, los efectos de un tratamiento son contundentemente obvios o notables. En cambio, por lo general, habrá incertidumbres acerca de la eficacia de los tratamientos nuevos o si, en efecto, son más benéficos que perjudiciales. Por esto, para identificar de manera fiable los efectos de los tratamientos, se necesitan pruebas imparciales diseñadas a conciencia, es decir, pruebas que estén pensadas para reducir los sesgos y que tengan en cuenta la intervención del azar (véase el capítulo 6).

La imposibilidad de predecir con exactitud qué sucederá cuando una persona contrae una enfermedad o recibe un tratamiento se conoce como la ley de Franklin, llamada así por el estadista estadounidense del siglo XVII Benjamin Franklin, quien acertadamente sostuvo que: “No hay nada más seguro en el mundo que la muerte y los impuestos”⁽³⁾. Sin embargo, la ley de Franklin no es un razonamiento habitual en la sociedad. En las escuelas no se pone énfasis suficiente en la inevitabilidad de la incertidumbre, como tampoco en otros conceptos fundamentales, entre ellos, la manera de obtener e interpretar evidencia científica o la manera de entender la información sobre probabilidades y riesgos. Tal como

NO ESTÉ TAN SEGURO

“A través de la búsqueda podemos conocer mejor las cosas. Pero en cuanto a la verdad certera, ningún hombre la ha conocido, ya que todo es tan solo una telaraña de suposiciones”.

Xenophanes, siglo VI AEC

“Siempre estoy seguro de aquello que es cuestión de opinión”.
Charlie (“Peanuts”) Brown, siglo XX EC

“Nuestros numerosos errores muestran que la práctica de la inferencia causal... sigue siendo un arte. Si bien para ayudarnos hemos desarrollado técnicas analíticas, convenciones y métodos estadísticos, y criterios lógicos, en última instancia las conclusiones a las que llegamos son cuestión de opinión”.
Susser M. *Causal thinking in the health sciences*. Oxford: Oxford University Press, 1983.

lo expresó un comentarista: “En la escuela, les enseñaron sobre sustancias químicas en tubos de ensayo, ecuaciones para describir el movimiento y tal vez algo sobre fotosíntesis. Pero, seguramente, no les enseñaron nada sobre muerte, riesgo, estadísticas y la ciencia que los matará o los curará⁽⁴⁾. Y si bien la práctica de la medicina basada en evidencia científica sólida ha salvado incontables vidas, nos veríamos en apuros si tuviéramos que encontrar en algún museo de ciencias una exposición que explicara los principios básicos de la investigación científica.

Pero los conceptos de incertidumbre y riesgo realmente importan. Tomemos, por ejemplo, la imposibilidad lógica de “probar un negativo”, es decir, de demostrar que algo no existe o que un tratamiento no tiene ningún efecto. No se trata meramente de un argumento filosófico; también tiene consecuencias prácticas importantes, tal como lo ilustra la experiencia con Bendectin, un medicamento que combina los principios activos doxilamina y piridoxina (vitamina B6). Bendectin (también comercializado como Debendox y Diclectin) era una prescripción de uso muy difundido para aliviar las náuseas en el primer trimestre del embarazo. Posteriormente hubo denuncias de que Bendectin causaba defectos congénitos, que pronto desembocaron en una avalancha de demandas judiciales. Presionados por todos los juicios, los fabricantes de Bendectin lo retiraron del mercado en 1983. En diversas

revisiones posteriores de todas las pruebas, no se pudo comprobar una asociación del medicamento con las anomalías congénitas, es decir, no fue posible demostrar de forma concluyente que no produjo daño, pero tampoco había pruebas de que sí lo causaba. Irónicamente, como consecuencia del retiro de Bendectin, los únicos medicamentos disponibles para tratar las náuseas matutinas en las embarazadas son aquellos cuyo potencial para causar anomalías congénitas se conoce considerablemente menos⁽⁵⁾.

Normalmente, lo máximo que la investigación puede hacer es minimizar las incertidumbres. Los tratamientos pueden ser perjudiciales así como útiles. Las investigaciones de calidad y realizadas correctamente pueden indicar la *probabilidad* de que un tratamiento para un problema de salud produzca beneficios o daños al compararlo con otro tratamiento o con ningún tratamiento. Puesto que las incertidumbres siempre están, es útil tratar de evitar la tentación de ver todo en blanco y negro. Además, razonar en función de las probabilidades otorga poder⁽⁶⁾. La gente necesita conocer la probabilidad de que ocurra un desenlace particular de una afección (como un accidente cerebrovascular en alguien con presión arterial alta), los factores que afectan la probabilidad de que ocurra un accidente cerebrovascular y la probabilidad de que un tratamiento cambie las posibilidades de que ocurra un accidente cerebrovascular. Si cuentan con suficiente información fiable, los pacientes y los profesionales de la salud podrán trabajar juntos para evaluar el balance entre los beneficios y los daños de los tratamientos. De esta manera, podrán elegir la opción que probablemente sea la más adecuada a las circunstancias particulares y las preferencias del paciente⁽⁷⁾.

Nuestro objetivo en *Cómo se prueban los tratamientos* es mejorar la comunicación y fomentar, no socavar la confianza que los pacientes depositan en los profesionales de la salud. Pero esto solo se logrará cuando los pacientes puedan ayudarse a sí mismos y ayudar a los profesionales de la salud a evaluar críticamente las opciones de tratamiento.

En el capítulo 1, se describe brevemente por qué son necesarias las pruebas imparciales de los tratamientos y cómo algunos tratamientos nuevos han tenido efectos perjudiciales inesperados. En el capítulo 2, se describe cómo los efectos esperados de otros tratamientos no llegaron a materializarse y se destaca el hecho de que muchos tratamientos de uso frecuente no se han evaluado adecuadamente. En el capítulo 3, se ejemplifica por qué un tratamiento más intensivo no necesariamente es mejor. En el capítulo 4,

INTRODUCCIÓN

se explica por qué someter a cribado (detección sistemática) a personas sanas en busca de indicios tempranos de enfermedad puede ser tanto perjudicial como beneficioso. En el capítulo 5, se destacan algunas de las muchas incertidumbres que prevalecen en casi todos los aspectos de la atención sanitaria y se explica cómo abordarlas.

En los capítulos 6, 7 y 8, se presentan algunos “detalles técnicos” de una manera no técnica. En el capítulo 6, se describen las bases para la realización de pruebas imparciales de los tratamientos, y se pone especial énfasis en la importancia de comparar aspectos semejantes. En el capítulo 7, se plantean las razones por las cuales es indispensable tener en cuenta la intervención del azar. En el capítulo 8, se explica por qué es tan importante evaluar sistemáticamente toda la evidencia científica pertinente y fiable.

En el capítulo 9, se describe por qué los sistemas que reglamentan las investigaciones sobre los efectos de los tratamientos, a través de los comités de ética de la investigación y otros órganos, pueden obstaculizar la posibilidad de realizar estudios adecuados y explica por qué es posible que la reglamentación no logre promover los intereses de los pacientes. En el capítulo 10, se contrastan las diferencias fundamentales entre la investigación buena, la mala y la innecesaria con relación a los efectos de los tratamientos; se explica cómo la investigación muchas veces es distorsionada por las prioridades comerciales y académicas y no aborda cuestiones que podrían tener una verdadera repercusión en el bienestar de los pacientes.

En el capítulo 11, se detalla qué pueden hacer los pacientes y la población en general para que los tratamientos se sometan a mejores pruebas. En el capítulo 12, se analizan las formas en que las pruebas contundentes obtenidas de investigaciones relativas a los tratamientos pueden producir mejoras en la atención sanitaria que se les brinda a los pacientes. Y, en el capítulo 13, se presenta un proyecto para un futuro mejor y se concluye con un plan de acción.

Cada capítulo contiene referencias a una selección de materiales clave de consulta y, al final del libro, se incluye una sección aparte de Recursos adicionales (vea pág. 183). Para quienes deseen explorar los temas con mayor profundidad, un buen punto de partida es la James Lind Library (Biblioteca James Lind), que puede consultarse en www.jameslindlibrary.org. La versión electrónica gratuita de la segunda edición de *Cómo se prueban los tratamientos* se encuentra en un sitio web nuevo: Testing Treatments Interactive (www.testingtreatments.org),

en el que las traducciones y otros materiales se añadirán en los próximos años.

Nosotros, los autores, estamos comprometidos con los principios de acceso equitativo a la atención sanitaria eficaz que responda a las necesidades de las personas. A su vez, esta responsabilidad social depende de la información fiable y accesible obtenida de investigaciones sólidas acerca de los efectos de las pruebas y los tratamientos. Puesto que en ninguna parte abundan los recursos destinados a la atención sanitaria, los tratamientos deben estar basados en pruebas contundentes y se los debe usar de manera eficiente y justa, si es que toda la población ha de tener una posibilidad de beneficiarse con los adelantos de la medicina. Es irresponsable malgastar recursos valiosos en tratamientos que ofrecen escaso beneficio, o desperdiciar, sin una buena razón, las oportunidades para evaluar tratamientos sobre los cuales se conoce poco. Las pruebas imparciales de los tratamientos son, por lo tanto, esencialmente importantes para la igualdad de acceso a las opciones terapéuticas.

Esperamos que, al terminar de leer *Cómo se prueban los tratamientos*, usted, el lector, comparta en cierta medida nuestro profundo interés por el tema y, en consecuencia, formule preguntas incómodas acerca de los tratamientos, reconozca las áreas donde faltan conocimientos médicos y participe en las investigaciones a fin de obtener respuestas para el beneficio suyo y de todos los demás.

1. Es nuevo, ¿pero es mejor?

¿POR QUÉ SON NECESARIAS LAS PRUEBAS IMPARCIALES DE LOS TRATAMIENTOS?

Sin una evaluación justa e imparcial, es decir, no sesgada, es posible que se prescriban tratamientos que son inútiles o incluso perjudiciales porque se piensa que son útiles o, por el contrario, que se desechen tratamientos útiles porque se cree que son inútiles. Las pruebas imparciales deben aplicarse a todos los tratamientos, sin tener en cuenta el origen ni su clasificación como convencionales, complementarios o alternativos. Las teorías no verificadas sobre los efectos de los tratamientos, por convincentes que parezcan, simplemente no bastan. Algunas teorías han predicho que ciertos tratamientos funcionarían, pero las pruebas imparciales revelaron lo contrario; otras teorías predijeron con seguridad que un tratamiento no serviría cuando, de hecho, las pruebas indicaron que sí.

Aunque hay una tendencia natural a pensar que “nuevo” significa “mejor” —como sucede en la publicidad de detergentes para lavadoras— cuando se llevan a cabo pruebas imparciales para evaluar nuevos tratamientos, es tan probable que se demuestre que son peores como que se demuestre que son mejores que los existentes. Hay una tendencia igualmente natural a pensar que, debido a que algo ha existido durante mucho tiempo, debería de ser inocuo y eficaz. Pero la atención sanitaria está plagada de tratamientos que se basan en el hábito o en creencias muy arraigadas, en lugar de estar basados en datos científicos: tratamientos que en muchos casos no hacen ningún bien y que a veces ocasionan un daño considerable.

No hay nada nuevo con respecto a la necesidad de disponer de pruebas imparciales: en el siglo XVIII, James Lind usó una prueba imparcial para comparar seis de los remedios que se usaban entonces para tratar el escorbuto, una enfermedad que acababa

LAS ANÉCDOTAS SON SIMPLEMENTE ANÉCDOTAS

“Nuestros cerebros parecen estar diseñados para las anécdotas y aprendemos más fácilmente a través de historias convincentes, pero me aterra pensar que tantas personas, incluidos muchos de mis amigos, no se den cuenta de los riesgos de este enfoque. La ciencia sabe que las anécdotas y las experiencias personales pueden inducir a errores fatales. Exige resultados que sean evaluables y repetibles. Por otra parte, la medicina solamente puede confiar en la ciencia hasta cierto punto. La variabilidad humana es demasiada como para estar muy seguros de algo en lo que se refiere a pacientes individuales, por lo que efectivamente, con frecuencia, son muchas las posibilidades de dejarse llevar por una sospecha. Seamos claros en cuanto a los límites, porque si nos apartamos de ellos rápidamente se traicionará la esencia de la ciencia: se toman los caminos más fáciles, y se entremezclan los hechos y las opiniones, hasta que se torna difícil distinguir el uno del otro”.

Ross N. Foreword. En: Ernst E, ed. *Healing, hype, or harm? A critical analysis of complementary or alternative medicine*. Exeter: Societas, 2008:vi-vii.

con un gran número de marineros durante los viajes largos. Demostró así que las naranjas y los limones, que ahora se sabe que contienen vitamina C, eran una cura muy eficaz.

En 1747, cuando prestaba servicio como cirujano de a bordo en el buque de guerra HMS Salisbury, James Lind reunió a 12 de sus pacientes con escorbuto y que estaban en estadios similares de la enfermedad, los alojó en la misma parte del barco y se aseguró de que todos recibieran la misma alimentación. Esto fue fundamental; estaba creando condiciones similares para todos (véanse el capítulo 6 y el recuadro [Harrison] en el capítulo 3). Enseguida, Lind les asignó a los marinos, de dos en dos, uno de los seis tratamientos para el escorbuto que estaban en boga: sidra, ácido sulfúrico, vinagre, agua de mar, nuez moscada o dos naranjas y un limón. Las frutas fueron las ganadoras, sin lugar a dudas. Más adelante, el Almirantazgo ordenó que se abastecieran todos los buques con jugo de limón con lo cual, a finales del siglo XVIII, la temible enfermedad había desaparecido de la Armada Real.

Entre los tratamientos que Lind comparó, el Real Colegio de Médicos recomendaba el ácido sulfúrico, mientras que el Almirantazgo se inclinaba por el vinagre. La prueba imparcial de

1. ES NUEVO, ¿PERO ES MEJOR?

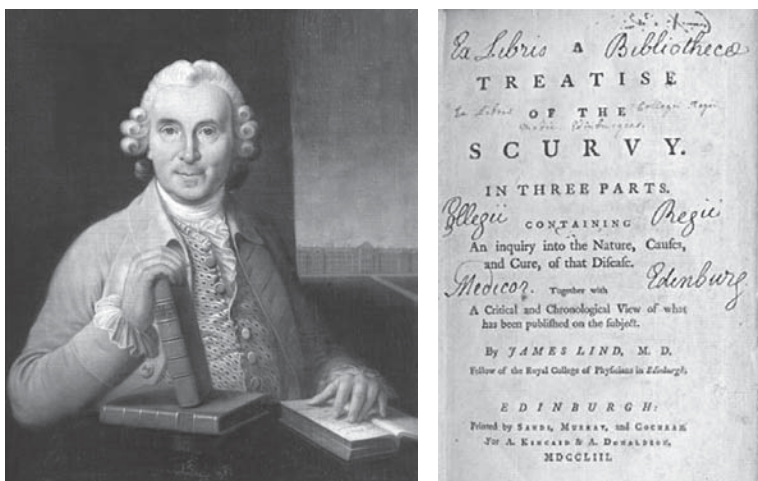


Figura 1: James Lind (1716-1794), cirujano naval escocés, retratado con los libros que escribió, y la página que contiene el título del libro más famoso en el que registró un ensayo comparativo de 1747 en el que se demostró que las naranjas y los limones eran el tratamiento más eficaz contra el escorbuto, en comparación con otros cinco tratamientos utilizados en ese entonces (véase www.jameslindlibrary.org).

Lind demostró que ambas autoridades estaban equivocadas. Es sorprendente la frecuencia con la que las autoridades influyentes se equivocan. El hecho de confiar demasiado en opiniones, costumbres o precedentes en lugar de apoyarse en los resultados de pruebas imparciales sigue causando graves problemas en la atención sanitaria (véase abajo y el capítulo 2).

Hoy en día, con frecuencia las incertidumbres acerca de los efectos de los tratamientos se ponen de relieve cuando los médicos y otros profesionales de la salud discrepan respecto del mejor método para tratar una enfermedad (véase el capítulo 5). Los pacientes y la población en general, así como los médicos, tienen un importante papel para desempeñar en el abordaje de estas incertidumbres. Es del máximo interés, tanto para los pacientes como para los profesionales de la salud, que la investigación sobre los tratamientos sea rigurosa. Así como los profesionales de la salud deben cerciorarse de que sus recomendaciones terapéuticas están basadas en datos científicos sólidos, los pacientes tienen la obligación de exigir que así sea. Solo mediante esta asociación indispensable podrá el público tener confianza en todo lo que la medicina moderna ofrece (véanse los capítulos 11, 12 y 13).

EFFECTOS NEGATIVOS INESPERADOS

Talidomida

Talidomida es un ejemplo particularmente escalofriante de un nuevo tratamiento que hizo más daño que beneficio⁽¹⁾. Este somnífero se introdujo a finales de los años cincuenta como una opción aparentemente más segura que los barbitúricos que se prescribían comúnmente en esa época; a diferencia de estos, las sobredosis de talidomida no provocaban coma. La talidomida se recomendó sobre todo a las embarazadas, a quienes también se administraba para las náuseas matutinas.

A principio de los años sesenta, los obstetras empezaron a observar un aumento muy marcado en los casos de recién nacidos con graves malformaciones en brazos y piernas. Esta alteración, antes muy rara, producía un acortamiento tal de las manos y los pies que estos parecían brotar directamente del tronco. Algunos médicos de Alemania y Australia relacionaron estas malformaciones en recién nacidos con el hecho de que las madres habían tomado talidomida al principio del embarazo⁽²⁾.

A finales de 1961, el fabricante retiró la talidomida del mercado. Muchos años después, tras una serie de campañas públicas y demandas judiciales, las víctimas empezaron a recibir

UNA TRÁGICA EPIDEMIA DE CEGUERA EN LOS BEBÉS

“En el período inmediato posterior a la Segunda Guerra Mundial, se introdujeron muchos tratamientos nuevos para mejorar el pronóstico de los bebés prematuros. En los años siguientes, se reconoció con pesar que varios de los cambios en la atención habían producido efectos perjudiciales completamente inesperados. La más notable de estas experiencias clínicas trágicas fue una ‘epidemia’ de ceguera, la fibroplasia retrolenticular, entre los años 1942 y 1954. Se descubrió que este trastorno se asociaba a la manera en que se había venido administrando oxígeno suplementario en la atención de los recién nacidos con un desarrollo incompleto. Los esfuerzos para detener esta epidemia, que se prolongó doce años, ofrecieron una triste demostración de la necesidad de realizar evaluaciones planificadas de todas las innovaciones médicas antes de que se acepten para el uso general”.

Silverman WA. Human experimentation: *a guided step into the unknown*. Oxford: Oxford University Press, 1985:vii-viii.

indemnizaciones. El número de víctimas con estas terribles anomalías fue inmenso: en los casi 46 países donde se prescribió la talidomida (en algunos de los cuales hasta se vendía sin receta médica), hubo miles de bebés afectados. La tragedia de la talidomida conmocionó por igual a los médicos, la industria farmacéutica y los pacientes, y dio pie a una transformación radical del proceso de desarrollo y aprobación de medicamentos en todo el mundo⁽³⁾.

Vioxx

Aunque las normas que regulan la investigación de los efectos de los medicamentos se endurecieron considerablemente, y se introdujeron las mejores prácticas para investigar, ni tan siquiera su estricto cumplimiento es garantía absoluta de la inocuidad de los mismos. Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) son un buen ejemplo de por qué es necesaria la farmacovigilancia. Los AINE generalmente se usan para aliviar el dolor y reducir la inflamación en diversos padecimientos (por ejemplo, la artritis) y también para bajar la temperatura en los pacientes con fiebre. Entre los AINE “tradicionales” se incluyen muchos fármacos de venta libre, como la aspirina y el ibuprofeno. Tienen efectos colaterales conocidos, entre ellos, irritación gastrointestinal, lo que deriva en dispepsia (“indigestión”), a veces hemorragias y hasta úlceras gástricas (en el estómago). Por consiguiente, había una buena razón para que las compañías farmacéuticas analizaran si podían desarrollar antiinflamatorios no esteroideos que no causaran estas complicaciones.

El rofecoxib (más conocido por su nombre comercial, Vioxx, pero también comercializado como Ceoxx y Ceeoxx) se introdujo en 1999 como una alternativa supuestamente más segura que los compuestos tradicionales. En poco tiempo se convirtió en una prescripción común. Un poco más de cinco años después, el fabricante de Vioxx lo retiró del mercado debido al aumento en el riesgo de complicaciones cardiovasculares, como ataques cardíacos y accidentes cerebrovasculares. Entonces, ¿qué sucedió?

La Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de los Estados Unidos aprobó el Vioxx en 1999 para el “alivio de los signos y síntomas de la artrosis, el tratamiento del dolor agudo en los adultos y el tratamiento de los síntomas menstruales [es decir, de los dolores menstruales]”. Posteriormente, la FDA autorizó el uso de Vioxx para tratar los signos y síntomas de la artritis reumatoide en adultos y niños. Durante el desarrollo de Vioxx, los científicos de la empresa farmacéutica se dieron cuenta de los efectos potencialmente nocivos en los mecanismos de coagulación de la sangre, los cuales podrían aumentar el riesgo de formación

de coágulos. No obstante, los estudios, generalmente de pequeña magnitud, que se presentaron a la FDA para la aprobación del fármaco, se concentraron en la evidencia científica del efecto antiinflamatorio del Vioxx y no estaban diseñados para analizar las posibles complicaciones⁽⁴⁾.

Antes de la aprobación de la FDA, la empresa ya había iniciado un gran estudio diseñado principalmente para comparar los efectos colaterales intestinales con aquellos producidos por otro AINE, el naproxeno, en pacientes con artritis reumatoide. Una vez más, el estudio no estaba diseñado específicamente para detectar complicaciones cardiovasculares. Además, con posterioridad surgieron dudas respecto de los conflictos de intereses entre los miembros del comité de vigilancia de datos y seguridad del estudio (los comités responsables de la vigilancia de los resultados acumulados de los estudios para determinar si hay alguna razón para detener la investigación).

Sin embargo, resultados demostraron que el Vioxx causaba menos episodios de úlceras gástricas y hemorragias gastrointestinales que el naproxeno, aunque revelaron un número mayor de ataques cardíacos en el grupo que recibió Vioxx. Aun así, el informe del estudio, publicado en una importante revista médica, recibió muchas críticas. Entre los defectos del estudio, vale destacar que los resultados se analizaron y se presentaron de tal forma que se minimizara la gravedad de los riesgos cardiovasculares. El director de la revista alegó posteriormente que los investigadores habían ocultado datos críticos sobre estos efectos colaterales. Sin embargo, los resultados que se presentaron a la FDA en 2000, y que el Comité Asesor sobre Artritis (Arthritis Advisory Committee) analizó en 2001, avaló la decisión de la FDA de modificar la información sobre la seguridad del Vioxx en la etiqueta, para advertir sobre un mayor riesgo de ataques cardíacos y de accidentes cardiovasculares.

La compañía farmacéutica siguió estudiando otros usos del Vioxx y en 2000 comenzó un estudio para determinar si el fármaco prevenía la formación de pólipos (pequeños tumores benignos que, con el tiempo, pueden malignizarse) colorrectales (en el intestino grueso). En 2004, el fabricante retiró Vioxx del mercado como consecuencia de este estudio, que se detuvo de forma prematura cuando los resultados provisionales demostraron que el fármaco se asociaba con un aumento en el riesgo de complicaciones cardiovasculares. En el informe publicado, los autores del estudio, que eran empleados del fabricante o consultores externos remunerados por la empresa, afirmaron que las complicaciones cardiovasculares solo aparecieron después de 18 meses de uso del Vioxx. Esta aseveración se fundaba en un análisis lleno de errores, y luego fue corregida formalmente por la revista que había publicado el informe⁽⁴⁾.

1. ES NUEVO, ¿PERO ES MEJOR?

Frente a las numerosas demandas legales subsiguientes por parte de los pacientes, el fabricante sigue alegando que actuó responsablemente en todo momento, desde los estudios previos a la aprobación hasta la vigilancia de la seguridad posterior a la comercialización de Vioxx. También reafirmó que considera que la evidencia científica demostrará que la responsabilidad no fue del Vioxx, sino de los factores preexistentes de riesgo cardiovascular⁽⁵⁾.

Cincuenta años después de la talidomida, el escándalo Vioxx indica que todavía hay mucho que hacer para garantizar que los tratamientos se prueben de manera imparcial, que el proceso sea transparente y la evidencia científica contundente. Tal como lo expresa un grupo de comentaristas: “Nuestro sistema depende de ubicar en primer lugar los intereses de los pacientes. Las colaboraciones entre investigadores, médicos en ejercicio, la industria y revistas médicas son fundamentales para desarrollar el conocimiento y mejorar la atención de los pacientes. En esta alianza la confianza es un elemento necesario, pero la evidencia científica reciente obligó a establecer sistemas adecuados que protejan los intereses de los pacientes. La única forma de extraer algo positivo de este desafortunado caso es a través del compromiso renovado de todas las partes interesadas y de la institución de estos sistemas”⁽⁴⁾.

Avandia

En 2010, otro fármaco, la rosiglitazona, más conocido por su nombre comercial, Avandia, apareció en los titulares debido a los efectos colaterales indeseables que afectaban el aparato cardiovascular. Diez años antes, las autoridades de registro sanitario de Europa y los Estados Unidos habían autorizado la comercialización de Avandia como un nuevo método de tratamiento de la diabetes tipo 2. Este tipo de diabetes ocurre cuando el cuerpo produce insuficiente insulina o cuando las células del cuerpo no responden a la insulina. Es mucho más frecuente que la diabetes tipo 1, en la que el cuerpo produce insuficiente insulina. La diabetes tipo 2, que comúnmente se asocia con la obesidad, en general puede ser tratada de manera satisfactoria mediante una alimentación adecuada, la actividad física y la toma de medicamentos orales en vez de la inyección de insulina. Entre las complicaciones a largo plazo de la diabetes tipo 2, se encuentran un aumento en el riesgo de sufrir ataques cardíacos o accidentes cerebrovasculares; el objetivo principal de los tratamientos es reducir el riesgo de estas complicaciones.

Avandia se promocionó como un medicamento con una novedosa acción que mejoraba cómo usa el cuerpo la insulina; también se afirmaba que era más eficaz que los fármacos más

tradicionales para controlar los niveles de azúcar en la sangre. La atención estaba puesta en la concentración de azúcar en sangre, no en las graves complicaciones que causan sufrimiento a los pacientes y que a la larga los mata.

Cuando se autorizó la comercialización de Avandia, la evidencia científica sobre su eficacia era limitada y no había pruebas sobre su efecto en cuanto al riesgo de los pacientes de sufrir ataques cardíacos y accidentes cerebrovasculares. Las autoridades de registro sanitario le pidieron al fabricante que realizara estudios adicionales pero, mientras tanto, Avandia se convirtió en un medicamento recetado de manera masiva y entusiasta en todo el mundo. Las notificaciones de efectos cardiovasculares adversos comenzaron a aparecer y a acumularse a un ritmo constante; para el año 2004, en la Organización Mundial de la Salud estaban lo suficientemente preocupados como para pedirle al fabricante que volviera a revisar la evidencia científica de estas complicaciones. Lo hizo y confirmó un aumento en el riesgo⁽⁶⁾.

Transcurrieron seis años más hasta que las autoridades de registro sanitario estudiaron detenidamente la evidencia científica y actuaron en consecuencia. En setiembre de 2010 la FDA anunció que restringiría el uso de Avandia estrictamente a aquellos pacientes que no pudieran controlar su diabetes tipo 2 con otros fármacos; ese mismo mes la Agencia Europea de Medicamentos recomendó que, en el transcurso de los dos meses siguientes, se suspendiera el uso de Avandia. Ambas autoridades adoptaron esta decisión tras comprobar el aumento en el riesgo de ataques cardíacos y accidentes cerebrovasculares asociado al uso de este fármaco. Mientras tanto, investigadores independientes descubrieron una letanía de oportunidades para la acción que se desaprovecharon y, como lo expresa un grupo de profesionales de la salud, revelaron una necesidad fundamental de que las autoridades de registro sanitario y los médicos “exigieran mejores pruebas antes de embarcarnos en la medicación masiva de una gran cantidad de pacientes que recurrían a nosotros en busca de asesoramiento y tratamiento”⁽⁷⁾.

Válvulas cardíacas mecánicas

Los medicamentos no son los únicos tratamientos que pueden tener efectos negativos imprevistos: los tratamientos no farmacológicos también pueden implicar riesgos graves. En la actualidad, las válvulas cardíacas mecánicas son el tratamiento convencional para los pacientes con valvulopatía cardíaca grave, y con el paso de los años se han incorporado muchas mejoras en el diseño. Sin embargo, la experiencia con un tipo determinado de válvula cardíaca mecánica demostró cómo un intento de mejorar

el diseño tuvo consecuencias catastróficas. A comienzos de los años setenta, se introdujo un dispositivo conocido como la válvula cardíaca de Björk-Shiley, pero en los primeros modelos se observaron complicaciones asociadas con trombosis (formación de coágulos) que perjudicaban su funcionamiento. Para solucionar esta deficiencia, a finales de esa década se modificó el diseño para reducir la posibilidad de formación de coágulos.

El nuevo dispositivo consistía en un disco limitado por dos topes (soportes) metálicos, modelo del cual se implantaron miles y miles en el mundo. Lamentablemente, la estructura de las válvulas presentaba defectos serios: uno de los topes era propenso a partirse, defecto conocido como fractura del tope, lo que causó un defecto catastrófico, y muchas veces letal, en el funcionamiento valvular.

La fractura del tope se había identificado como un problema durante las pruebas del dispositivo previas a la comercialización, pero la causa se atribuyó a la soldadura defectuosa y no se investigó a fondo. Sin embargo, FDA aceptó esta explicación, conjuntamente con la afirmación del fabricante de que el menor riesgo de trombosis valvular compensaba con creces cualquier riesgo de fractura del tope. Cuando el desastroso fracaso de las válvulas se volvió demasiado evidente, la FDA finalmente actuó y obligó a retirar la válvula del mercado en 1986, pero para ese entonces cientos de pacientes ya habían fallecido innecesariamente. Aunque ahora los sistemas de reglamentación de los productos han mejorado e incluyen un mejor seguimiento de los pacientes después de la comercialización, así como registros exhaustivos de pacientes, aún existe la necesidad apremiante de una mayor transparencia para la introducción de nuevos dispositivos⁽⁸⁾.

DEMASIADO BUENO PARA SER REAL

Herceptin

Las empresas comerciales no son las únicas en pregonar las ventajas de los nuevos tratamientos mientras minimizan las desventajas. El despliegue publicitario profesional y la entusiasta cobertura mediática también pueden promocionar los beneficios mientras pasan por alto los posibles lados negativos. Estos inconvenientes pueden incluir tanto efectos colaterales perjudiciales como dificultades diagnósticas, tal como lo demuestran las pruebas científicas relativas al fármaco trastuzumab (más conocido por su nombre comercial Herceptin), que se utiliza para el tratamiento del cáncer de mama (véase también el capítulo 3).

A comienzos del 2006, las fuertes presiones de asociaciones de pacientes y profesionales, alimentadas por la industria

farmacéutica y los medios de comunicación, llevaron al Servicio Nacional de Salud del Reino Unido a administrar Herceptin a pacientes con cáncer de mama en estadio inicial. Triunfó el “poder de la insistencia de los pacientes”; Herceptin se presentó como el medicamento milagroso (véase el capítulo 11).

Pero en ese momento el uso de Herceptin solo se había autorizado para el tratamiento del cáncer de mama metastásico (diseminado) y no se lo había evaluado suficientemente para el cáncer de mama en estadio inicial. En realidad, los fabricantes habían comenzado a tramitar la autorización para que el fármaco se pudiera usar en el tratamiento de los estadios iniciales de la enfermedad en un subgrupo muy pequeño de mujeres, aquellas con análisis positivos para una proteína conocida como HER2. Y solamente una de cada cinco mujeres tiene este perfil genético. La prensa, entusiasta pero falta de sentido crítico, casi nunca comunicaba las dificultades y los costos de determinar con precisión si una paciente era HER2 positiva y la posibilidad de que recibiera un diagnóstico incorrecto y, por consiguiente, un tratamiento inadecuado debido a un resultado “falso positivo”. Tampoco se hacía hincapié en que al menos cuatro de cada cinco pacientes con cáncer de mama no son HER2 positivas ⁽⁹⁻¹²⁾.

No fue hasta meses después, ese año, que el Instituto Nacional para la Salud y la Excelencia Clínica (NICE), organización que se encarga de analizar imparcialmente la información científica y emitir recomendaciones, pudo establecer Herceptin como una opción de tratamiento para las mujeres con cáncer de mama en estadio inicial HER2 positivo. Incluso en ese momento, hubo una advertencia importante. Debido a la acumulación de datos que indicaban que Herceptin podía tener efectos adversos en la función cardíaca, NICE recomendó a los médicos evaluar la función cardíaca antes de prescribir el fármaco y no ofrecérselo a mujeres con diferentes problemas cardíacos, desde una angina de pecho hasta ritmos cardíacos anormales. NICE consideró que era necesario actuar con prudencia, debido a los datos a corto plazo sobre los efectos colaterales, algunos de ellos graves. Los resultados a largo plazo, tanto beneficiosos como perjudiciales, tardan en aparecer ⁽¹³⁾.

En otros países también hubo presiones similares en cuanto al uso de Herceptin. Por ejemplo, en Nueva Zelanda, los grupos de defensa de pacientes, la prensa y los medios, las compañías farmacéuticas, y los políticos exigieron que se prescribiera Herceptin a las pacientes con cáncer de mama. La Agencia de Gestión Farmacéutica (conocida por la sigla PHARMAC) de Nueva Zelanda, que funciona como lo hace el NICE en el Reino Unido, revisó de manera similar los datos científicos sobre el uso de Herceptin en el cáncer de mama en estadio inicial. En junio de 2007, teniendo en cuenta

QUE LA VORÁGINE NO NOS SUCCIONE

En 2006, una paciente del Reino Unido, quien por casualidad tenía formación en medicina, se vio arrastrada por la marea de Herceptin. El año anterior le habían diagnosticado un cáncer de mama HER2 positivo.

“Antes de recibir el diagnóstico, poco sabía acerca del tratamiento moderno del cáncer de mama y, al igual que muchas pacientes, consulté en Internet. El sitio web de la organización Breast Cancer Care llevaba a cabo una campaña para que todas las mujeres HER2 positivas tuvieran acceso a Herceptin, y me inscribí ya que simplemente no podía comprender, según la información disponible en el sitio web y en los medios, cómo se les podía negar un medicamento tan eficaz a mujeres que, si presentaban una recidiva, lo recibirían de todos modos... Comencé a sentir que si no recibía este fármaco tendría muy pocas posibilidades de sobrevivir a mi cáncer! Periodistas del periódico ‘The Sun’ también se pusieron en contacto conmigo, ya que apoyaban la campaña Herceptin y les interesaba mi caso, como médica y como ‘víctima del cáncer’.

Al terminar la quimioterapia, analicé el tratamiento con Herceptin con mi oncólogo. Expresó su preocupación sobre los efectos cardíacos a largo plazo que habían surgido en estudios pero que habían recibido escasa atención en el sitio web y en los medios, especialmente si se consideraba que el fármaco se estaba administrando a mujeres que, por lo demás, eran sanas. Además, el análisis más cuidadoso del ‘beneficio del 50%’, que había sido muy citado y que había quedado grabado en mi mente, en realidad, a mi entender, se traducía en un beneficio del 4% al 5%, ique es igual al riesgo cardíaco! Por lo tanto, opté por no recibir el fármaco y no me arrepentiré aunque mi tumor reaparezca.

Esta historia ilustra cómo (incluso) una mujer con formación médica y normalmente racional es vulnerable cuando le diagnostican una enfermedad potencialmente mortal. [...] gran parte de la información en torno al uso de Herceptin en el cáncer de mama en estadio inicial fue una campaña de promoción generada artificialmente con bombos y platillos por los medios y la industria, y alimentada por casos individuales como el mío”.

Cooper J. Herceptin (rapid response). *BMJ*. Publicado el 29 de noviembre de 2006 en www.bmj.com.

esta revisión, PHARMAC decidió que era adecuado que las pacientes con cáncer de mama en estadio inicial recibieran nueve semanas de Herceptin, administrado de manera simultánea a otros fármacos oncológicos, en lugar de administrar uno después del otro. Este ciclo de nueve semanas fue uno de los tres tratamientos que se estaban probando en el mundo. PHARMAC también decidió aportar fondos al estudio internacional diseñado para determinar la duración ideal del tratamiento con Herceptin. No obstante, en noviembre de 2008, el gobierno recién electo hizo caso omiso de la decisión de PHARMAC basada en datos científicos y anunció que financiaría un ciclo de 12 meses del fármaco⁽¹⁴⁾.

Son muchas las incertidumbres no resueltas sobre Herceptin; por ejemplo, cuándo prescribir el fármaco, durante cuánto tiempo, si a largo plazo los daños superan a los beneficios en algunas mujeres, y si el fármaco retrasa o previene la reaparición del cáncer. Otra preocupación que surgió es que Herceptin, si se administra en combinación con otros fármacos para el cáncer de mama, como las antraciclinas y la ciclofosfamida, puede aumentar el riesgo de sufrir efectos cardíacos adversos de aproximadamente 4 pacientes de cada 100 a 27 pacientes de cada 100⁽¹⁵⁾.

PUNTOS CLAVE

- Es necesario probar los nuevos tratamientos, porque las probabilidades de que sean peores son iguales a las de que sean mejores que los tratamientos existentes.
- Los estudios sesgados o tendenciosos (parciales) pueden ocasionar el sufrimiento y la muerte de los pacientes.
- El hecho de que un tratamiento haya sido autorizado no garantiza que sea seguro.
- Los efectos colaterales de los tratamientos a menudo aparecen después de un tiempo.
- Frecuentemente se exageran los efectos beneficiosos de los tratamientos mientras que se les resta importancia a los efectos perjudiciales.

2. Efectos esperados que no se materializan

Algunos tratamientos se utilizan durante mucho tiempo antes de que se demuestre que son más perjudiciales que benéficos. Es posible que los efectos esperados no se materialicen; en este capítulo, se explica cómo es que esto sucede.

CONSEJO SOBRE LA POSICIÓN PARA DORMIR DE LOS BEBÉS

No piensen los lectores que solo los medicamentos pueden hacer daño; los consejos también pueden ser letales. Muchas personas han oído hablar del doctor Benjamin Spock, un especialista estadounidense en cuidado infantil. Su libro, traducido al español bajo el título de *Tu hijo*, tuvo un gran éxito de ventas y llegó a ser como una biblia tanto para los profesionales como para los padres, especialmente en los Estados Unidos y el Reino Unido, durante varias décadas. Sin embargo, con uno de sus consejos bien intencionados, el doctor Spock cometió un grave error. Con una lógica que parecía irrefutable, e indudablemente un cierto grado de autoridad, en la edición de su libro de 1956 y en las sucesivas sostenía: “Hay dos desventajas de que un bebé duerma boca arriba. Si vomita, es más probable que se ahogue con el vómito. Además, tenderá a mantener la cabeza vuelta hacia un solo lado [...] esto puede aplanar ese lado de la cabeza [...]. Creo que es preferible acostumar al bebé a dormir boca abajo desde el principio”.

Poner a los bebés a dormir boca abajo (en decúbito prono) se convirtió en una práctica generalizada en los hospitales, que fue seguida obedientemente en casa por millones de padres. No obstante, ahora sabemos que esa práctica, que nunca se evaluó de

CÓMO SE PRUEBAN LOS TRATAMIENTOS

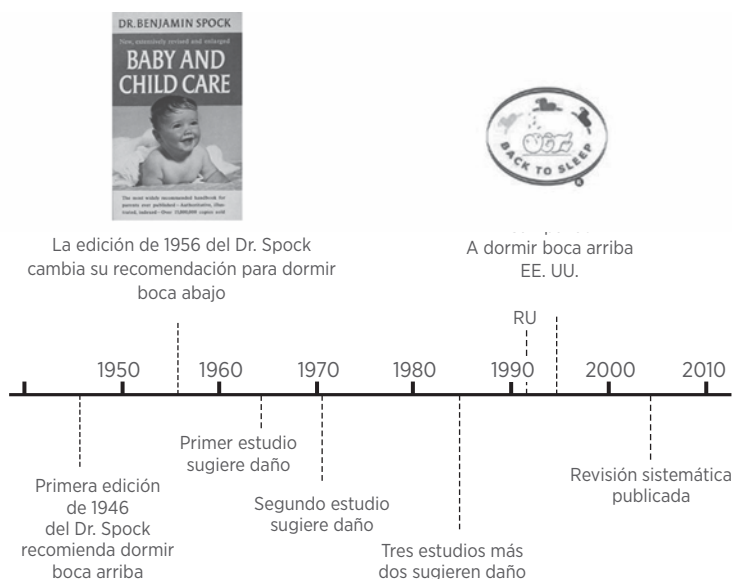


Figura 2: Cómo cambió con el tiempo el consejo sobre la posición para dormir de los bebés.

manera rigurosa, ocasionó decenas de miles de casos de muerte súbita del lactante (también llamada “muerte en la cuna”) que se podrían haber evitado⁽¹⁾. Aunque no todas las muertes súbitas del lactante pueden atribuirse a este consejo desafortunado, hubo una drástica reducción en estas defunciones cuando se abandonó tal práctica y se difundió el consejo de poner a dormir a los bebés boca arriba. Cuando en los años ochenta surgieron pruebas científicas claras de los efectos perjudiciales que tenía para los bebés el dormir boca abajo, tanto los médicos como los medios masivos de comunicación advirtieron sobre los riesgos, y el número de muertes súbitas del lactante empezó a descender extraordinariamente. El mensaje fue reforzado más adelante por campañas que exhortaban “a dormir boca arriba”, para eliminar, de una vez por todas, la influencia negativa de aquel lamentable consejo del doctor Spock.

MEDICAMENTOS PARA CORREGIR LOS TRASTORNOS DEL RITMO CARDÍACO EN LOS PACIENTES QUE HABÍAN SUFRIDO ATAQUES CARDÍACOS

La recomendación del doctor Spock puede haber parecido lógica, pero se basaba en una teoría sin verificar. No es difícil encontrar otros ejemplos de los peligros que esto implica. Después de un ataque

2. EFECTOS ESPERADOS QUE NO SE MATERIALIZAN

cardíaco, algunas personas presentan trastornos del ritmo cardíaco llamados arritmias. Quienes las padecen corren un riesgo mayor de morir que aquellos que no las padecen. Dado que hay medicamentos que suprimen las arritmias, parecía lógico suponer que estos también reducirían el riesgo de muerte después de sufrir un ataque cardíaco. En realidad, los antiarrítmicos tuvieron exactamente el efecto opuesto. Estos fármacos se habían probado en ensayos clínicos, pero solo para ver si reducían las anomalías del ritmo cardíaco. Cuando, en 1983, se evaluó por primera vez de forma sistemática la evidencia proveniente de los ensayos, no hubo indicios de que estos medicamentos redujeran las tasas de mortalidad⁽²⁾.

Sin embargo, se los siguió usando, y siguieron matando personas, durante casi un decenio. Se calcula que en su momento de mayor uso, a fines de los años ochenta, causaban decenas de miles de muertes prematuras cada año tan solo en los Estados Unidos. Mataban a más estadounidenses cada año que los que habían muerto en combate durante toda la guerra de Vietnam⁽³⁾. Más adelante se supo que, por razones comerciales, nunca se habían publicado los resultados de algunas pruebas que indicaban que los antiarrítmicos eran letales (véase el capítulo 8)⁽⁴⁾.

DIETILESTILBESTROL

En alguna época, los médicos dudaban de si un estrógeno sintético (artificial) llamado dietilestilbestrol, conocido por la sigla en inglés DES, les serviría a las embarazadas que habían tenido abortos espontáneos y mortinatos (partos de bebés muertos). Algunos médicos lo prescribían y otros no. El DES se popularizó a principios de los años cincuenta, y se creyó que podía corregir un trastorno de la placenta al que se atribuían estos problemas. Los médicos que lo prescribían se sintieron alentados por los informes anecdóticos de mujeres que, tras haber sufrido abortos espontáneos y mortinatos, habían logrado bebés vivos después de recibir el tratamiento con DES.

Por ejemplo, un obstetra británico, a quien consultó una mujer que había tenido dos mortinatos, prescribió el medicamento desde los inicios del tercer embarazo. Este culminó con el nacimiento de un bebé vivo. Suponiendo que la capacidad “natural” de la paciente para procrear con éxito podría haber mejorado durante ese lapso, el obstetra no le indicó DES durante el cuarto embarazo; el bebé murió en el útero, debido a “insuficiencia placentaria”. Así pues, durante el quinto y el sexto embarazo,

ni el médico ni la paciente abrigaron duda alguna de que debía administrarse DES nuevamente, y ambos embarazos tuvieron como resultado el nacimiento de bebés vivos. Tanto el obstetra como la mujer llegaron a la conclusión de que el DES era un medicamento útil. Lamentablemente, en las pruebas imparciales, nunca se demostró que esta conclusión basada en una anécdota haya sido correcta. Durante el mismo período en el que se trató a la mujer, de hecho se realizaron y publicaron estudios imparciales, que no encontraron indicios de que el DES fuera beneficioso⁽⁵⁾.

Aunque no se obtuvo evidencia científica a partir de pruebas imparciales de que el DES fuera útil en la prevención de la mortinatalidad, la historia del DES no terminó allí. Veinte años más tarde, comenzó a surgir evidencia científica sobre los efectos colaterales nocivos cuando la madre de una mujer joven con un cáncer de vagina poco común hizo una observación muy importante. La madre había recibido DES durante el embarazo y sugirió que el cáncer de su hija podría haber sido causado por el medicamento⁽⁶⁾. Esta vez la observación fue correcta, y lo que es más importante, se *demostró* que lo era. Desde entonces, numerosos estudios han revelado una multitud de efectos colaterales graves del DES, tanto en hombres como en mujeres que estuvieron expuestos a este medicamento antes de nacer. Estos efectos colaterales incluyeron no solo una mayor frecuencia de cánceres raros, sino también otras anomalías del aparato reproductor.

Para cuando se declaró oficialmente que el DES no debía usarse en el embarazo, millones de personas habían estado expuestas a este medicamento. Dado lo que sabemos ahora, si los médicos hubieran utilizado las investigaciones más fiables sobre el DES existentes en los años cincuenta, muchos menos médicos lo habrían prescrito, porque en realidad nunca se probó que el DES fuera eficaz para el trastorno para el cual se había prescrito en primer lugar. Lamentablemente, una gran cantidad de médicos pasaron por alto esta falta de fundamentos científicos acerca de su utilidad⁽⁷⁾.

TERAPIA HORMONAL SUSTITUTIVA (THS)

En las mujeres que están en el proceso de la menopausia, la terapia hormonal sustitutiva (THS) es muy eficaz para reducir los molestos sofocos o bochornos que suelen experimentarse, y hay evidencia

CÓMO NO IBA A ESTAR CONFUNDIDA

En enero de 2004, una paciente sometida a una histerectomía envió esta carta a la revista *The Lancet*:

“En 1986, me sometí a una histerectomía porque tenía fibromas. El cirujano también me quitó los ovarios y descubrió que, además, tenía endometriosis. Como en aquel entonces yo apenas tenía 45 años y habría sufrido una menopausia inmediata, me iniciaron terapia hormonal sustitutiva (THS). El primer año, tomé estrógenos conjugados (Premarin), pero desde 1988 hasta 2001, el cirujano que me operó me colocaba implantes de estrógenos cada 6 meses en su consultorio particular. Siempre tuve algunas dudas sobre el tratamiento, ya que sentía que no podía controlar nada una vez que me ponían el implante, y además, después de varios años padecía muchos dolores de cabeza. Fuera de eso, me sentía con muy buena salud.

Sin embargo, mi cirujano me aseguraba que la THS tenía muchas ventajas y que me hacía bien, con lo cual yo estaba de acuerdo. Al pasar el tiempo, se reconocían cada vez más beneficios de la THS, y ya no era solo un medicamento con fines cosméticos, como se lo había usado en sus primeros años. Ahora era útil para el corazón y la osteoporosis, y ofrecía cierta protección contra los accidentes cerebrovasculares. Cada vez que iba a ver a mi cirujano, parecía contar con más datos científicos sobre las ventajas de usar la THS.

Mi cirujano se jubiló en 2001 y acudí con el médico del Servicio Nacional de Salud. ¡Qué conmoción! Me dijo exactamente lo contrario que mi cirujano particular: que sería recomendable dejar la THS; que la THS podía aumentar el riesgo de enfermedades del corazón, de accidentes cerebrovasculares y de cáncer de mama, y que podía ser la causa de mis dolores de cabeza. Me pusieron otro implante y luego tomé Premarin un tiempo breve, pero desde entonces no he usado la THS durante casi 8 meses. El médico me dijo que yo tenía que decidir si la seguía usando o no. ¡Me sentí tan confundida!...

No puedo comprender cómo la THS y todas sus ventajas maravillosas pueden convertirse en lo opuesto en tan poco tiempo. ¿Cómo podemos las personas comunes tomar una decisión clara? He pasado muchas horas comentando y pensando si debí haber continuado con la THS, aunque hasta el momento no he padecido muchos efectos negativos. Estoy muy confundida sobre todo el asunto en general, y estoy segura de que otras mujeres sienten lo mismo”.

Huntingford CA. Confusion over benefits of hormone replacement therapy. *Lancet* 2004;363:332.

que indica que puede ayudar a prevenir la osteoporosis. Poco a poco, se le atribuyeron cada vez más efectos benéficos, entre ellos, la prevención de los ataques cardíacos y los accidentes cerebrovasculares. Millones de mujeres, por recomendación de sus médicos, empezaron a usar la THS durante plazos más largos en busca de estos y otros efectos beneficiosos. Sin embargo, la justificación para tal recomendación era muy endeble.

Empecemos por los ataques cardíacos. Durante más de 20 años, se les dijo a las mujeres que la THS reduciría su riesgo de este grave padecimiento. De hecho, esta recomendación se basaba en los resultados de estudios sesgados o tendenciosos, es decir, parciales (véanse los capítulos 1 y 6). Luego, en 1997, surgió una advertencia de que la recomendación quizá estaba equivocada: algunos investigadores de Finlandia y el Reino Unido examinaron de forma sistemática los resultados de estudios bien realizados⁽⁸⁾. Descubrieron que, lejos de reducir las enfermedades cardíacas, la THS tal vez las aumentaba. Algunos personajes destacados rechazaron esta conclusión, pero dos grandes ensayos bien realizados ya confirmaron los resultados provisionales. Si los efectos de la THS se hubieran evaluado de forma adecuada cuando se la introdujo originalmente, las mujeres no habrían estado mal informadas y muchas de ellas no habrían muerto de manera prematura. Para agravar la situación, ahora sabemos que la THS aumenta el riesgo de accidentes cerebrovasculares y de cáncer de mama⁽⁹⁾.

En términos generales, la THS sigue siendo un tratamiento útil para las mujeres con síntomas menopáusicos⁽¹⁰⁾. Sin embargo, es trágico que se la haya promovido con tanta vehemencia, específicamente como un medio para reducir los ataques cardíacos y los accidentes cerebrovasculares. Aunque el aumento en las probabilidades de que aparezcan estos graves padecimientos es moderado, el número total de mujeres afectadas de hecho es inmenso, porque la THS se ha prescrito de manera masiva.

ACEITE DE ONAGRA PARA EL ECCEMA

Aun cuando los tratamientos mal evaluados no maten ni causen daño, pueden hacer que se desperdicie dinero. El eccema es una molesta enfermedad de la piel que afecta tanto a niños como a adultos. Las lesiones cutáneas tienen un aspecto desagradable y causan mucha comezón. Aunque el uso de cremas con corticoesteroides es útil para esta afección, surgieron dudas por sus efectos colaterales, como adelgazamiento de la piel. A principios de

2. EFECTOS ESPERADOS QUE NO SE MATERIALIZAN

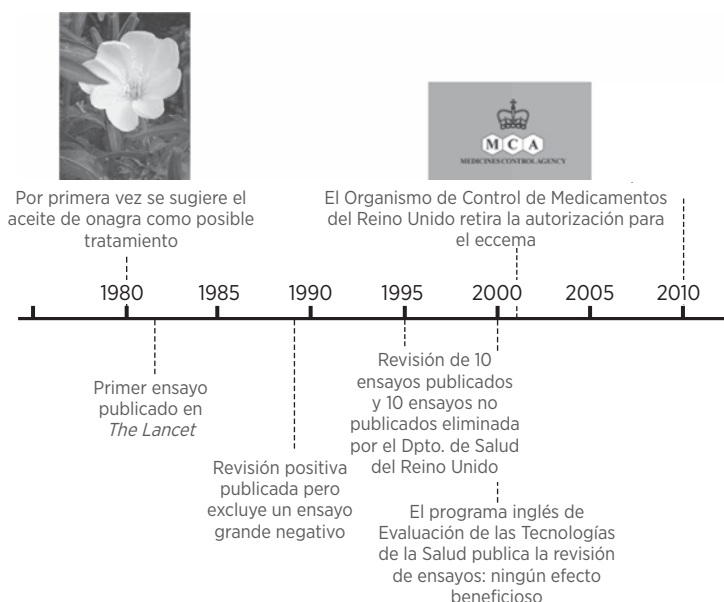


Figura 3: Descripción cronológica de la evidencia científica y el uso del aceite de onagra para el eccema.

los años ochenta, un extracto vegetal natural, el aceite de onagra, surgió como una posible alternativa a los corticoesteroides ya que tenía pocos efectos colaterales⁽¹¹⁾. El aceite de onagra contiene un ácido graso esencial llamado ácido gamma linolénico (AGL), y había razones verosímiles para usarlo. Una explicación propuesta, por ejemplo, era que en los pacientes con eccema estaba alterada la manera en la cual se metaboliza (se transforma) el AGL en el cuerpo. Así pues, teóricamente, debería ser útil administrar suplementos de AGL. El aceite de borraja contiene cantidades todavía mayores de AGL y también se recomendaba para el eccema.

Se creía que el AGL era inocuo, pero ¿era eficaz? Se llevaron a cabo numerosos estudios para averiguarlo, pero arrojaron resultados contrapuestos. Además, la información publicada tuvo una notable influencia de estudios patrocinados por las compañías que fabricaban los suplementos. En 1995, el Departamento de Salud del Reino Unido solicitó a varios investigadores, sin relación con los fabricantes del aceite de onagra, la revisión de 20 estudios, tanto publicados como no publicados. No se encontraron pruebas que demostraran los beneficios. El Departamento nunca hizo público el informe por las objeciones de los fabricantes del producto. No obstante, cinco años después, otra revisión sistemática

del aceite de onagra y el aceite de borraja realizada por los mismos investigadores, que en esa ocasión sí se publicó, demostró que los estudios más extensos y completos no evidencian científica convincente de que estos tratamientos surtieran efecto⁽¹²⁾.

Faltaba algo por confirmar: quizás el AGL solo servía en dosis muy altas. En 2003, una prueba imparcial y minuciosa desechó esta última afirmación⁽¹³⁾. Irónicamente, para cuando se publicaron estos resultados, el Organismo de Control de Medicamentos del Reino Unido (MCA, que posteriormente se transformó en el Organismo Regulador de Medicamentos y Productos Sanitarios, MHRA) finalmente había retirado las licencias, en octubre de 2002, a dos importantes preparados de aceite de onagra porque no había pruebas de su eficacia.

Sin embargo, debido a que no se plantearon dudas acerca de la seguridad del aceite de onagra, aún es posible conseguirlo fácilmente sin receta médica como “suplemento dietético” para diversas afecciones. En cuanto a su uso para el eccema, las afirmaciones sobre su eficacia se expresan en términos vagos, como “las personas con eccema pueden encontrar alivio”, “puede ser útil” y “tiene ciertas propiedades medicinales que pueden actuar como antiinflamatorio en casos de afecciones como el eccema”.

PUNTOS CLAVE

- Ni la teoría ni la opinión profesional son una guía fiable de tratamientos inocuos y eficaces.
- Solo porque un tratamiento está “establecido” no significa que es más beneficioso que perjudicial.
- Aun cuando los pacientes no sufran por recibir tratamientos que no se han probado adecuadamente, su uso puede ser un desperdicio de los recursos individuales y comunitarios.

3. Más no necesariamente significa mejor

Un concepto erróneo muy difundido es que si un tratamiento es bueno entonces más del mismo debe ser mejor. Simplemente esto no es verdad, en realidad, más puede ser peor. La búsqueda de la dosis “correcta”, aquella que ofrece muchos beneficios y causa pocos efectos adversos (o colaterales), es un desafío común para todos los tratamientos. A medida que la dosis aumenta, los efectos benéficos alcanzan una meseta, pero generalmente aumentan los efectos adversos. Por lo tanto, “más” puede disminuir el beneficio real o incluso causar un daño general.

Los diuréticos son un buen ejemplo de esto: en dosis bajas, disminuyen la presión arterial y tienen pocos efectos adversos. Una dosis más alta no disminuye más la presión arterial, sino que provoca efectos indeseados, como micción frecuente, impotencia e hiperglucemia. De igual modo, la aspirina en dosis bajas (entre un cuarto y la mitad de un comprimido de 500 mg por día) ayuda a prevenir los accidentes cerebrovasculares y tiene muy pocos efectos adversos. Sin embargo, aunque varios comprimidos de aspirina por día pueden aliviar un dolor de cabeza, no servirán para prevenir más accidentes cerebrovasculares y aumentarán el riesgo de úlceras gástricas.

Este principio de la “dosis correcta” abarca no solo el tratamiento farmacológico, sino también muchos otros, incluida la cirugía.

TRATAMIENTOS INTENSIVOS PARA EL CÁNCER DE MAMA

Los tratamientos recomendados para el cáncer de mama, que suelen aparecer en las noticias, nos ofrecen algunas enseñanzas

¿POR QUÉ HACEMOS LO QUE HACEMOS?

“Nosotros [los médicos] hacemos lo que hacemos porque otros médicos lo hacen y no queremos ser diferentes, de modo que lo hacemos; o porque así nos lo enseñaron (los profesores, colegas y residentes); o porque nos obligaron a hacerlo (los profesores, administradores, autoridades gubernamentales o quienes formulan las directrices) y pensamos que debemos hacerlo; o porque el paciente así lo quiere y pensamos que debemos hacerlo; o porque hay más incentivos (pruebas innecesarias [en especial por los médicos adeptos a los procedimientos diagnósticos] y consultas innecesarias), nos parece que debemos hacerlo; o por el temor (por el sistema judicial y las demandas), nos parece que debemos hacerlo (es decir, cubrirnos las espaldas); o porque necesitamos un tiempo (para que la naturaleza siga su curso), de modo que lo hacemos; por último, que es lo más común, porque tenemos que hacer algo (justificación) y no usamos el sentido común, de modo que hacemos lo que hacemos”.

Parmar MS. We do things because (rapid response).

BMJ. Publicado el 1 de marzo de 2004 en www.bmj.com.

especialmente valiosas acerca de los peligros de suponer que los tratamientos más intensivos son necesariamente beneficiosos.

A lo largo del siglo XX y en el XXI, las mujeres con cáncer de mama han recibido y exigido algunos tratamientos sumamente brutales y aflictivos. Algunos de estos tratamientos, tanto quirúrgicos como médicos, rebasaron por mucho lo que en realidad se necesitaba para combatir la enfermedad. Pero también fueron innegablemente populares con algunas pacientes y sus médicos. Las pacientes estaban convencidas de que, cuanto más radical o tóxico el tratamiento, más probabilidad tendría de “dominar” al cáncer. Transcurrieron muchos años antes que aquellos médicos y pacientes preparados para cuestionar las visiones ortodoxas de la afección comenzaran a cambiar el curso de esta errónea creencia. No solo tuvieron que obtener pruebas científicas fiables para acabar con el mito de “cuanto más, mejor”, sino también sufrir el escarnio por parte de sus colegas y la resistencia de muchos profesionales eminentes.

EL TRATAMIENTO DRÁSTICO NO SIEMPRE ES EL MEJOR

“Es muy fácil para los que tratamos a pacientes con cáncer imaginar que un mejor resultado se debe a un tratamiento más drástico. Los ensayos aleatorizados que comparan el tratamiento drástico con uno menos drástico son indispensables para proteger a los pacientes de un riesgo innecesario y de los efectos colaterales tempranos o tardíos de un tratamiento innecesariamente radical. La comparación es ética, porque aquellos a quienes se les niega un posible beneficio también están protegidos de un posible daño innecesario... y nadie sabe cuál de los dos resultará ser a fin de cuentas”.

Brewin T in Rees G, ed. *The friendly professional: selected writings of Thurstan Brewin*. Bognor Regis: Eurocommunica, 1996.

Hoy en día, el temor, combinado con la creencia de que más seguramente es mejor, aún guía la elección del tratamiento, aunque no se haya demostrado que sea mejor que otros métodos más simples y aunque los daños conocidos sean considerables, incluida la posibilidad de muerte a causa del tratamiento mismo. Por ejemplo, este modo de pensar aún lleva a algunas pacientes y a sus médicos a optar por la cirugía “tradicional” mutiladora. Otros eligen la quimioterapia en dosis altas, con sus conocidos efectos colaterales desagradables y dolorosos, o el medicamento Herceptin, que puede causar problemas cardíacos graves (véase el capítulo 1), aun cuando tratamientos más sencillos bastarían. ¿Cómo es posible?

Cirugía mutiladora

Hasta la mitad del siglo XX, la cirugía era el principal tratamiento para el cáncer de mama. Se basaba en la idea de que el cáncer avanzaba de una manera lenta y ordenada y que se diseminaba, en primer lugar, del tumor en la mama a los ganglios linfáticos locales de la axila, por ejemplo. Así pues, se aducía que cuanto más radical y pronta fuera la operación para extirpar el tumor, mayores serían las probabilidades de detener la diseminación del cáncer. El tratamiento consistía en una cirugía “local” extensa, es decir, una operación en la mama y la región cercana. Quizá se la consideraba local, pero una mastectomía radical era todo menos eso: implicaba

MASTECTOMÍA RADICAL CLÁSICA (DE HALSTED)

La mastectomía radical, ideada a finales del siglo XIX por William Halsted, fue la operación que se hizo con mayor frecuencia para el cáncer de mama durante casi tres cuartas partes del siglo XX. Además de extirpar toda la mama, el cirujano quitaba el músculo pectoral mayor que cubre la pared torácica. El músculo pectoral menor, más pequeño, también se extirpaba para facilitar al cirujano el acceso a la axila, con objeto de extraer los ganglios linfáticos y la grasa que los rodea.

LAS MASTECTOMÍAS RADICALES AMPLIADAS

La creencia de que “cuanto más, mejor” condujo a algunos cirujanos radicales a realizar operaciones aún más extensas, en las que también se extirpaban las cadenas de ganglios linfáticos debajo de la clavícula y los ganglios linfáticos mamarios internos que están debajo del esternón. Para esto último, se levantaban varias costillas y el esternón se abría con un cincel. No satisfechos con lo anterior, algunos cirujanos llegaron a amputar el brazo del lado afectado y a extirpar diversas glándulas de todo el cuerpo (suprarrenales, hipófisis, ovarios) para suprimir la producción de hormonas que, según se creía, “fomentaban” la diseminación del tumor.

Si una mujer sobrevivía a tales operaciones, quedaba con una caja torácica gravemente mutilada, difícil de ocultar debajo de cualquier tipo de ropa. Si la cirugía se practicaba en el lado izquierdo, el corazón quedaba cubierto apenas por una delgada capa de piel.

Adaptado de Lerner BH, *The breast cancer wars: hope, fear and the pursuit of a cure in twentieth-century America*. Nueva York, Oxford University Press, 2003.

extirpar grandes porciones de los músculos del pecho y mucho tejido linfático de las axilas, además de la mama en sí.

Sin embargo, algunos perspicaces especialistas en cáncer de mama señalaron que estas operaciones, cada vez más mutiladoras, no parecían repercutir en las tasas de mortalidad por cáncer de mama. Así que propusieron una teoría diferente: que el cáncer de mama, en lugar de diseminarse desde la mama a través

3. MÁS NO NECESARIAMENTE SIGNIFICA MEJOR

de los ganglios linfáticos cercanos, era en realidad una enfermedad sistémica (es decir, generalizada) desde el inicio. Dicho de otro modo, razonaron que, al momento de detectar el tumor en la mama, ya debía de haber células cancerosas presentes en otros lugares del cuerpo (véase abajo). De ser así, extirpar el tumor con un margen adecuado de tejido normal y agregar un ciclo de radioterapia local sería mucho menos cruel con la mujer y quizá igualmente eficaz que la cirugía radical. La introducción de los “tratamientos sistémicos” alrededor de esa época, es decir, tratamientos dirigidos contra la aparición o el desarrollo de células cancerosas en otras partes del cuerpo, también se basó en esta nueva teoría de la diseminación del cáncer de mama.

Como consecuencia directa de esta nueva manera de pensar, los médicos propusieron una intervención quirúrgica más limitada, conocida como tumorectomía o mastectomía parcial, a saber, la extirpación del tumor y un margen del tejido normal circundante. La tumorectomía iba seguida de radioterapia y, en algunas mujeres, de quimioterapia. No obstante, los defensores de la tumorectomía enfrentaron una enorme oposición al comparar esa nueva postura con la cirugía radical. Algunos médicos creían muy firmemente en una u otra postura, y las pacientes pedían con insistencia uno u otro tratamiento. El resultado fue un retraso prolongado para obtener la evidencia científica indispensable sobre las ventajas y desventajas del nuevo tratamiento propuesto en comparación con el anterior.

No obstante, a pesar de estas dificultades, los excesos quirúrgicos a la larga fueron puestos en entredicho, tanto por cirujanos renuentes a seguir adelante, en vista de los dudosos beneficios para sus pacientes, como por mujeres con capacidad de opinión que también estaban renuentes a someterse a operaciones mutiladoras.

A mediados de los años cincuenta, el cirujano estadounidense George Crile fue pionero de esta tendencia, al hacer públicas sus dudas respecto al enfoque de “más es mejor”. Consciente de que no había otra táctica para alentar a los médicos a pensar a críticamente, Crile se dirigió a ellos en un artículo publicado en la popular revista *Life*⁽¹⁾. Su método fue acertado: el debate que había entre miembros de la profesión médica quedaba ahora al descubierto en lugar de estar confinado a los círculos académicos. Más adelante otro cirujano estadounidense, Bernard Fisher, en colaboración con médicos de otras especialidades, ideó una serie de experimentos rigurosos para estudiar la biología del cáncer. Sus resultados indicaron que las células cancerosas en efecto podían viajar ampliamente por el torrente

sanguíneo, incluso antes de que se descubriera el cáncer primario. Así pues, no tenía sentido practicar operaciones agresivas si el cáncer ya estaba presente en otras partes del cuerpo.

Mientras que Crile había usado su juicio clínico para preconizar y emplear tratamientos locales menos radicales, Fisher y un grupo creciente de investigadores colaboraron en un enfoque más formal y riguroso. Buscaron probar o refutar la utilidad de la cirugía radical por el método imparcial (no sesgado) más reconocido: los ensayos aleatorizados (véase el capítulo 6). Suponían que, si realizaban tales estudios, la comunidad médica y la población en general podrían convencerse en un sentido u otro. En 1971, el doctor Fisher declaró de manera directa que los cirujanos tenían la responsabilidad ética y moral de probar sus teorías realizando ensayos de ese tipo. Y sin duda, el seguimiento durante 20 años de los ensayos de Fisher demostró que, en términos del riesgo de muerte prematura, no se podía demostrar una ventaja de la mastectomía total respecto de la tumorectomía seguida de radioterapia⁽²⁾.

Asimismo, investigadores de otros países realizaron ensayos aleatorizados (véase el capítulo 6) que compararon el tratamiento conservador de la mama con la mastectomía radical, por ejemplo,

¿QUÉ ES LA ASIGNACIÓN ALEATORIA? UNA EXPLICACIÓN SENCILLA

“La aleatorización, o asignación aleatoria, reduce al mínimo el sesgo y logra que los pacientes de cada grupo de tratamiento sean lo más similares posible en cuanto a todos los factores conocidos y desconocidos. Esto hará que cualquier diferencia en los resultados de interés que se observe entre los grupos se deba a diferencias en los efectos de los tratamientos, y no a diferencias entre los pacientes que reciben cada uno de los tratamientos.

La asignación aleatoria elimina la probabilidad de que un investigador, a sabiendas o no, le asigne un tratamiento a un determinado tipo de pacientes y otro tratamiento a otro tipo determinado, o que cierta clase de pacientes elija un tratamiento mientras que los de otra clase eligen otro”.

Harrison J. Presentation to Consumers' Advisory Group
for Clinical Trials, 1995

3. MÁS NO NECESARIAMENTE SIGNIFICA MEJOR

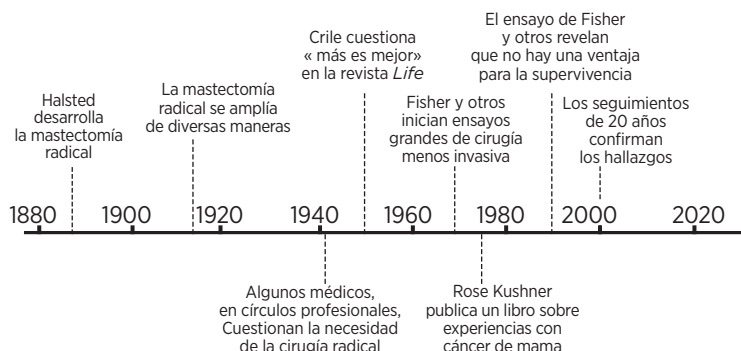


Figura 4: Cuestionamiento del enfoque “cuanto más, mejor” en la cirugía para el cáncer de mama.

Hedley Atkins y colegas en el Reino Unido a principios de los años sesenta y, posteriormente, Veronesi y colegas en Italia. El cuadro global confirmó los resultados de Fisher: no había evidencia científica de que la mastectomía radical contribuyera a una supervivencia más prolongada, incluso después de 20 años de seguimiento⁽³⁾. Se realizaron otros ensayos aleatorizados, en Suecia e Italia, así como en el Reino Unido y los Estados Unidos, para comparar muchas otras formas de tratamiento, por ejemplo, la intervención quirúrgica seguida de radioterapia en comparación con la operación sola, y comparaciones entre las quimioterapias de corta y larga duración.

En general, los resultados de estos primeros ensayos y de estudios de laboratorio exhaustivos respaldaron la teoría de que el cáncer de mama era realmente una enfermedad sistémica, en el que las células cancerosas se diseminaban por el torrente sanguíneo antes de que el tumor de la mama fuese detectable⁽⁴⁾. Debido a la creciente cantidad de evidencia científica, cada vez más médicos de todo el mundo se convencían de que la cirugía radical era más perjudicial que beneficiosa. Además, en las últimas décadas del siglo XX, también comenzaron a cambiar las actitudes de las pacientes y la población en general. Encabezados por el trabajo de pacientes activistas como Rose Kushner (véase el capítulo 11) en los EE. UU. y otros lugares, grupos de pacientes mejor informadas de todo el mundo se unieron para poner en tela de juicio el enfoque “cuanto más, mejor” en relación con la cirugía y el paternalismo médico que a menudo lo acompañaba.

Esta extendida actividad tanto de pacientes como de profesionales de la salud cuestionó eficazmente los excesos quirúrgicos del

pasado casi en todos lados. Sin embargo, aunque parezca mentira, aún hay algunos informes sobre la práctica de cirugías mamarias innecesarias y mutiladoras; por ejemplo, en 2003, se realizaron más de 150 operaciones mamarias radicales en Japón⁽⁵⁾.

Hacia 1985, el número abrumador de ensayos sobre cáncer de mama, relacionados con todos los aspectos del tratamiento, hacía muy difícil que las personas se mantuvieran suficientemente al día en cuanto a los hallazgos. Para resolver este problema, Richard Peto y sus colegas de Oxford reunieron los resultados de todos los estudios en la primera de una serie de revisiones sistemáticas (véase el capítulo 8) de toda la información acerca de todas las mujeres que habían participado en los numerosos estudios realizados⁽⁶⁾. Hoy en día, se actualizan y se publican periódicamente revisiones sistemáticas de los tratamientos para el cáncer de mama⁽⁷⁻⁸⁾.

Trasplante de médula ósea

Sin embargo, el ocaso de la cirugía mutiladora no significó el fin de la mentalidad de “cuanto más, mejor”, al contrario. Durante los últimos dos decenios del siglo XX, se introdujo un método terapéutico nuevo que incluía quimioterapia en dosis altas seguida de un trasplante de médula ósea, el llamado “rescate con células madre”. Un informe aparecido en el *New York Times* en 1999 resumió el razonamiento que fundamentaba este método:

“Los médicos extraen cierta cantidad de médula ósea o glóbulos rojos de la paciente; después, le administran cantidades enormes de medicamentos tóxicos, cantidades que destruyen la médula ósea. Se espera que estas dosis altas eliminen el cáncer y que la médula ósea extraída, cuando se vuelva a introducir en el cuerpo, se reproduzca con suficiente rapidez para que la paciente no muera por infecciones. Una versión de este procedimiento, con médula ósea de donadores, ha demostrado desde hace mucho tiempo ser eficaz para el cáncer de la sangre, pero únicamente porque el cáncer estaba en la médula ósea que se reemplazaba. El uso de este tratamiento para el cáncer de mama implicaba un razonamiento completamente diferente que aún no se ha probado”⁽⁹⁾.

En los Estados Unidos especialmente, miles de mujeres desesperadas presionaron a médicos y hospitales para que les administraran este desagradable tratamiento, aun cuando cinco de cada 100 pacientes morían por su causa. Se gastaron muchos miles de

3. MÁS NO NECESARIAMENTE SIGNIFICA MEJOR

dólares, parte de ellos salidos del bolsillo de las propias pacientes. Con el tiempo, algunas pacientes lograron el reembolso por parte de las empresas aseguradoras, que cedieron a la presión para hacerlo, a pesar de la falta de evidencia científica de la utilidad del tratamiento. Muchos hospitales y clínicas se volvieron ricos gracias a ello. En 1998, una corporación de hospitales obtuvo ganancias por 128 millones de dólares, en gran medida provenientes de sus centros oncológicos que hacían trasplantes de médula ósea. Para los médicos estadounidenses, fue una lucrativa fuente de ingresos y motivo de prestigio, y les brindó un campo fértil para las publicaciones. La demanda insistente de las pacientes le dio un gran impulso al mercado. Hubo una intensa competencia entre los hospitales privados de los Estados Unidos para proporcionar estos tratamientos, y llegaban a ofrecer rebajas en los precios. En los años noventa, incluso los centros médicos académicos de los Estados Unidos que trataban de reclutar a pacientes para ensayos clínicos ofrecían ese tratamiento. Estos cuestionables programas se habían convertido en una mina de oro para los servicios oncológicos.

EN BUSCA DE EVIDENCIA CIENTÍFICA IMPARCIAL

Los investigadores calculaban que tardarían alrededor de tres años para incorporar a cerca de 1000 mujeres en los dos estudios. Pero tardaron siete años, lo cual no resulta sorprendente... Las pacientes de los ensayos clínicos deben firmar un formulario de consentimiento donde se hace explícito su sombrío pronóstico y donde se declara que no hay pruebas de que los trasplantes de médula ósea sean mejores que los tratamientos convencionales. Para participar en el ensayo, es necesario enfrentarse con esas realidades, lo que nunca es fácil. Pero si la paciente recibe un trasplante fuera de un ensayo aleatorizado, es decir, fuera de un ensayo que tiene un grupo control, los médicos entusiastas tal vez le digan que el trasplante podría salvarle la vida. Aunque los pacientes tienen derecho a la verdad, es comprensible que no acudan a médicos que les quitan las esperanzas.

Adaptado de Kolata G, Eichenwald K. Health business thrives on unproven treatment, leaving science behind. Informe especial del *New York Times*, 2 de octubre de 1999.

El acceso ilimitado a tales tratamientos no probados tenía otra grave desventaja: no había suficientes pacientes que participaran en los ensayos que comparaban estos tratamientos con los convencionales. Como resultado, obtener respuestas fiables llevó mucho más tiempo del previsto.

A pesar de las dificultades para obtener evidencia científica imparcial ante tales presiones, se llevaron a cabo algunos ensayos clínicos y se revisaron con ojo crítico algunos otros datos de investigación. Y, en 2004, una revisión sistemática de los resultados acumulados de la quimioterapia convencional en comparación con la quimioterapia en dosis altas seguida de un trasplante de médula ósea, como tratamiento general para el cáncer de mama, no aportó pruebas convincentes de que fuera útil ⁽¹⁰⁻¹¹⁾.

ATREVERSE A PENSAR EN HACER MENOS

Entonces, más no siempre es mejor, y este mensaje sigue siendo importante. En la actualidad, en mujeres con cáncer de mama metastásico (diseminado), existe un entusiasmo considerable por tratamientos como Herceptin (véase arriba y el capítulo 1). No obstante, Herceptin, en el mejor de los casos, ofrece a estas pacientes una pequeña probabilidad de una vida más prolongada, a veces medida solo en días o semanas, a costa de efectos colaterales graves o, en ocasiones, incluso la muerte a causa del tratamiento en sí ⁽¹²⁻¹³⁾. Esta tendencia al sobretratamiento también se manifiesta en el extremo opuesto del espectro del cáncer de mama. Por ejemplo, se han utilizado sobretratamientos, y a menudo innecesarios, en mujeres con lesiones precancerosas, como el carcinoma ductal in situ (CDIS) que se detecta en los exámenes de detección precoz del cáncer de mama (véase el capítulo 4), cuando el CDIS, si se dejara sin tratamiento, quizás nunca progresaría hasta causarle un problema a la mujer. Al mismo tiempo, la extirpación sistemática de los ganglios linfáticos axilares como complemento de otros tratamientos se cuestiona cada vez más, porque no parece aumentar la supervivencia y, además, expone a complicaciones desagradables en el brazo, como el linfedema (véase el capítulo 5)⁽¹⁴⁾.

PUNTO CLAVE

- El tratamiento más intensivo no necesariamente es beneficioso y, en algunos casos, puede hacer más mal que bien.

4. Antes no necesariamente significa mejor

En los tres primeros capítulos, se comentó cómo los tratamientos que se prueban inadecuadamente pueden causar daños graves. En este nos ocupamos del cribado (o detección sistemática) que se realiza a personas aparentemente sanas en busca de signos tempranos de enfermedad. Someter a cribado suena muy sensato, ¿qué mejor manera de evitar las consecuencias graves de las enfermedades y mantenerse sano? Si bien el cribado es útil para varias afecciones, además de ayudar también puede causar daño.

En este capítulo, recurrimos a diversos ejemplos de enfermedades para demostrar por qué el diagnóstico temprano puede ser mejor pero no siempre lo es; por qué muchos tipos de cribado no tienen ningún beneficio, o su beneficio es dudoso; y cómo los beneficios del cribado a menudo se han exagerado y los daños se han minimizado o ignorado.

DE PERSONA A PACIENTE

El cribado inevitablemente convertirá en pacientes a algunas personas que dan positivo, una transformación que no debe tomarse a la ligera. “Si un paciente solicita la atención de un médico, este hace lo mejor que puede. El médico no es responsable de las deficiencias en el conocimiento médico. En cambio, si el profesional realiza procedimientos de cribado, se pone en una situación muy diferente. En nuestra opinión, el médico debe contar con pruebas concluyentes de que el cribado puede modificar la evolución natural de la enfermedad en una proporción significativa de las personas sometidas a este”.

Cochrane AL, Holland WW. Validation of screening procedures.
British Medical Bulletin 1971;27:3-8.

El cribado a las personas sanas nunca debe tomarse a la ligera; siempre existen desventajas que debemos tomar con cautela. El cribado es una intervención médica. No solo eso, el ofrecimiento del cribado es en sí una intervención. Incluso alguien que opta por rechazar el cribado se quedará con la duda persistente de no saber si ha tomado la decisión “correcta”; eso está en la naturaleza humana. Muy diferente es no haber recibido el ofrecimiento del cribado en primer lugar.

En el mejor de los casos, el cribado se debería ofrecer a las personas sanas a quienes busca tranquilizar o tratar solo si existe evidencia científica sólida de que: a) será más beneficioso que perjudicial a un costo asequible, y que b) se ofrecerá como parte de un programa de buena calidad e implementado adecuadamente (véase abajo)⁽¹⁾.

El cribado es mucho más que una prueba excepcional. Las personas a las que se les ofrece el cribado necesitan suficiente información imparcial y pertinente que les permita decidir si aceptan el ofrecimiento o no; es decir, necesitan saber cuál es la finalidad de someterse al cribado (véase abajo)⁽²⁾.

Una forma de pensar en el cribado es la siguiente:

Cribado = una prueba más una estrategia eficaz de diagnóstico y tratamiento

Lecciones del cribado para el neuroblastoma

La experiencia sobre el cribado para el neuroblastoma, un cáncer poco frecuente que afecta sobre todo a niños pequeños, es muy ilustrativa en diversos aspectos. Este tumor afecta a las células nerviosas de varias partes del cuerpo. Las tasas de supervivencia de los niños con esta enfermedad dependen de factores como qué parte del cuerpo está afectada, qué tan diseminado estaba el tumor cuando se lo diagnosticó y la edad del niño. La tasa de supervivencia global a cinco años de los niños que tienen entre uno y cuatro años en el momento del diagnóstico es alrededor del 55%⁽³⁾. Una característica curiosa del neuroblastoma es que es uno de los pocos tipos de cáncer que a veces desaparece completamente sin tratamiento, fenómeno llamado regresión espontánea⁽⁴⁾.

El neuroblastoma era un objetivo atractivo para el cribado por cuatro razones: 1) se sabe que los niños a quienes se les diagnostica el cáncer antes del año de edad tienen mejores perspectivas que aquellos a quienes se les diagnostica a mayor edad; 2) los

niños con enfermedad avanzada tienen un pronóstico mucho más sombrío que aquellos en fase temprana; 3) hay una prueba de detección sencilla y económica que consiste en analizar sustancias presentes en la orina recolectada de pañales mojados; y 4) la prueba detecta a nueve de cada diez niños con neuroblastoma⁽⁵⁾.

El cribado masivo para el neuroblastoma de lactantes a los seis meses de edad se introdujo por primera vez en Japón en 1985 sin contar con evidencia científica imparcial (no sesgada) derivada de ensayos clínicos. Durante los primeros tres años de cribado en todo el país, se diagnosticaron más de 337 lactantes, 97% de los cuales estaban vivos en 1990 después del tratamiento. Pero 20 años después no había indicios de que el cribado para el neuroblastoma hubiera reducido el número de niños muertos por este cáncer. ¿Cómo pudo suceder esto?

Cuando se evaluó la evidencia científica que respaldaba la introducción y la promoción del cribado en Japón resultó que existían graves defectos, pero con una explicación plausible. La impresionante tasa de supervivencia del 97% ilustra el efecto de lo que se conoce técnicamente como “sesgo de duración de la enfermedad”. Esto significa que el cribado funciona mejor al captar afecciones de desarrollo lento (en este caso, tumores de crecimiento lento). Por el contrario, los tumores de crecimiento rápido tienen menos probabilidades de que el cribado los detecte, pero conducirán a signos clínicos en el lactante (por ejemplo, hinchazón en el abdomen) que rápidamente llamarán la atención del médico. Los tumores de crecimiento rápido son potencialmente mucho más graves que los que tienen un crecimiento lento. Los neuroblastomas de crecimiento lento generalmente tienen un desenlace bueno, incluida la regresión espontánea (véase arriba)⁽⁶⁾.

De esta manera, los 337 casos que se diagnosticaron con el cribado hubieran tenido, en su mayoría, un buen desenlace de todos modos y no hubieran incluido lactantes con los peores desenlaces posibles. Y, por supuesto, el cribado hubiera captado algunos neuroblastomas que habrían desaparecido naturalmente. Sin el cribado, nadie nunca hubiese sabido que estos tumores existieron; con el cribado, este sobrediagnóstico transformó a los lactantes afectados en pacientes, que luego fueron expuestos a daños innecesarios asociados con el tratamiento.

Además, los resultados alentadores de estudios pequeños que motivaron el cribado en todo Japón se habían analizado inicialmente teniendo en cuenta el tiempo de supervivencia a partir de la fecha de diagnóstico del neuroblastoma, y no el tiempo de supervivencia

CÓMO SE PRUEBAN LOS TRATAMIENTOS

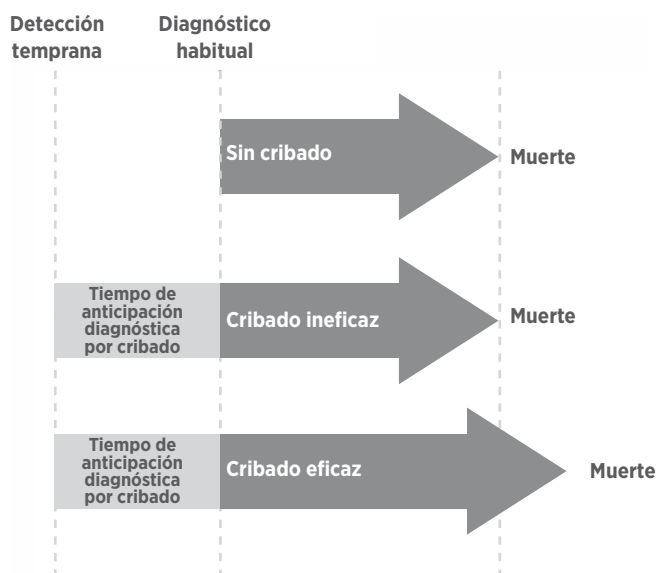


Figura 5: Vivir más tiempo con el rótulo de la enfermedad.

a partir de la fecha de nacimiento. Esto es importante porque el hecho de diagnosticar una enfermedad de manera más temprana no hace automáticamente que los pacientes vivan más tiempo, solo viven más con el “rótulo” de la enfermedad. Para decirlo con otras palabras, la supervivencia parece ser mayor porque el “reloj de la enfermedad” se pone en marcha antes. Este es un ejemplo de otra clase de sesgo conocido como “sesgo de anticipación diagnóstica”, que se puede corregir al analizar los resultados por la fecha de nacimiento en lugar de la edad al momento del diagnóstico.

En cambio, cuando se obtuvo evidencia científica imparcial de los ensayos clínicos realizados en Canadá y Alemania, que incluyeron alrededor de tres millones de niños, los investigadores no pudieron detectar beneficio alguno del cribado, pero sí daños evidentes⁽⁷⁾. Entre estos daños estaban las operaciones y la quimioterapia no justificadas, que pueden tener graves efectos indeseables. A la luz de estos datos, en 2004 se decidió abandonar el cribado de lactantes para el neuroblastoma.

En tanto, los lactantes de Nueva Gales del Sur en Australia se salvaron en gran medida del cribado para el neuroblastoma, que se había planificado en los años ochenta después de los alentadores estudios japoneses iniciales. Como se mencionó, los resultados japoneses mostraron una supervivencia más prolongada a partir de la

LA DETECCIÓN TEMPRANA NO SIEMPRE ES BENEFICIOSA

“El cribado para el neuroblastoma ilustra con qué facilidad puede caerse en la trampa de suponer que, por el hecho de que una enfermedad puede detectarse temprano, el cribado debe valer la pena [...] Los dos estudios demuestran cómo el cribado para el neuroblastoma no solo fue inútil, sino que derivó en el sobrediagnóstico y debe haber descubierto tumores que habrían desaparecido espontáneamente. Ambos estudios mencionan que algunos niños del grupo sometido a cribado sufrieron complicaciones graves debidas al tratamiento [...] Ojalá que se tomen en cuenta estas lecciones cuando se proponga la adopción de otros programas de cribado; por ejemplo, el cribado para el cáncer de próstata”.

(Morris JK. Screening for neuroblastoma in children. *Journal of Medical Screening* 2002;9:56).

fecha de diagnóstico para los lactantes sometidos a cribado, pero no había analizado la supervivencia a partir de la fecha de nacimiento. Entonces, intervino un especialista australiano y volvió a analizar los resultados japoneses a partir de las fechas de nacimiento de los lactantes en lugar de las fechas de diagnóstico. Este análisis no mostró ninguna diferencia en las tasas de supervivencia de los lactantes sometidos y no sometidos a cribado. Esto convenció a las autoridades de Nueva Gales del Sur para que abandonaran el programa de cribado; de ese modo, se salvó a los lactantes de daños innecesarios y al servicio de salud de gastos igualmente innecesarios.

PONDERACIÓN DE LOS DAÑOS Y BENEFICIOS

Existen muchos ejemplos de cribado beneficioso. Quizás el que se utiliza con más frecuencia es el chequeo de la existencia de factores de riesgo para enfermedades cardíacas y accidentes cerebrovasculares en la atención primaria. Existe evidencia científica convincente de que la presión arterial alta, las concentraciones altas de colesterol en la sangre y el tabaquismo aumentan el riesgo de estas enfermedades, y de que identificar, aconsejar y tratar a las personas que presentan estos factores de riesgo puede prevenir tanto las enfermedades cardíacas como los accidentes cerebrovasculares.

Beneficios del cribado para la fenilcetonuria

Habitualmente en los recién nacidos se realiza un cribado para una enfermedad hereditaria llamada fenilcetonuria (FCN).

Los bebés con FCN no pueden procesar la fenilalanina, una sustancia que está presente en alimentos cotidianos como la leche, la carne, el pescado y los huevos. Si esta enfermedad no se trata, la fenilalanina se acumula en la sangre y produce un daño cerebral grave e irreversible. Las pruebas de FCN consisten en extraer unas gotas de sangre del talón del bebé, que se analizan en el laboratorio. Si la “prueba del talón” da positiva y se confirma el diagnóstico con pruebas adicionales, se trata a los bebés con una dieta especial que los ayuda a desarrollarse normalmente.

Cribado para el aneurisma aórtico abdominal: se debe proceder con cautela

En el otro extremo de la vida, el cribado para el aneurisma aórtico abdominal también puede ser beneficioso. La aorta es el principal vaso sanguíneo del cuerpo, que sale desde el corazón y atraviesa el tórax y el abdomen. En algunas personas, con la edad, la pared de la aorta abdominal se debilita y el vaso comienza a expandirse. Esta expansión se llama aneurisma, es una afección que rara vez presenta síntomas y es más frecuente en hombres de 65 años de edad en adelante. Los aneurismas grandes pueden finalmente romperse y provocar una pérdida de sangre sin previo aviso, que a menudo causa la muerte⁽⁸⁾.

La evidencia científica con relación a la frecuencia de los aneurismas en los hombres mayores se pueden utilizar como fundamento para poner en marcha un programa de cribado. En el Reino Unido, por ejemplo, cuando los hombres (no las mujeres) cumplen 65 años se les ofrece realizarse una ecografía de cribado. Las ecografías muestran los aneurismas grandes; de esta manera, estos hombres pueden recibir asesoramiento especializado y tratamiento, que habitualmente es la cirugía. En el caso de hombres con aneurismas más pequeños, se realizan ecografías adicionales, y a aquellos que no presentan un ensanchamiento de la aorta no se los vuelve a someter al cribado. La calidad del cribado y la cirugía es de vital importancia. La cirugía del aneurisma es un procedimiento quirúrgico mayor, y las tasas de complicación son elevadas, por lo que habría más hombres perjudicados que beneficiados.

Cribado para el cáncer de mama: consolidado pero aún controvertido

Puesto que el programa de detección del cáncer de mama con mamografía está consolidado en muchos países, bien podría suponerse que el cribado mamográfico debe estar basado en

evidencia sólida de que los beneficios superan a los daños. Como destacó un experto en salud pública de los Estados Unidos en 2010: “Ninguna prueba de cribado jamás se ha estudiado más meticulosamente. En los últimos 50 años, más de 600 000 mujeres han participado en 10 ensayos aleatorizados, cada uno con un seguimiento de aproximadamente 10 años”. Pero añadió: “Dado este extraordinario esfuerzo de investigación, es irónico que la mamografía de cribado siga siendo uno de los temas más controvertidos dentro de la comunidad médica”⁽⁹⁾.

¿Por qué el cribado mamográfico es tan controvertido? Un motivo fundamental es que tanto proveedores de cribado como grupos de pacientes lo “vendieron” a las mujeres como algo sensato que se debe hacer. La información brindada a las mujeres a quienes se les ofrece el cribado para el cáncer de mama destaca los beneficios y pasa por alto los daños, las limitaciones y las consecuencias⁽¹⁰⁾. No obstante, la mamografía no solo conduce al diagnóstico temprano sino que también, al igual que sucede con el cáncer de próstata (véase abajo), al diagnóstico de cánceres que nunca se hubieran manifestado en toda la vida de la paciente. Inevitablemente, también se obtendrán resultados falsos positivos.

La evidencia científica más fiable proviene de la revisión sistemática de los resultados de ensayos clínicos en los que se asignó aleatoriamente a las mujeres a los grupos de cribado y no cribado. Los resultados ofrecen una lectura interesante. Muestran que, si se somete a cribado a 2000 mujeres de forma periódica durante diez años, el cribado resultará útil en una de ellas, ya que evitará que muera a causa del cáncer de mama. Pero al mismo tiempo, como consecuencia del cribado, diez mujeres sanas se transformarán en “pacientes con cáncer” y recibirán tratamiento innecesariamente. De hecho, la mamografía en estas mujeres ha detectado lesiones que tenían un crecimiento tan lento (o incluso que ni siquiera crecían) que nunca se hubiesen transformado en un cáncer verdadero. A estas mujeres sanas posteriormente se les extirpará parte de la mama, o incluso la mama completa, y a menudo recibirán radioterapia y, en algunos casos, quimioterapia⁽¹¹⁾.

Además, 200 de 2000 mujeres sometidas a cribado experimentarán una falsa alarma. La tensión psicológica hasta que la mujer conoce su diagnóstico, si tenía o no cáncer, e incluso después, puede ser grave. Asimismo, la mamografía frecuentemente se fomenta a las mujeres junto con la recomendación del autoexamen mamario o el conocimiento de la mama, cuando también se ha demostrado que ambos métodos son más perjudiciales que beneficiosos⁽¹²⁾.

Un experto británico en salud pública observó que la posibilidad de un beneficio individual a partir de la mamografía es muy pequeña. Recalcó: “son muy pocos lo que entienden esto. En parte, se debe al ofuscamiento de los organizadores de los servicios de mamografía que suponen que es necesario un énfasis positivo para lograr un cumplimiento razonable (con el cribado)”. Al evaluar la evidencia científica disponible en 2010, comentó: “La mamografía sí salva vidas, con mayor eficacia entre mujeres mayores, pero también causa daños”. Los daños a los que se refiere son el sobrediagnóstico y los falsos positivos. En tono crítico, destacó que el análisis completo de todos los resultados individuales de los estudios de cribado recientes aún debía evaluarse de manera objetiva⁽¹³⁾. Mientras se espera esa evaluación imparcial, se sigue ofreciendo a las mujeres el cribado mamográfico. Al menos, se les debe brindar información lo suficientemente equilibrada que les permita decidir (junto con su familia y su médico si desean) si quieren someterse al cribado o no.

Cribado para el cáncer de próstata: daños claros con beneficios inciertos

En todo el mundo, el cáncer de próstata ocupa el segundo lugar entre los cánceres más frecuentes en los hombres⁽¹⁴⁾, y se divide en dos tipos generales. Algunos hombres padecen una forma agresiva de la enfermedad; estos cánceres peligrosos se diseminan rápidamente y la tasa de mortalidad es alta. Pero muchos hombres tienen cánceres de crecimiento lento que nunca progresarían hasta poner en riesgo la salud durante toda la vida del hombre. Idealmente, una prueba de cribado detectaría los cánceres peligrosos, con la esperanza de que pudieran tratarse, pero no los que crecen lentamente. La razón es que el tratamiento de cualquier clase de cáncer de próstata expone a efectos colaterales preocupantes como la incontinencia y la impotencia, un precio muy alto si el cáncer no hubiese causado problemas en primer lugar⁽¹⁵⁾.

En la mayoría de los hombres con cáncer de próstata, las concentraciones sanguíneas de una sustancia llamada antígeno prostático específico (PSA, por sus siglas en inglés) están aumentadas. Sin embargo, no hay un valor discriminatorio claro que distinga entre los hombres que tienen cáncer y aquellos que no⁽¹⁶⁾, y nada más ni nada menos que un hombre de cada cinco con cánceres clínicamente significativos tienen concentraciones normales de PSA. Por otra parte, a pesar de su nombre, el PSA no tiene nada de “específico”; por ejemplo, tumores prostáticos no cancerosos, infecciones e incluso analgésicos de venta sin receta médica pueden elevar la

SOBREDIAGNÓSTICO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

“El cáncer de próstata se ha descrito como el ejemplo por excelencia del sobrediagnóstico. Esto *no* significa que no haya hombres cuyas vidas se salvaron de una muerte temprana por cáncer de próstata gracias al diagnóstico temprano. Pero... tenemos escasas maneras de saber de antemano *qué* hombres se beneficiarán con el cribado y quiénes recibirán un tratamiento innecesario, a menudo con consecuencias adversas graves para su vida. El problema principal es que mediante el cribado y las pruebas para el cáncer de próstata encontramos muchos más cánceres que nunca antes y, aunque parezca raro, muchos de ellos nunca serían una amenaza para la vida. Antes estos hombres nunca se hubiesen enterado de que tenían cáncer de próstata, continuarían y morirían por otras causas, morirían *con* el cáncer de próstata, en lugar de morir *a causa de* él. Debido a la detección de todos estos cánceres de próstata que son indolentes, muchos más hombres que nunca antes reciben el diagnóstico de cáncer de próstata. De aquí el término de ‘sobrediagnóstico’. Este es el dilema central que enfrenta cada hombre que considera la posibilidad de someterse a las pruebas”

Chapman S, Barratt A, Stockler M. Let sleeping dogs lie? *What men should know before getting tested for prostate cancer*. Sydney: Sydney University Press, 2010: pág. 25

concentración de PSA. Por este único motivo, el PSA claramente tiene serias limitaciones como prueba de cribado.

No obstante, grupos de profesionales y pacientes, así como las compañías que venden las pruebas de PSA, han promovido con entusiasmo estas pruebas en hombres sanos para el cribado del cáncer de próstata, las cuales se han adoptado de manera masiva en muchos países. El grupo de presión en favor del cribado de PSA ha sido especialmente elocuente en los Estados Unidos, donde se calcula que, cada año, se realizan pruebas a 30 millones de hombres, que creen que esto es lo que sensatamente deben hacer. Entonces, ¿cuáles son los datos que demuestran que la detección más temprana del cáncer de próstata con el cribado de PSA mejora el desenlace en un hombre? y ¿qué se sabe sobre los daños asociados con las pruebas?

En la actualidad, está surgiendo evidencia científica de alta calidad sobre los beneficios y los daños del cribado de PSA.

DECLARACIONES DEL DESCUBRIDOR DEL PSA

“La popularidad de la prueba condujo a un desastre enormemente costoso en la salud pública. Es un problema con el que estoy penosamente familiarizado. Descubrí el PSA en 1970...

Los estadounidenses gastan una enorme cantidad de dinero anualmente en las pruebas para el cáncer de próstata. El costo de este cribado es de al menos tres mil millones de dólares, gran parte de la cual pagan Medicare y la Administración de Veteranos.

El cáncer de próstata puede tener mucha prensa, pero tenga en cuenta los números: los hombres estadounidenses tienen una probabilidad del 16% en toda su vida de recibir un diagnóstico de cáncer de próstata, pero la probabilidad de morir a causa de este cáncer es de apenas el 3%. Esto se debe a que la mayoría de los cánceres de próstata crecen lentamente. En otras palabras, los hombres suficientemente afortunados como para alcanzar una edad avanzada tienen muchas más probabilidades de morir con cáncer de próstata que a causa de este cáncer.

Aun así, la prueba es apenas más eficaz que lanzar una moneda. Como he tratado de aclarar desde hace ya muchos años, las pruebas de PSA no pueden detectar el cáncer de próstata y, lo que es más importante, no pueden distinguir entre los dos tipos de cáncer de próstata: el que mata y el que no”.

Ablin RJ. The great prostate mistake. *New York Times*, 10 de marzo de 2010.

En 2010, se revisaron sistemáticamente los resultados de todos los ensayos pertinentes. Esta evaluación mostró que, aunque el cribado de PSA aumentó las probabilidades de recibir un diagnóstico de cáncer de próstata (como se esperaría), no hubo un impacto significativo en la tasa de mortalidad por el cáncer ni en la tasa mortalidad general⁽¹⁷⁾.

Entonces, ¿la opinión se está volviendo en contra del cribado de PSA? Richard Ablin, el descubridor del PSA, verdaderamente cree que debería, y lo ha dicho durante años. En 2010, comentó en un escrito: “Nunca soñé que mi descubrimiento de cuatro decenios atrás conduciría a tal desastre, impulsado por el lucro, en la salud pública. La comunidad médica debe enfrentarse a la realidad y detener el uso inadecuado del cribado de PSA. Al hacerlo, se ahorrarían miles de millones de dólares y se rescataría

a millones de hombres de tratamientos innecesarios y debilitantes”. Al menos, cualquier hombre que vaya a someterse a las pruebas de PSA debería ser informado antes acerca de las limitaciones y posibles consecuencias adversas de estas. Tal como un grupo de expertos señaló: “se debe advertir [a los hombres] que la prueba no puede informarles si tienen un cáncer potencialmente mortal, pero podría arrastrarlos hacia una maraña de pruebas y tratamientos que quizás habría sido mejor evitar”⁽¹⁸⁾.

Cribado para el cáncer de pulmón: ¿temprano pero no lo suficiente?

El cribado puede detectar la enfermedad de forma más temprana, pero no siempre lo suficiente como para marcar la diferencia (véase la figura).

Algunos cánceres, como el de pulmón, se diseminan en el cuerpo antes de que el paciente presente algún síntoma y antes de que alguna prueba pueda detectar la presencia del cáncer. Los intentos por detectar el cáncer de pulmón a través de las radiografías de tórax ilustran este problema (véase la estadio B en la figura).

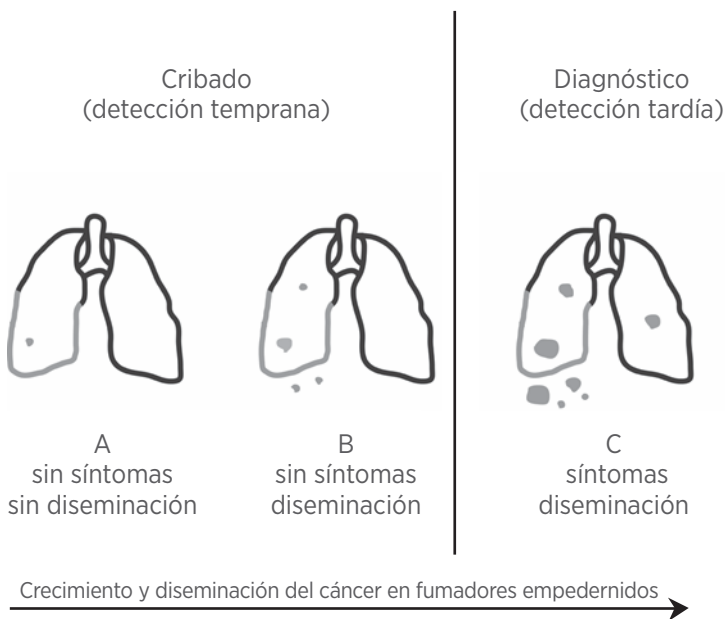


Figura 6: Crecimiento y diseminación del cáncer de pulmón en fumadores empedernidos.

LA VENTA DEL CRIBADO

“La venta del cribado puede ser fácil. Induzca el miedo exagerando el riesgo. Ofrezca esperanza exagerando el beneficio del cribado. Y no mencione los daños. Es especialmente fácil con el cáncer, ningún otro diagnóstico es más temido. Y todos conocemos el mantra: la detección temprana es la mejor protección. Dúdelo y le podrán sugerir que necesita que le examinen la cabeza.

‘Si es una mujer mayor de 35 años, asegúrese de programar una mamografía. A menos que aún no esté convencida de su importancia. En cuyo caso, deberá examinarse algo más que las mamas’. Antiguo póster de la American Cancer Society. Los mensajes que venden el cribado están por todos lados. En las noticias, normalmente se cuentan casos de famosos que afirman haber salvado sus vidas gracias al diagnóstico temprano del cáncer. Es muy poco frecuente escuchar historias de aquellos perjudicados por el sobrediagnóstico o el sobretratamiento. Las revistas populares narran historias con una gran carga emotiva, aunque para nada representativas, sobre mujeres jóvenes con cáncer de mama y sus miedos de morir y dejar a sus hijos pequeños.

Los centros médicos utilizan el cribado como estrategia comercial, y ofrecen pruebas gratuitas para atraer pacientes. Los anuncios de servicio público, como el lema mencionado de la American Cancer Society, hablan por sí solos”.

Woloshin S, Schwartz LM. Numbers needed to decide. *Journal of the National Cancer Institute* 2009;101:1163-65.

En los años setenta, varios estudios grandes en fumadores empedernidos mostraron que, aunque los cánceres se detectaron antes, no había ningún dato probatorio de que esta detección temprana hubiera producido una disminución en las muertes por esta enfermedad. Los cánceres de pulmón detectados en las radiografías ya se habían diseminado fuera de los pulmones. De este modo, los pacientes vivieron más tiempo con el diagnóstico de cáncer y recibieron tratamiento antes, pero esto no influyó en su esperanza de vida.

Más recientemente, un ensayo aleatorizado grande, en el que participaron 53 000 fumadores actuales y exfumadores

empedernidos, comparó el cribado por radiografía de tórax con el cribado por un tipo especial de tomografía computarizada (TC) llamada TC helicoidal. Ambos grupos se asignaron a tres procedimientos de cribado anuales. La TC helicoidal diagnosticó los cánceres de pulmón en un estadio más temprano que las radiografías de tórax, y en una proporción pequeña de pacientes esto fue lo suficientemente temprano (estadio A en la figura) para que el tratamiento fuera beneficioso (354 muertes por cáncer de pulmón en el grupo de TC helicoidal frente a 442 en el grupo de radiografía de tórax). Pero este resultado beneficioso vino a cuenta de una gran proporción de personas rotuladas erróneamente con cáncer de pulmón. En general, por cada 1000 fumadores empedernidos que se realizaron tres radiografías o tomografías anuales, durante ocho años de seguimiento, tres menos murieron de cáncer de pulmón. Pero aún así 15 murieron de cáncer de pulmón a pesar de la detección temprana y 250 recibieron un resultado falso positivo que requirió una investigación más profunda⁽¹⁹⁾.

Pruebas genéticas: a veces útiles, muchas veces inciertas

No hace mucho tiempo, las “pruebas genéticas” estaban más o menos confinadas a trastornos raros de un solo gen; por ejemplo, la enfermedad de atrofia muscular que comienza en la niñez llamada distrofia muscular de Duchenne, o la enfermedad de Huntington, un trastorno progresivo del sistema nervioso que generalmente comienza a afectar a las personas de mediana edad. Las pruebas genéticas se realizan para diagnosticar estas afecciones, pero también se pueden utilizar para analizar a personas sanas cuyos antecedentes familiares indican que sus probabilidades de desarrollar el trastorno en cuestión están por encima del promedio, y para orientar su planificación familiar reproductiva.

Sin embargo, la mayoría de las enfermedades no pueden atribuirse a un único gen defectuoso. Normalmente, las enfermedades dependen de la forma en que interactúan las variantes de riesgo (mutaciones o alteraciones) en diversos genes y de la interacción de estas variantes de riesgo genético con los factores ambientales. La enfermedad únicamente se manifestará cuando exista una combinación “crítica” de las variantes de riesgo genético y los factores ambientales⁽¹⁾.

A pesar de la complejidad de atribuir la mayoría de las afecciones a genes aberrantes, los medios de comunicación y los promotores de las pruebas genéticas que se ofrecen directamente al consumidor exaltan la supuesta virtud y la simplicidad del perfil

NO JUEGUE AL PÓQUER CON SUS GENES

[...] “Actuar conociendo las variantes de un único gen (o incluso unos pocos) es similar a apostar todo su dinero en una mano de póquer cuando solo ha visto una carta. No sabe qué mano de factores genéticos le han repartido, ni qué efectos tendrá su entorno y aquí, en lugar de cinco cartas, hay más de 20 000 genes y varios miles de factores ambientales. El efecto de un gen puede cancelarse por el efecto del estilo de vida, los antecedentes familiares o la presencia de otros genes protectores. Muchos de nosotros tenemos genes defectuosos sin que provoquen alguna vez una enfermedad”.

Sense About Science. Making sense of testing: a guide to why scans and other health tests for well people aren't always a good idea. Londres: Sense About Science 2008, pág. 7. Se puede consultar en www.senseaboutscience.org

de riesgo genético. Todo lo que debe hacer es enviar una muestra de saliva a una empresa para que realicen un análisis de ADN, y ellos se quedarán con su dinero y le enviarán su perfil. Pero es poco probable que la información que reciba lo ayude (a usted o a su médico) a realizar predicciones razonables sobre su riesgo de enfermedad, menos aún lo que se podría hacer sobre eso, si es que algo se puede hacer. Este enfoque “hágalo usted mismo” claramente no cumple con los criterios para una prueba de cribado útil (véase abajo). Sin embargo, el resultado lo puede poner muy ansioso y hacer que la toma de decisiones sea difícil, y también puede tener consecuencias más amplias, por ejemplo, en los miembros de su familia. Como dijo un periodista australiano especializado en salud: “Para cualquier persona preocupada por la progresiva medicalización de la vida, el mercado de las pruebas genéticas es, por cierto, una de las últimas fronteras, donde una tecnología aparentemente inocua puede ayudar a que personas sanas muten en pacientes temerosos, y su condición de ser humano sea redefinida por múltiples predisposiciones genéticas para enfermedades y muerte temprana”⁽²⁰⁾.

El objetivo del cribado y la importancia de la evidencia científica

Los ejemplos presentados demuestran que, antes de precipitarse en el cribado generalizado, vale la pena detenerse un momento para considerar las características clave de los programas de cribado y recordarnos a nosotros mismos cuál es su objetivo. Las personas a las que se les ofrece el cribado no tienen, o no han notado, los signos o síntomas de la afección para la cual se realizarán las pruebas; no han buscado atención médica para el trastorno en cuestión. El propósito de realizar el cribado de personas individuales o poblaciones es reducir el riesgo de muerte o de una futura enfermedad específica al ofrecer una prueba que tiene la intención de identificar a las personas que podrían beneficiarse con el tratamiento ^(1, 21). El objetivo del cribado no es simplemente diagnosticar una enfermedad de forma más temprana, esto quizás no ayude a nadie e incluso puede hacer daño.

Los criterios básicos para juzgar la utilidad de las pruebas de cribado se recogieron en un informe de la Organización Mundial de la Salud en 1968⁽²²⁾. Estos criterios se han pulido aún más para reflejar la forma en que actualmente se presta la atención de la salud. Las personas a las que se les ofrece el cribado necesitan información completa sobre las pruebas ofrecidas, incluidos los posibles daños, las consecuencias y las limitaciones, además de los posibles beneficios. De este modo, podrán tomar una decisión fundamentada. Básicamente, los puntos clave se pueden resumir en negarse al cribado a menos que cumplan las siguientes condiciones:

- La enfermedad para la cual se realizará el cribado es importante desde el punto de vista de la salud pública; por ejemplo, es grave o afecta a una gran cantidad de personas.
- La enfermedad tiene una fase inicial reconocible.
- Existe un tratamiento eficaz y aceptable de la enfermedad, de modo que el cribado tenga probabilidad de influir en su desenlace.
- Existe una prueba válida y fiable para la enfermedad que es aceptable para las personas a las que se les ofrece el cribado.
- El programa de cribado es de buena calidad y económico en el entorno en el que se ofrecerá.

EL CIRCO DEL CRIBADO

En 2009, un profesor de neurología, recientemente jubilado e interesado desde hace mucho tiempo en la prevención de los accidente cerebrovasculares, se enteró de que unos vecinos habían recibido un folleto de invitación para realizarse unas pruebas de detección de accidente cerebrovascular y otras complicaciones de la enfermedad cardiovascular. El folleto, de una compañía de pruebas de cribado vascular, los invitaba a concurrir a una iglesia local (y pagar £152, US\$230, €170) por una serie de pruebas. Muy intrigado, ya que parte de la información del folleto era realmente desorientadora, decidió ir el mismo.

“El primero fue el cribado para el aneurisma aórtico (agrandamiento de la arteria principal que lleva la sangre desde el corazón) con una ecografía que la realizaba una mujer que no quería involucrarse en una conversación sobre las consecuencias que podría implicar el hallazgo de un aneurisma. Luego venía la medición de la presión arterial en el tobillo y el brazo, ‘para problemas con la circulación’... seguida de una pequeña bonificación no vascular: evaluación de la osteoporosis en el tobillo. Posteriormente venía la electrocardiografía para detectar ‘problemas con las dos cavidades superiores del corazón’... Y, finalmente, ecografía de la carótida (arteria del cuello) para detectar una ‘acumulación de placa’. Cuando les pregunté cuáles podrían ser las consecuencias de esto, me dijeron que podrían formarse coágulos sanguíneos y provocar un accidente cerebrovascular. Al insistirles sobre la clase de tratamiento que podría recibir, ofrecieron una vaga noción de los anticoagulantes, pero nada sobre cirugía hasta que pregunté directamente si esa podría ser una opción, y en realidad lo era. ‘¿Podría ser peligrosa?’, indagué inocentemente. La respuesta fue que cualquier riesgo dependería de un análisis completo del médico clínico, con quien yo debía discutir las alteraciones que podría presentar alguna de las pruebas.

Todo esto se llevaba a cabo sin ninguna privacidad (excepto el cribado para el aneurisma aórtico)... Parecía que no había ningún médico presente y el equipo no mostraba tener intención ni voluntad de entablar una conversación sobre las consecuencias de los resultados falsos positivos o falsos negativos, las consecuencias pronosticadas de las verdaderas anomalías, o los riesgos y beneficios de cualquier tratamiento.

(continúa en la página siguiente)

4. ANTES NO NECESARIAMENTE SIGNIFICA MEJOR

(continuación del cuadro “El circo del cribado”)

Esto era simplemente cribado, nada más ni nada menos, hecho por dinero. Recibiría los resultados en 21 días laborables y mi médico clínico debería solucionar las consecuencias emocionales y físicas de cualquier anomalía, verdadera o falsa, aunque no haya solicitado las pruebas. Inevitablemente todo este circo del cribado es propenso a provocar ansiedad en las personas vulnerables sin analizar ni hacerse responsable en lo más mínimo de las consecuencias de cualquier alteración descubierta”.

Warlow C. The new religion: screening at your parish church.
BMJ 2009;338:b1940

- La información dada a las personas es imparcial, está fundamentada en evidencia científica de calidad y es clara sobre los posibles daños (por ejemplo, sobrediagnóstico que lleva a sobretratamiento), además de los posibles beneficios.
- La invitación para el cribado no es coercitiva, es decir, debe indicar que es razonable rechazarla.
- Las probabilidades de causarles daño físico o psicológico a las personas a las que se les ofrece el cribado son menores que las probabilidades de que obtengan un beneficio.
- Existen establecimientos adecuados para el diagnóstico y el tratamiento de las anomalías detectadas a través del cribado.

Estos criterios refuerzan nuestro mensaje al comienzo de este capítulo: cualquier decisión de introducir un programa de cribado debe estar fundada en evidencia científica de calidad, no solo sobre su eficacia sino también sobre su potencial para causar daño.

¿ALGUIEN ES NORMAL?

Tomografías computarizadas de cuerpo entero

Entre las pruebas que se ofrecen en las clínicas privadas se encuentra la TC de cuerpo entero para examinar la cabeza, el cuello, el tórax, el abdomen y la pelvis. Se ofrecen de forma directa al público y, habitualmente, se realizan sin consultar al médico

general de la persona. A menudo, las tomografías de cuerpo entero se promocionan como una forma de mantenerse un paso por delante de las posibles enfermedades, con la premisa de que un resultado “normal” será tranquilizador. No solo estas pruebas son costosas, sino que tampoco existe evidencia científica de que se obtiene algún beneficio para la salud en general al realizar estas pruebas en personas sin signos o síntomas de enfermedad.

Además, la exposición a la radiación es considerable y llega a ser 400 veces más que una radiografía de tórax. Es tan grande esta cifra que, en 2007, el Comité sobre los Aspectos Médicos de la Radiación en el Medio Ambiente (COMARE) del Reino Unido recomendó encarecidamente que “los servicios que ofrezcan tomografía de cuerpo entero a personas asintomáticas deben dejar de hacerlo”.

En 2010, después de una consulta, el gobierno británico anunció su intención de instituir reglamentaciones más severas para el uso de las tomografías de cuerpo entero. Del mismo modo, la FDA advirtió a la población que estas tomografías no tienen ningún beneficio probado para las personas sanas, y comentó: “Muchas personas no se dan cuenta de que una tomografía de cuerpo entero no les dará necesariamente la tranquilidad que desean ni la información que les permitiría prevenir un problema de salud. Por ejemplo, un hallazgo anormal puede no ser grave y un hallazgo normal puede ser inexacto” ⁽²³⁻²⁵⁾.

Encontrar el equilibrio

Nunca será fácil encontrar el equilibrio entre la búsqueda demasiado afanosa de la enfermedad y el fracaso en la identificación de las personas que pueden beneficiarse de la detección temprana, y esto llevará inevitablemente a tomar decisiones impopulares. Todos los sistemas de atención sanitaria deben utilizar sus recursos de forma eficiente si se pretende un beneficio para toda la población. Este principio fundamental sin duda significa que los programas de cribado no solo deben estar basados en evidencia científica sólida cuando se implementan, sino también examinarse constantemente para verificar su utilidad a medida que obtiene más evidencia científica y que las circunstancias cambian. Una cuestión importante que debe analizarse es si los programas de cribado deben ofrecerse a grandes sectores de la población o si deben dirigirse a aquellos que tienen un riesgo alto de desarrollar una enfermedad.

PUNTOS CLAVE

- El diagnóstico más temprano no necesariamente conduce a mejores desenlaces; a veces empeora la situación.
- Los programas de cribado solo deben introducirse si están basados en la evidencia científica sólida de sus efectos.
- No introducir un programa de cribado puede ser la mejor opción.
- Se debe proporcionar información equilibrada a las personas a quienes se les ofrece el cribado.
- A menudo, se exageran los beneficios del cribado.
- Los daños del cribado con frecuencia se minimizan o se ignoran.
- Es esencial una buena comunicación sobre los beneficios, los daños y los riesgos del cribado.

5. Cómo enfrentar la incertidumbre acerca de los efectos de los tratamientos

En el presente capítulo, se analizarán las incertidumbres que rodean casi invariablemente a los efectos atribuidos a los tratamientos, ya sean nuevos o viejos. Por ejemplo, pocos probablemente cuestionarían el uso habitual de oxígeno en las personas que tuvieron un ataque cardíaco; sin embargo, no hay evidencia científica convincente acerca de que sea de ayuda y existen algunas pruebas de que puede causar daño. Nunca se ha tratado esta incertidumbre de manera adecuada⁽¹⁾, y muchos otros efectos de los tratamientos están en discusión.

EFFECTOS DRÁSTICOS DE LOS TRATAMIENTOS: EXCEPCIONALES Y FÁCILMENTE DISTINGUIBLES

Solo rara vez la evidencia científica estará tan netamente definida que no habrá lugar para la duda acerca de si el tratamiento funciona⁽²⁾. En tales casos, el efecto del tratamiento suele ser drástico e inmediato. Tomemos el ejemplo del trastorno del ritmo cardíaco conocido como fibrilación ventricular, en el que la contracción de las fibras musculares en los ventrículos del corazón (cavidades inferiores) no es sincrónica. Es una urgencia médica, ya que la muerte puede producirse en cuestión de minutos. La técnica de “sacudir” al corazón con corriente eléctrica directa de un desfibrilador aplicado en el tórax se utiliza para normalizar el ritmo del corazón; cuando se tiene éxito, el efecto es casi instantáneo.

Otros efectos drásticos (véase también el capítulo 6) se obtienen con el drenaje del pus para aliviar el dolor de los abscesos, la transfusión sanguínea para el choque provocado por una hemorragia intensa y la insulina (una hormona producida por el páncreas) para la diabetes. Hasta los años veinte, los pacientes con diabetes tenían una vida corta, sufrían mucho y se consumían; sus concentraciones de

azúcar en la sangre eran incontrolablemente altas. Muy pronto, los resultados iniciales de las pruebas con animales llevaron al uso de insulina en los pacientes, con un éxito sobresaliente: en aquella época, la respuesta fue casi milagrosa. Otro ejemplo de la misma época fue el uso de hígado, que más adelante se demostró que era una fuente de vitamina B12, para los pacientes con anemia perniciosa. En este tipo de anemia, que entonces era mortal, la cantidad de glóbulos rojos disminuye de manera gradual hasta niveles peligrosamente bajos, lo que ocasiona en los pacientes una palidez fantasmal y una debilidad profunda. Cuando se administró extracto hepático a estos pacientes, se recuperaron rápidamente. Hoy en día, la vitamina B12 es la prescripción habitual para este tipo de anemia.

Algunos ejemplos de principios de este siglo muestran resultados igualmente asombrosos.

Tratamiento con láser de las manchas en vino de Oporto

Las marcas de nacimiento conocidas como manchas en vino de Oporto (hemangiomas planos) son causadas por una malformación permanente de los vasos sanguíneos de la piel que se encuentran dilatados. Se presentan con frecuencia en la cara, persisten, muchas veces se oscurecen a medida que el niño crece y pueden ser verdaderamente desfigurantes. A través de los años, se probaron numerosos tratamientos, entre ellos, congelación, cirugía y radioterapia, que produjeron escaso impacto y muchos efectos colaterales. La introducción del tratamiento con láser trajo resultados impresionantes: la mejoría se aprecia generalmente después de una sola sesión de láser en la mayoría de los tipos de lesiones, y el daño provocado por la dispersión del calor del láser a los tejidos cutáneos circundantes es transitorio⁽²⁻³⁾.

Imatinib para la leucemia mieloide crónica

También se observaron resultados impresionantes en pacientes que recibieron imatinib para la leucemia mieloide crónica⁽⁴⁻⁵⁾.

Antes de que apareciera el imatinib en los últimos años de la década del noventa, este tipo de leucemia respondía muy mal a los tratamientos convencionales. Cuando se probó el medicamento nuevo, en un principio en los pacientes que no habían respondido al tratamiento convencional, las perspectivas para ellos mejoraron en gran medida. El imatinib estabiliza la enfermedad, parece prolongar la vida considerablemente en comparación con la era previa al imatinib y tiene efectos colaterales en su mayoría leves. Ahora se lo considera la primera opción de tratamiento.

El beso de la madre

Los enfoques de bajo componente tecnológico también pueden tener efectos drásticos. Los niños pequeños a veces se llevan a la nariz objetos pequeños, como juguetes de plástico o cuentas. Pero a menudo no pueden soplar la nariz para sacar el cuerpo extraño. La “técnica del beso” para desalojar el objeto ofensivo, que consiste en que uno de los padres cierre el orificio nasal que no está obstruido mientras sopla por la boca del niño, es la simplicidad en sí misma, además de ser eficaz^(2, 6).

Un tratamiento nuevo para los hemangiomas en fresa

Los tratamientos con efectos drásticos suelen descubrirse por accidente. Tomemos el ejemplo de una afección que se presenta en los lactantes llamada hemangioma, que, al igual que las manchas de vino de Oporto, también se deben a una malformación de los vasos sanguíneos inmaduros. En los hemangiomas, pequeños vasos sanguíneos se unen para formar una tumoración o bulto. En su mayoría, los hemangiomas afectan la piel, habitualmente en la cabeza y el cuello, pero también pueden presentarse en órganos internos, como el hígado. Las lesiones cutáneas, conocidas también como marcas de fresa debido a su aspecto elevado y de color rojo brillante, generalmente no son visibles al nacer, sino que suelen aparecer alrededor de la primera semana de vida. Tienden a crecer rápidamente en los primeros tres meses, y luego la velocidad de crecimiento disminuye. En la mayoría de los casos, desaparecen sin intervención cuando el niño llega a los cinco años y dejan una marca rosa pálido o un poco de piel desprendida.

Sin embargo, algunos hemangiomas necesitan tratamiento debido a su ubicación; por ejemplo, pueden cubrir un ojo u obstruir la nariz. O bien, el tratamiento puede ser necesario por otras complicaciones. Los hemangiomas ulcerados pueden infectarse, o puede desarrollarse una insuficiencia cardíaca en los pacientes con lesiones muy grandes, ya que el corazón debe bombear demasiada sangre a través de los vasos sanguíneos de la tumoración.

Hasta hace poco tiempo, la primera opción de tratamiento médico para los hemangiomas problemáticos eran los corticoesteroides. Luego en 2008, algunos médicos obtuvieron resultados asombrosos con otro tratamiento que descubrieron por casualidad. Estaban utilizando corticoesteroides para tratar a un bebé con un hemangioma enorme que cubría casi todo el rostro y el ojo derecho. Sin embargo, a pesar de este tratamiento, el bebé desarrolló una insuficiencia cardíaca. Entonces, comenzaron a administrarle el fármaco convencional para esta

EL PROGRESO GRADUAL NO LLEGA A LOS TITULARES

“La ciencia en sí misma funciona muy mal como historia para las noticias: por su misma naturaleza es un tema para la sección de ‘curiosidades’, porque generalmente no progresa mediante grandes adelantos repentinos y trascendentales. Avanza con temas y teorías que surgen gradualmente, respaldada por una plataforma de evidencia científica proveniente de una cantidad de disciplinas diferentes con niveles explicativos distintos, no obstante, los medios de comunicación siguen obsesionados con los ‘nuevos adelantos’”.

Goldacre B. *Bad Science*. Londres: Fourth Estate, 2008, pág. 219.

afección, llamado propranolol. Para su asombro, el aspecto del hemangioma comenzó a mejorar en 24 horas, y en el plazo de una semana el tumor se había reducido lo suficiente como para que el bebé pudiese abrir el párpado. Después de seis meses de tratamiento, el hemangioma había desaparecido. Durante el año siguiente, los médicos siguieron utilizando propranolol en una docena de niños y obtuvieron un éxito similar. Otros médicos reprodujeron estos resultados impresionantes en un pequeño número de niños, y el propranolol ahora se está estudiando más en profundidad en una mayor cantidad de lactantes⁽⁷⁻⁸⁾.

EFECTOS MODERADOS DE LOS TRATAMIENTOS: COMUNES Y NO TAN OBVIOS

La mayoría de los tratamientos no tienen efectos drásticos, y se necesitan pruebas imparciales para evaluarlos. Además, en ocasiones, un tratamiento puede tener un efecto drástico en algunas circunstancias, pero no en otras.

Aunque la vitamina B12 sin duda fue eficaz para la anemia perniciosa (véase arriba), aún persiste la controversia acerca de la frecuencia del tratamiento, a saber, si debe ser trimestral o más frecuente. Esa pregunta solo podrá responderse mediante pruebas rigurosas que comparen las opciones. Y si bien el alivio del dolor con las prótesis de cadera es asombroso, los beneficios relativos de los distintos tipos de articulaciones artificiales de la cadera son mucho más sutiles, y no obstante, pueden ser importantes.

Por ejemplo, algunas pueden sufrir un desgaste más rápido que otras. Con el tratamiento con láser de las manchas de nacimiento en vino de Oporto (véase arriba), también queda aún mucho por aprender. Mientras que este tratamiento sigue siendo el “criterio de referencia”, continúan las investigaciones sobre por qué algunas lesiones se vuelven a oscurecer después de varios años y sobre los efectos de los distintos tipos de láseres, posiblemente combinados con el enfriamiento de la piel⁽⁹⁻¹⁰⁾.

La aspirina reduce de manera considerable el riesgo de muerte en pacientes que sufrieron un ataque cardíaco si se administra inmediatamente después del diagnóstico. Sin embargo, el beneficio o perjuicio de la toma de aspirina para prevenir los ataques cardíacos y accidentes cardiovasculares dependerá de si los pacientes tienen una enfermedad cardiovascular subyacente. Los beneficios, como la reducción del riesgo de ataques cardíacos, accidentes cardiovasculares y muerte por causas cardiovasculares, deben sopesarse con los riesgos, es decir, la hemorragia, especialmente el tipo de accidente cerebrovascular causado por la hemorragia cerebral, y la hemorragia intestinal. En los pacientes que ya padecen enfermedad cardiovascular, los beneficios del fármaco superan enormemente los riesgos. Pero en las personas por lo demás sanas, los beneficios de la aspirina no superan claramente el riesgo de hemorragia (véase el capítulo 7)⁽¹¹⁾.

CUANDO LOS PROFESIONALES DISCREPAN

Para muchas enfermedades y afecciones, existe una incertidumbre importante en torno al grado en que los tratamientos funcionan o a qué tratamiento es mejor para qué paciente. Eso no detiene a algunos médicos que tienen opiniones muy firmes sobre los tratamientos, aunque esas opiniones puedan diferir de un médico a otro. Como consecuencia, se puede llegar a una variación considerable en los tratamientos prescritos para una afección determinada.

En los años noventa, mientras estaba de vacaciones en Estados Unidos, Iain Chalmers, uno de los autores, se fracturó un tobillo y fue atendido por un cirujano ortopedista. El cirujano le colocó una férula provisional y dijo que el paso siguiente, una vez que la hinchazón hubiera cedido, sería colocar una escayola o aparato de yeso en la pierna durante seis semanas. Al volver a casa un par de días después, Iain acudió a la clínica local para la atención de fracturas, donde un ortopedista británico, sin vacilación, desechó la recomendación anterior. Comentó que enyesar la pierna sería completamente inapropiado. Habida cuenta de esta obvia incertidumbre profesional, Iain preguntó si podría participar

en un ensayo comparativo para determinar cuál tratamiento era mejor. El cirujano británico respondió que los ensayos comparativos eran para las personas que no están seguras de tener la razón, y que él sí estaba seguro de estar en lo cierto.

¿Cómo puede haber semejante diferencia en las opiniones profesionales, y qué puede hacer un paciente al respecto? Cada uno de los médicos estaba seguro, por separado, acerca del procedimiento correcto. Sin embargo, la amplia divergencia en sus criterios puso de manifiesto la incertidumbre prevaleciente dentro de la profesión en su conjunto acerca de la mejor manera de tratar una fractura común. ¿Había evidencia científica convincente sobre cuál de los tratamientos era mejor? En ese caso, ¿los conocía alguno de los cirujanos, o ambos los desconocían? ¿O en realidad nadie sabía qué tratamiento era mejor? (véase la figura).



Figura 7: ¿Qué debe hacer un médico?

Quizá los dos cirujanos discrepaban en cuanto al valor que cada uno le daba a determinados resultados del tratamiento: el cirujano estadounidense pudo haberse preocupado más por aliviar el dolor, y de allí la recomendación del yeso, mientras que su colega británico pudo haber estado más preocupado por la posible atrofia muscular que ocurre cuando se inmoviliza así una extremidad. En ese caso ¿por qué ninguno de ellos le preguntó a Iain qué resultado le importaba más a él, que era el paciente? Dos decenios más tarde, aún persiste la incertidumbre sobre cómo tratar este problema muy frecuente⁽¹²⁾.

En este caso surgen varios temas distintos. Primero, ¿había evidencia científica fiable sobre comparaciones entre los dos enfoques terapéuticos tan distintos que le estaban recomendando? Si los había, ¿demostraba la evidencia científica sus efectos relativos en cuanto a los distintos resultados (menos dolor o menos atrofia muscular, por ejemplo) que podrían importarles a Iain o a otros pacientes, quienes tal vez tendrían diferentes preferencias al

ENFRENTAR LAS INCERTIDUMBRES: UNA CUESTIÓN DE VIDA O MUERTE

“El hecho de no enfrentar las incertidumbres sobre los efectos de los tratamientos puede traer como consecuencia el sufrimiento y la muerte evitables a una escala masiva. Si cuando se introdujeron el diazepam y la fenitoína como anticonvulsivos para la eclampsia se hubiesen comparado con el sulfato de magnesio, que se ha usado durante décadas, habrían sufrido y muerto cientos de miles de mujeres menos. De igual modo, si los efectos de los corticoesteroides sistémicos para la lesión cerebral traumática se hubiesen evaluado antes de que este tratamiento se adoptara ampliamente, decenas de miles de muertes innecesarias podrían haberse evitado. Estos son solo dos ejemplos de muchos que podrían haberse empleado para ilustrar por qué los médicos tienen una responsabilidad profesional de ayudar a abordar las incertidumbres sobre los efectos de los tratamientos”.

Chalmers I. Addressing uncertainties about the effects of treatments offered to NHS patients: whose responsibility? *Journal of the Royal Society of Medicine* 2007; 100: 440.

respecto? ¿Y qué tal si no había evidencia científica que ofreciera la información necesaria?

Algunos médicos son claros en cuanto a lo que deben hacer cuando no existe evidencia científica fiable sobre los efectos de tratamientos alternativos y están preparados para hablar sobre esta incertidumbre con los pacientes. Por ejemplo, un médico especializado en la atención de personas con accidente cerebrovascular comentó que, aunque la evidencia científica de las investigaciones mostró que a sus pacientes les iría mejor si eran atendidos en una unidad para accidente cerebrovascular, aún no había certeza de si debían recibir medicamentos para desintegrar los coágulos (véase también el capítulo 11). Al analizar las opciones de tratamiento con sus pacientes, explicaba que estos medicamentos pueden ser más beneficiosos que perjudiciales, pero es posible que realmente sean más perjudiciales que beneficiosos. Por ejemplo, debido a la forma en que producen su efecto, los medicamentos pueden reducir los efectos de una clase de accidente cerebrovascular, pero pueden también causar hemorragias cerebrales graves. Luego continuó para explicar por qué, en esas

ABORDAR LA INCERTIDUMBRE ES UN DEBER PROFESIONAL

“Uno de los atributos fundamentales del profesionalismo [...] debe ser la capacidad de distinguir y abordar la incertidumbre en medicina. Cotidianamente los profesionales afrontan y superan con éxito las incertidumbres sobre la patogenia de la enfermedad, sobre el diagnóstico y sobre el tratamiento. No obstante, las incertidumbres intrínsecas en todas estas esferas de la actividad médica rara vez se reconocen explícitamente y algunos profesionales siguen sintiéndose incómodos con las admisiones de la incertidumbre, especialmente en su trato con los pacientes. La incertidumbre, a su vez, es un estímulo primordial para que las investigaciones médicas mejoren la salud humana, lo que es misión fundamental del Consejo de Investigación Médica (MRC), organismo público inglés para la promoción de la investigación médica. En el futuro, será cada vez más importante que los profesionales médicos adopten los resultados de los hallazgos acumulados de las investigaciones pertinentes a su área de práctica, de modo que conozcan dónde existen incertidumbres persistentes y qué investigación está en curso o es necesaria para resolverlas. En general, una señal de profesionalismo en el futuro será la concienciación sobre la investigación para el beneficio de los pacientes. Algunos profesionales médicos participarán activamente en la investigación, pero todos deben procurar alentarla y, cuando sea apropiado, facilitar la participación activa de sus pacientes en los programas de investigación médica y aplicar los resultados de esta investigación en el ejercicio de su profesión”.

De: Medical Research Council response to Royal College of Physicians consultation on medical professionalism. 2005

circunstancias, creyó que solo podría recomendar este tratamiento en el contexto de una comparación rigurosa, que ayudaría a reducir la incertidumbre⁽¹³⁾. Estas incertidumbres sobre los medicamentos para desintegrar los coágulos persisten⁽¹⁴⁾.

Uso de la cafeína para problemas respiratorios en bebés prematuros

Las grandes variaciones entre los tratamientos empleados para una afección en particular ponen de manifiesto la incertidumbre de los

profesionales respecto a los beneficios de los distintos tratamientos. Y las prácticas arraigadas pueden retrasar el momento en que se aborden tales incertidumbres mediante pruebas imparciales. Un ejemplo contundente es el uso de la cafeína en los bebés prematuros. A menudo, estos bebés presentan dificultad para respirar bien y, en ocasiones, dejan de respirar durante un tiempo muy breve; este problema se conoce como apnea del prematuro y afecta a la mayoría de los bebés que nacen con menos de 34 semanas de gestación. A finales de los años setenta, se demostró que el tratamiento con cafeína reducía estos episodios y posteriormente algunos pediatras comenzaron a emplearlo.

No obstante, los efectos de la cafeína seguían siendo objeto de polémica. Aunque las pruebas imparciales habían mostrado que la cafeína reducía los episodios de apnea, muchos pediatras no creían que estos tuvieran la suficiente gravedad como para justificar el uso del fármaco y a algunos les preocupaba que el fármaco no fuese seguro para estos bebés tan pequeños. Esto trajo como consecuencia que algunos bebés recibieran el tratamiento y otros no. Cuando finalmente se abordaron estas incertidumbres generalizadas mediante un estudio internacional a gran escala, más de 30 años después de la introducción del tratamiento, resultó que este sencillo tratamiento no solo reduce las dificultades respiratorias sino que también, y lo que es más importante, aumenta significativamente las probabilidades de supervivencia a largo plazo sin parálisis cerebral y retraso en el desarrollo del lactante. Si estas incertidumbres se hubiesen abordado cuando el tratamiento se introdujo, menos bebés hubiesen desarrollado discapacidades⁽¹⁵⁻¹⁶⁾.

Antibióticos en el trabajo de parto prematuro

Las pruebas imparciales de los tratamientos con efectos beneficiosos deseados, y que se supone son inocuos, pueden mostrar que ninguna de las dos opciones es verdadera. Los médicos prescriben tratamientos con la mejor de las intenciones, en especial cuando pueden ofrecer esperanza en una situación desesperada. Por ejemplo, una teoría sugirió que una infección “silenciosa” (subclínica) podría desencadenar el trabajo de parto prematuro y el parto antes de término. La teoría condujo a los médicos a prescribir antibióticos a algunas embarazadas con la esperanza de que pudiese ayudar a prolongar el embarazo. Nadie pensó seriamente que el uso de antibióticos de este modo causaría algún problema grave. De hecho, existe evidencia científica de que las mismas mujeres deseaban recibir antibióticos, con una actitud de “probemos esto, no puede hacer ningún daño”.

LOS MÉDICOS HABLAN SOBRE LAS CONJETURAS AL PRESCRIBIR

En una conversación ficticia entre dos médicos, un médico general plantea lo siguiente: “Mucho de lo que hacemos son conjeturas, y no creo que ni tú ni yo estemos muy cómodos con eso. La única manera de determinar si algo funciona es con un ensayo adecuado, pero es muy complicado. Entonces, ¿qué hacemos? Hacemos lo que nos parece correcto. Y estoy seguro que muchas veces es adecuado... por la experiencia clínica y todo eso. Quizá el resto del tiempo tenemos las mismas probabilidades de hacer mal que de hacer bien, pero como eso que hacemos no se llama ensayo, nadie lo reglamenta y ninguno de nosotros aprende de los resultados”.

Adaptado de Petit-Zeman S. Doctor, what's wrong? Making the NHS human again. Londres: Routledge, 2005, pág. 79-80.

Cuando finalmente se realizó una prueba imparcial de este tratamiento, los resultados tuvieron consecuencias clínicas claras. Para comenzar, no fue posible detectar ningún beneficio real. Encima de eso, el seguimiento a largo plazo de los bebés que participaron en el estudio mostró que aquellos que habían estado expuestos a antibióticos tenían más probabilidades que aquellos en el grupo de comparación de presentar parálisis cerebral y problemas con el habla, la visión y la marcha. Estos riesgos de los antibióticos habían pasado desapercibidos durante los decenios en que se prescribieron antibióticos a las mujeres sin evidencia científica adecuada sobre sus efectos obtenidos de pruebas imparciales. Como sucede a menudo, aquellos que recibieron un tratamiento evaluado inadecuadamente en la práctica clínica “normal” tenían más probabilidades de resultar perjudicados que aquellos que recibieron el mismo tratamiento prescrito en un contexto de investigación. Para decirlo con otras palabras, en general, las personas tuvieron más riesgo cuando tomaron los fármacos como fruto de una prueba no imparcial⁽¹⁷⁻¹⁹⁾.

Cáncer de mama

El tratamiento del cáncer de mama (véase el capítulo 3) ofrece otro ejemplo de incertidumbre profesional. Existe una variabilidad considerable en el uso de la cirugía, la radioterapia y la quimioterapia. Aún no está definido cuál es el mejor tratamiento de los cánceres de mama en fases muy iniciales y de las lesiones “precancerosas”,

ni tampoco el número ideal de ganglios linfáticos que deben extirparse de la axila, o si en realidad se debe extirpar alguno⁽²⁰⁾. Como si todo esto no fuera suficiente, algunos temas de especial interés para las pacientes, como el alivio de la fatiga que acompaña al tratamiento o la mejor manera de tratar el linfedema del brazo (una consecuencia molesta e incapacitante de las operaciones y la radioterapia en la axila), todavía no se han investigado suficientemente.

ABORDAJE DE LAS INCERTIDUMBRES ACERCA DE LOS EFECTOS DE LOS TRATAMIENTOS

¿Cuál es el camino a seguir? Los médicos deben poder valerse de los recursos que proporcionan la mejor evidencia científica actual sobre un tratamiento, tomados de la experiencia colectiva y de revisiones sistemáticas de estudios de investigación fiables que existan. Si, luego de hacer esto, la incertidumbre sobre el tratamiento aún persiste, deben estar preparados para hablar del tema con sus pacientes y explicarles el porqué. Posteriormente, pacientes y médicos pueden analizar las opciones juntos, teniendo en cuenta las preferencias del paciente. De estas conversaciones pueden surgir más incertidumbres que se deben reconocer y abordar. Solo al admitir juntos que aún existen incertidumbres, se puede lograr un avance firme hacia la obtención de tratamientos más adecuados y seguros. Por lo tanto, la incertidumbre es una condición necesaria para el progreso, no una admisión de “derrota”.

Esta actitud positiva hacia el abordaje de las incertidumbres actualmente se refleja en algunas directrices para los profesionales. En el Reino Unido, la última versión de la guía *Good Medical Practice* del Consejo Médico General indica a los médicos que, como parte del mantenimiento y la mejora de su labor profesional, “deben ayudar a resolver las incertidumbres sobre los efectos de los tratamientos”⁽²¹⁾. A tal efecto, los pacientes y los médicos deben colaborar para diseñar mejores investigaciones (véase el capítulo 11).

PROPORCIONAR TRATAMIENTO COMO PARTE DE UNA PRUEBA IMPARCIAL

Entonces, ¿qué debería suceder cuando existe una incertidumbre importante sobre los efectos de los tratamientos nuevos o antiguos que no se evaluaron de forma adecuada? Una respuesta obvia es seguir el ejemplo del médico que atiende a pacientes con accidente cerebrovascular, como se describió anteriormente: abordar la incertidumbre ofreciendo tratamientos mal evaluados solo dentro del contexto de una investigación que se haya diseñado para averiguar más sobre los efectos deseados e indeseados.

Un estudioso de la ética médica lo expresó así:

“Si no estamos seguros de los beneficios intrínsecos relativos de un tratamiento determinado, no podemos estar seguros de esos beneficios en ningún uso específico de ellos, como sería al tratar a un paciente en particular. Así pues, parece irracional y contrario a la ética insistir en uno u otro sentido antes de que se concluya un ensayo apropiado. Por lo tanto, la respuesta a la pregunta sobre cuál es el mejor tratamiento para el paciente será: ‘El ensayo’. El ensayo es el tratamiento. ¿Es un experimento? Sí. Pero lo único que eso implica es hacer una elección en condiciones de incertidumbre, sumado a la recopilación de datos. ¿Importa que la elección sea ‘aleatoria’? Lógicamente, no. Después de todo, ¿qué otro mecanismo mejor existe para hacer una elección en condiciones de incertidumbre?”⁽²²⁾.

La administración de tratamientos como parte de pruebas imparciales puede ayudar a lograr un cambio profundo en los resultados para los pacientes. La historia de la leucemia infantil es un ejemplo muy elocuente de esto. Hasta los años sesenta, casi todos los niños con leucemia morían poco después de habersele

¿PUEDEN LOS PACIENTES HACER FRENTE A LA INCERTIDUMBRE?

“¿Dónde nos encontramos en cuanto al abordaje de las incertidumbres sobre los efectos de los tratamientos?... A pesar de la aceptación general de que los pacientes son socios en la investigación médica y las decisiones sobre la atención sanitaria, la complejidad que conlleva el análisis de la incertidumbre terapéutica inquieta a algunos médicos. Algunos simplemente temen provocar ansiedad, sin duda una preocupación genuina pero, aún así, paternalista. Otros intentan justificar sus acciones en términos de un equilibrio entre dos argumentos éticos: si el deber ético de decir la verdad se extiende a ser explícitos respecto de las incertidumbres frente a la obligación moral de proteger a los pacientes de la carga emotiva. ¿Están preparados los pacientes para convivir con la incertidumbre? Debemos averiguarlo. Quizás las personas son mucho más fuertes de lo que creen los médicos”.

Evans I. More nearly certain. *Journal of the Royal Society of Medicine* 2005;98:195-6.

diagnosticado. Actualmente, alrededor de 85 niños de cada 100 sobreviven. Esto se logró porque la mayoría de los niños con leucemia han participado en ensayos aleatorizados que compararon el tratamiento convencional actual con una nueva variante de este tratamiento⁽²³⁾. Por lo tanto, para la mayoría de los niños con cáncer, la elección de la mejor opción de tratamiento se hace mediante la participación en ensayos de ese tipo.

Si no se dispone de ensayos así, al menos los resultados del uso de tratamientos nuevos y no probados deben registrarse de una forma estandarizada, por ejemplo, a través de una lista preestablecida de datos a recoger que incluya las pruebas de laboratorio y otras pruebas que se emplearán para diagnosticar una afección y las pruebas que se realizarán para evaluar el efecto del tratamiento. El plan de investigación también podría registrarse en una base de datos, como se debe hacer con los ensayos clínicos (véase el capítulo 8). De esta manera, los resultados pueden sumarse al cúmulo de conocimientos para beneficio de los pacientes que reciben el tratamiento no probado y de todos los pacientes en general. Enormes sumas de dinero ya se han invertido en los sistemas informáticos de salud, que fácilmente se podrían utilizar para registrar esta información en beneficio de los pacientes y de la población (véase también el capítulo 11)⁽²⁴⁾.

Si queremos que se aborden de manera más eficaz y eficiente las incertidumbres acerca de los efectos de los tratamientos, tiene que haber cambios. Más adelante en el libro, analizaremos algunos de estos cambios, en especial la mayor participación de los pacientes (véanse los capítulos 11 y 12). Sin embargo, hay un tema en particular que ya se mencionó, pero que deseamos recalcar aquí. Cuando la información acerca de los efectos de un tratamiento es insuficiente, pueden ampliarse los conocimientos si se insiste en que los médicos solo ofrezcan el tratamiento dentro del contexto de una evaluación formal, hasta que se sepa más acerca de su utilidad y sus posibles desventajas. No obstante, algunas actitudes predominantes, incluidos los sistemas de reglamentación de la investigación (véase el capítulo 9), en realidad desalientan este enfoque de limitación del riesgo.

Este problema desconcertó a un pediatra británico hace más de 30 años, cuando observó con agudeza que necesitaba autorización si quería administrar determinado tratamiento a la mitad de sus pacientes (esto es, para investigar sus efectos dándoles el tratamiento nuevo a la mitad de los pacientes y el tratamiento común a la otra mitad, en una comparación controlada), pero que no era necesaria esa autorización si quería darles el mismo tratamiento a todos como una prescripción convencional⁽²⁵⁾.

Esta ilógica “doble moral” todavía aparece reiteradamente y desanima a los médicos que desean reducir las incertidumbres acerca de los efectos de sus tratamientos. El efecto general es que los profesionales de la salud se pueden sentir disuadidos de generar conocimientos a partir de sus experiencias al tratar a sus pacientes. Como en una oportunidad destacó el sociólogo estadounidense Charles Bosk: “cualquier cosa se acepta, siempre que prometamos que no aprenderemos de la experiencia”.

Para poder explicar la incertidumbre se requiere aptitudes y cierta humildad por parte de los médicos. Muchos de ellos se sienten incómodos al tratar de explicarles a los posibles participantes de un ensayo clínico que nadie sabe qué tratamiento es el mejor. Pero la actitud de la población ha cambiado: los médicos arrogantes que “se creen Dios” cada vez tienen menos margen para actuar. Debemos concentrarnos en formar médicos que no se avergüencen de admitir que son humanos y que necesitan la ayuda y la participación de los pacientes en la investigación, con el objetivo de brindar más certeza acerca de la elección de los tratamientos (véanse los capítulos 11 y 12).

El mayor obstáculo para muchos profesionales de la salud y pacientes es la falta de familiaridad con las características de los estudios de prueba objetiva de los tratamientos, una cuestión que abordamos más adelante (véase el capítulo 6).

PUNTOS CLAVE

- Los efectos drásticos de los tratamientos son poco frecuentes.
- Las incertidumbres acerca de los efectos de los tratamientos son muy comunes.
- Pequeñas diferencias en los efectos de los distintos tratamientos son habituales, y es importante detectarlas de un modo fiable.
- Cuando nadie tiene la respuesta a una incertidumbre importante acerca de los efectos de un tratamiento, es necesario tomar medidas para reducir dicha incertidumbre.
- Queda mucho por hacer para ayudar a que los pacientes contribuyan a reducir las incertidumbres sobre los efectos de los tratamientos.

6. Pruebas objetivas de los tratamientos

Los principios sobre los que se basan las pruebas objetivas pueden no ser muy conocidos para muchos lectores, pero no son complicados. De hecho, mucho de nuestro conocimiento cotidiano e intuitivo del mundo depende de ellos. No obstante, no se los enseña bien en las escuelas y a menudo se los envuelve innecesariamente en lenguaje complejo. Como consecuencia, muchas personas rehúyen del tema porque piensan que está fuera de su capacidad de comprensión. Esperamos que este capítulo y el siguiente sirvan para convencerle de que, en realidad, ya conoce los principios clave, y así comprenderá fácilmente por qué son tan importantes. Los lectores que deseen explorar estos temas en más profundidad encontrarán material adicional en *The James Lind Library* (www.jameslindlibrary.org).

+La naturaleza sanadora

Muchos problemas de salud tenderán a empeorar sin tratamiento, y algunos empeorarán a pesar del tratamiento. Sin embargo, algunos mejoran por sí solos, es decir, son “autolimitado”. Como dijo un investigador que participaba en la prueba de un tratamiento propuesto para el resfriado común: “si un resfriado se trata energéticamente mejorará en siete días, mientras que si se lo deja sin tratar mejorará en una semana”⁽¹⁾. Para decirlo más cínicamente: “La naturaleza cura, pero el médico se lleva los honorarios”. Y, por supuesto, el tratamiento realmente puede empeorar las cosas.

Puesto que las personas en general se recuperan de la enfermedad sin tratamiento alguno, cuando se prueba un tratamiento, se deben tener en cuenta la evolución y el desenlace “naturales” de las enfermedades que no se tratan. Piense en algún momento en que tuvo

dolor de garganta, cólicos o una erupción poco común en la piel. En muchos casos, estos trastornos se resolverán solos (sin un tratamiento formal). No obstante, si *ha* recibido tratamiento (incluso uno ineficaz), quizás supuso que los síntomas desaparecieron gracias al tratamiento. En pocas palabras, el conocimiento de la historia natural de una enfermedad, incluida la probabilidad de que mejore sola (remisión espontánea), puede evitar el uso de tratamientos innecesarios y las falsas creencias en remedios no probados.

Cuando los síntomas de una enfermedad vienen y se van, es especialmente difícil intentar precisar los efectos de los tratamientos. Por ejemplo, es más probable que los pacientes con artritis busquen ayuda cuando tienen un brote particularmente agudo que, por su misma naturaleza, es improbable que persista. Ya sea que en ese momento reciban un tratamiento convencional o complementario, eficaz o ineficaz, es probable que su dolor mejore después de recibirlo, simplemente porque el brote desaparece. Sin embargo, como es comprensible, los médicos y los pacientes tienden a atribuir esas mejoras al tratamiento utilizado, aunque es probable que no haya tenido nada que ver con él.

Los efectos beneficiosos del optimismo y las ilusiones

LA CURA EQUIVOCADA

[...] “se supone que es cierto por pruebas, que al tomar *tabaco*, los buceadores y muchos más se encuentran curados de las enfermedades de los buceadores; por otro lado, nunca nadie resultó perjudicado por eso. En este argumento existe primero un gran error y luego un absurdo horroroso: [...] cuando un hombre enfermo está en el pico de la enfermedad, en ese instante toma tabaco y luego su enfermedad toma el curso natural de decaer y, en consecuencia, el paciente recupera la salud, entonces el *tabaco*, por cierto, fue el hacedor del milagro”.

James Stuart, King of Great Britaine, France and Ireland. A counterblaste to tobacco. En: *The workes of the most high and mightie prince, James*. Publicado por James, Obispo de Winton y Deán de la Capilla Real de sus Majestades. Londres: impreso por Robert Barker and John Bill, printers to the Kings most excellent Majestie, 1616: pág. 214-222.

En la actualidad, se conocen mejor las razones psicológicas para que las personas atribuyan cualquier mejoría en su afección al tratamiento que recibieron. Todos tenemos la tendencia de suponer que si un suceso sigue a otro, el primero puede ser responsable del segundo. Y somos proclives a ver patrones donde no existen; un fenómeno que se ha demostrado muchas veces en áreas tan diversas como lanzar una moneda, los precios de la bolsa de valores y los lanzamientos del baloncesto. Además todos tenemos la tendencia a cometer lo que se denomina sesgo de verificación: vemos lo que esperamos ver, “ver para creer”. Cualquier apoyo que encontremos para nuestras creencias fomentará nuestra seguridad de que tenemos la razón. Por el contrario, es posible que no reconozcamos ni aceptemos de buena gana información que contradiga nuestros puntos de vista y, por lo tanto, tendemos a hacer la vista gorda, a menudo inconscientemente.

La mayoría de los pacientes y los médicos esperan, por supuesto, que los tratamientos ayuden. Pueden concluir que algo funciona simplemente porque concuerda con su creencia de que *debe* funcionar. No buscan información que sea contraria a sus creencias e incluso la descartan. Estos efectos psicológicos también explican por qué los pacientes que creen que un tratamiento ayudará a aliviar sus síntomas es muy probable que experimenten mejorías en su afección, aunque el tratamiento, de hecho, no tenga un principio activo (es decir, es un “placebo”). Los pacientes

VER PARA CREER

El médico británico Richard Asher señaló en uno de sus ensayos dirigidos a médicos:

“Si usted puede tener fe ciega en su tratamiento, aunque las pruebas rigurosas indiquen que no es muy útil, sus resultados serán mucho mejores, sus pacientes estarán mucho mejor y sus ingresos también serán mucho mejores. Creo que esto explica el notable éxito de algunos de los miembros menos dotados pero más crédulos de nuestra profesión, y también la violenta aversión hacia las estadísticas y las pruebas científicas que los médicos exitosos y en boga acostumbran exhibir”.

Asher R. Talking sense (Lettsomian lecture, 16 Feb, 1959). *Transactions of the Medical Society of London*, vol LXXV, 1958-59. Reproducido en: Jones, FA, ed. Richard Asher talking sense. Londres: Pitman Medical, 1972.

han comunicado mejorías después de recibir pastillas hechas con azúcar, inyecciones de agua, tratamientos con aparatos eléctricos desactivados y cirugías que consistieron únicamente en hacer un corte y suturarlo.

Tomemos el ejemplo de una prueba que compara distintas dietas para adelgazar. Los investigadores reclutaron a televidentes de un programa de televisión popular que deseaban adelgazar y los asignaron a una de seis dietas. Una de ellas, “la dieta del té *bai lin*”, se había promocionado como un método exitoso para adelgazar. El peso promedio de los participantes descendió en los seis grupos, pero en algunos mucho más que en otros. Sin embargo, cuando se difundieron los resultados en televisión, se reveló que una de las dietas, “la dieta de la zanahoria”, no era en absoluto una dieta para adelgazar. Se había incluido en la prueba para tener un “punto de comparación” de adelgazamiento que no se debía a ninguna de las seis dietas, sino a los cambios en los hábitos de alimentación resultantes de otros factores que habían motivado a los participantes a comer de forma diferente⁽²⁾.

La necesidad de ir más allá de las impresiones

Si los pacientes creen que algo les ayuda, ¿no es eso suficiente? ¿Por qué es importante tomarse la molestia de realizar una investigación para intentar evaluar de manera más formal los efectos del tratamiento, y quizás averiguar si los ayudó y *cómo* lo hizo? “Existen al menos dos motivos”. Uno es que los tratamientos que no funcionan pueden distraernos de los tratamientos que sí lo hacen. Otro motivo es que muchos (si no la mayoría) de los tratamientos tienen efectos colaterales, algunos a corto plazo, algunos a largo plazo y algunos aún no identificados. Si los pacientes no emplean estos tratamientos, pueden evitar sufrir sus efectos indeseados. De modo que vale la pena encontrar los tratamientos que tienen muy pocas probabilidades de ser útiles o que podrían ser más perjudiciales que beneficiosos. Asimismo, la investigación puede revelar información importante sobre cómo actúan los tratamientos y, así, indicar las posibilidades de desarrollar tratamientos mejores y más seguros.

Las investigaciones sobre los efectos de los tratamientos son relevantes en todas partes, pero especialmente en las comunidades que se esfuerzan por compartir los recursos sanitarios equitativamente entre todos los pacientes; por ejemplo, en el Servicio Nacional de Salud Británico o la Administración de Salud de Veteranos de los Estados Unidos. En estas circunstancias, quizás siempre se deben tomar decisiones sobre

qué tratamientos representan el menor gasto para los recursos inevitablemente limitados que se destinan a la atención sanitaria. La administración a algunos pacientes de tratamientos que no demostraron ser útiles puede significar la privación para otros pacientes de tratamientos con beneficios comprobados.

Nada de esto debería sugerir que las impresiones y las ideas de los pacientes y los médicos sobre los efectos de los tratamientos carecen de importancia. En realidad, a menudo son el punto de partida para la investigación formal de tratamientos nuevos aparentemente prometedores. El seguimiento de dichas impresiones con investigación formal puede, en ocasiones, contribuir a encontrar los efectos tanto perjudiciales como útiles de los tratamientos. Por ejemplo, una mujer que había recibido dietilestilbestrol (DES) durante el embarazo dos decenios antes fue la primera en sugerir que el medicamento podría haber causado el cáncer vaginal raro que padecía su hija (véase el capítulo 2, DES). Y cuando un paciente mencionó los efectos colaterales inesperados de un tratamiento nuevo que le habían recetado para la presión arterial alta, ni él ni su médico podrían haber imaginado que su comentario conduciría al descubrimiento del fármaco más vendido de todos los tiempos, el sildenafil (Viagra).

Por lo tanto, no se deben desatender las impresiones de las personas sobre los efectos de los tratamientos, pero rara vez constituyen per se una base fiable para extraer conclusiones sólidas sobre los efectos de los tratamientos, menos aún para recomendar tratamientos a otras personas.

¿Qué son las pruebas imparciales?

La mayoría de nosotros sabemos que puede ser un error tomar al pie de la letra un informe periodístico de algún nuevo adelanto médico. Pero la triste realidad es que también debemos ser cautelosos con los informes de los tratamientos, incluso los publicados en revistas notablemente acreditadas. Las afirmaciones engañosas y exageradas acerca de los tratamientos son frecuentes, y es importante que seamos capaces de evaluar su fiabilidad.

Al tomar al pie de la letra los informes de los efectos de los tratamientos corremos dos riesgos. Podríamos concluir de manera errónea que un tratamiento útil es verdaderamente inútil o incluso peligroso. O bien podríamos concluir de manera errónea que un tratamiento inútil o incluso peligroso es verdaderamente útil. Las pruebas imparciales de los tratamientos están diseñadas para obtener información fiable sobre los efectos de los tratamientos a) al comparar algo con su similar para reducir las influencias

distorsionantes (sesgos), b) al tener en cuenta la intervención del azar, y c) al evaluar toda la evidencia científica pertinente y fiable. Este capítulo y los dos siguientes explican las tres características principales de las pruebas imparciales.

COMPARACIÓN DE ALGO CON SU SIMILAR

Las comparaciones son la clave

Las comparaciones son fundamentales para todas las pruebas imparciales de los tratamientos. En ocasiones, los médicos y los pacientes comparan en su pensamiento los beneficios relativos de dos tratamientos. Por ejemplo, tienen la impresión de que ellos u otros están respondiendo a un tratamiento de modo diferente a como respondieron a tratamientos anteriores. A veces las comparaciones se realizan de un modo más formal. Ya en el siglo IX, el físico persa al-Razi comparó el resultado de pacientes con meningitis tratados con sangría con el resultado de aquellos tratados sin sangría para ver si esta podía ser útil.

Los tratamientos generalmente se prueban comparando a grupos de pacientes que han recibido diferentes tratamientos. Con objeto de que las comparaciones de tratamientos sean imparciales, las mismas deben asegurar que lo que se compara sea similar: la única diferencia sistemática entre los grupos de pacientes deben ser los tratamientos que reciben. La idea no es nueva. Por ejemplo, antes de comenzar su comparación de seis tratamientos para los pacientes con escorbuto a bordo del HMS *Salisbury* en 1747, James Lind a) seleccionó cuidadosamente a pacientes que estuviesen en una etapa similar de esta enfermedad muchas veces mortal; b) se aseguró de que los pacientes recibieran la misma alimentación; y c) dispuso que estuviesen alojados en condiciones similares (véase el capítulo 1). Lind reconocía que otros factores ajenos al tratamiento podían influir en las probabilidades de recuperación de sus pacientes.

Una forma de hacer que una prueba sea *tendenciosa* hubiese sido administrar uno de los tratamientos recomendados para el escorbuto, por ejemplo, el ácido sulfúrico que recomendaba El Colegio Real de Médicos de Londres, a los pacientes que, para empezar, estaban menos enfermos y en las primeras etapas de la enfermedad, y otro tratamiento, por ejemplo, los cítricos que recomendaban algunos marineros, a los pacientes que ya estaban cerca de la muerte. De esta forma, el ácido sulfúrico hubiese parecido ser mejor, aunque en realidad era peor. Sesgos como estos pueden surgir a menos que se tenga el cuidado de procurar que se comparen elementos similares en todos los sentidos relevantes.

Tratamientos con efectos drásticos

A veces los pacientes presentan respuestas a los tratamientos que difieren tan drásticamente de sus propias experiencias pasadas y de la evolución natural de su enfermedad, que se pueden sacar conclusiones seguras sobre los efectos de los tratamientos sin pruebas realizadas minuciosamente (véase el capítulo 5)⁽³⁾. En el caso de un paciente con un pulmón colapsado (neumotórax), la inserción de una aguja en el tórax para dejar salir el aire atrapado provoca un alivio tan inmediato que los beneficios de este tratamiento son claros. Otros ejemplos de efectos drásticos incluyen la morfina para el dolor, la insulina en el coma diabético y las articulaciones artificiales de cadera para el dolor de la artritis. Los efectos adversos de los tratamientos también pueden ser alarmantes. Algunas veces los fármacos provocan reacciones alérgicas graves, incluso mortales; otros efectos alarmantes son las raras deformidades en extremidades causadas por la talidomida (véase el capítulo 1).

Sin embargo, tales efectos drásticos de los tratamientos, ya sean beneficiosos o perjudiciales, son raros. La mayoría de los efectos de los tratamientos son más modestos, pero vale la pena conocerlos. Por ejemplo, se necesitan pruebas realizadas minuciosamente para identificar qué dosis o formas de administrar la morfina son eficaces y seguras; o si la insulina obtenida por ingeniería genética tiene alguna ventaja sobre las insulinas de origen animal; o si se justifica el costo extra de una cadera artificial nueva en el mercado, que es veinte veces más costosa que la prótesis más económica, en términos que los pacientes puedan apreciar. En estas circunstancias habituales, todos debemos evitar las comparaciones tendenciosas (sesgadas) y, como consecuencia, las conclusiones erróneas.

Tratamientos con efectos moderados pero importantes

Comparación entre pacientes que reciben tratamientos actualmente y pacientes aparentemente similares que en el pasado recibieron otros tratamientos por la misma enfermedad

En ocasiones, los investigadores pueden comparar pacientes que reciben tratamientos actualmente con pacientes aparentemente similares que en el pasado recibieron otros tratamientos por la misma enfermedad. Estas comparaciones pueden aportar evidencia científica fiable si los efectos del tratamiento son drásticos; por ejemplo, cuando un tratamiento nuevo, en la actualidad, logra que algunos pacientes sobrevivan de una enfermedad que había sido universalmente mortal. Sin embargo, cuando las diferencias entre los tratamientos no son notables, pero de todos modos es útil

conocerlas, tales comparaciones que emplean “controles históricos” son potencialmente problemáticas. Aunque los investigadores utilizan ajustes y análisis estadísticos para asegurar que se comparen elementos semejantes, estos análisis no podrán tener en cuenta características relevantes de los pacientes de los grupos de comparación que no se hayan registrado. Como consecuencia, nunca se puede estar seguro de que se comparó algo con su similar.

Los problemas se pueden demostrar al comparar los resultados del mismo tratamiento administrado a pacientes similares, pero en distintos momentos. Tomemos un análisis de las tasas de mortalidad anuales en 19 momentos diferentes en pacientes con cáncer de pulmón avanzado, con características similares sometidos exactamente a los mismos tratamientos. Aunque se hubiesen esperado pocas diferencias en las tasas de mortalidad, de hecho, las diferencias fueron considerables: las tasas de mortalidad oscilaron del 24% (mejor) al 46% (peor)⁽⁴⁾. Claramente, la causa de estas diferencias no era porque el tratamiento había cambiado, ya que eran iguales, ni porque los pacientes eran notablemente diferentes, ya que no lo eran. Las tasas de mortalidad discrepantes probablemente reflejaban diferencias no detectadas entre los pacientes u otros cambios no registrados con el paso del tiempo (mejor atención de enfermería o control de la infección, por ejemplo), que pudieron no tenerse en cuenta en las comparaciones.

Comparación entre grupos aparentemente similares de pacientes que recibieron tratamientos diferentes en el mismo período

Todavía se comparan las experiencias y los resultados de grupos aparentemente similares de pacientes que recibieron diferentes tratamientos en el mismo período como una manera de evaluar los efectos de los tratamientos. Sin embargo, este enfoque también puede ser muy engañoso. Como con las comparaciones que usan “controles históricos”, el desafío reside en saber si los grupos de personas que reciben los distintos tratamientos eran suficientemente parecidos antes comenzar el tratamiento para que sea posible una comparación válida; en otras palabras, si se compararon elementos similares. Al igual que con los “controles históricos”, los investigadores pueden utilizar ajustes y análisis estadísticos para intentar garantizar que se compare algo con su similar, pero solo si se han registrado y tenido en cuenta características relevantes de los pacientes en los grupos de comparación. Con tan poca frecuencia se cumplirán estas condiciones que tales análisis siempre se deben observar con gran cautela. Creer en ellos puede ser el origen de tragedias importantes.

Un ejemplo contundente es la terapia hormonal sustitutiva (THS). Se compararon las mujeres que habían recibido la THS durante y después de la menopausia con mujeres aparentemente similares que no la recibieron. Estas comparaciones sugirieron que la THS redujo el riesgo de ataques cardíacos y accidente cerebrovascular, lo cual hubiese sido una noticia fabulosa si fuese cierta. Lamentablemente no lo es. Comparaciones posteriores, que se diseñaron antes de comenzar el tratamiento para asegurar que los grupos de comparación fuesen similares, mostraron que la THS tiene exactamente el efecto opuesto; en realidad, aumenta los ataques cardíacos y accidentes cerebrovasculares (véase el capítulo 2). En este caso, la diferencia evidente en las tasas de ataques cardíacos y accidentes cerebrovasculares se debió al hecho de que las mujeres que recibieron la THS estaban en general más sanas que aquellas que no recibieron la THS; es decir, la diferencia no se produjo por la THS. Las investigaciones en las que no se haya hecho todo lo posible porque se comparen elementos similares pueden resultar perjudiciales para decenas de miles de personas.

Como indica la experiencia de la THS, la mejor manera de asegurar que se compara algo con su similar es establecer los grupos de comparación antes de comenzar el tratamiento. Los grupos deben estar integrados por pacientes similares, no solo en cuanto a factores conocidos y medidos, como la edad y la gravedad de la enfermedad, sino también a factores no medidos que podrían influir en la recuperación de la enfermedad, como alimentación, ocupación y otros factores sociales, así como su ansiedad con relación a la enfermedad o a los tratamientos propuestos. Siempre es difícil, muchas veces verdaderamente imposible, estar seguros de que los grupos de tratamiento son similares si se conformaron después de haber comenzado el tratamiento.

Entonces la pregunta crucial es: ¿las diferencias en los resultados reflejan las diferencias en los efectos de los tratamientos que se están comparando, o las diferencias en los *pacientes* de los grupos de comparación?

Asignación no sesgada prospectiva de los distintos tratamientos

En 1854, Thomas Graham Balfour, un médico del ejército a cargo de un orfanato militar, mostró cómo se podían crear grupos de tratamiento para asegurar que se comparen elementos similares. Balfour deseaba averiguar si, como algunos alegaban, la belladona protegía a los niños de la escarlatina. De modo que “para evitar la imputación de selección” como él lo llamó, asignó a los niños alternadamente para recibir el fármaco o para no recibirlo⁽⁵⁾. El uso de la asignación

alternada, o alguna otra forma no sesgada de crear grupos de comparación, es una característica clave de las pruebas imparciales de los tratamientos. Aumenta las probabilidades de que los grupos de comparación sean similares, no solo en cuanto a los factores importantes conocidos y medidos, sino también a los factores no medidos que podrían influir en la recuperación de la enfermedad, y para los cuales es imposible realizar ajustes estadísticos.

Con el fin de lograr una asignación imparcial (no sesgada) a diferentes tratamientos, es importante que las personas a cargo del diseño de las pruebas imparciales garanticen que los médicos y los pacientes no puedan saber o predecir cuál será la siguiente asignación. Si lo saben, pueden estar tentados, consciente o inconscientemente, a elegir tratamientos específicos. Por ejemplo, si un médico sabe que el siguiente paciente citado para participar en un ensayo clínico recibirá un placebo (un tratamiento ficticio), podría disuadir de la participación en el ensayo a un paciente más gravemente enfermo y esperar a un paciente que esté menos enfermo. De este modo, aún cuando se haya creado un *programa* de asignación no sesgada, la *asignación* no sesgada a los grupos de tratamiento tendrá lugar si las asignaciones siguientes en el programa pueden ocultarse con éxito de aquellos que toman las decisiones acerca de la participación o no de los pacientes. Así, nadie podrá saber qué tratamiento se asignará al siguiente paciente y nadie estará tentado a desviarse del programa de asignación no sesgada.

Por lo general, el ocultamiento de la asignación se lleva a cabo mediante la generación de programas de asignación que son menos predecibles que la simple alternancia —por ejemplo, realizando la asignación con números aleatorios—, y mediante el ocultamiento del programa. Para ocultar los programas de asignación se emplean varios métodos. Por ejemplo, la asignación aleatoria se puede realizar de forma remota (por teléfono o computadora) para un paciente que se confirmó que reúne los requisitos de participación en el estudio. Otra forma es utilizar una serie de sobres numerados, cada uno con una asignación; cuando un paciente reúne los requisitos para un estudio, el sobre siguiente en la serie se abre para revelar qué asignación le corresponde. Para que este sistema funcione, los sobres deben ser opacos de modo que los médicos no puedan “hacer trampa” sosteniendo el sobre al trasluz para ver la asignación que contiene.

Actualmente, se reconoce a este enfoque como una característica clave de las pruebas imparciales de los tratamientos. Los estudios en los que se utilizan números aleatorios para asignar los tratamientos se conocen como “ensayos aleatorizados” (véase el cuadro de Harrison en el capítulo 3).

Formas de utilizar la asignación no sesgada (aleatoria) en las comparaciones de tratamientos

La asignación aleatoria para las comparaciones de tratamientos se puede utilizar de diversas maneras. Por ejemplo, se puede utilizar para comparar distintos tratamientos administrados en diferentes momentos en orden aleatorio para el mismo paciente, lo que se denomina “ensayo cruzado aleatorizado”. De este modo, para evaluar si un fármaco inhalado pudo ayudar a un paciente individual con una tos seca persistente, se podría diseñar un estudio que dure algunos meses. Durante algunas semanas, elegidas al azar, el paciente utilizaría un inhalador con un fármaco; durante las otras semanas, el paciente utilizaría un inhalador de aspecto idéntico que no contiene el fármaco. Ajustar los resultados de la investigación a

La afección de la paciente se adecua al ensayo y ella dio su consentimiento.
¿Qué paquete de tratamiento debo darle?

Sí, doctor, su paciente reúne los requisitos. Se la asignará al paquete de tratamiento X32. Después del ensayo le informaremos cuál era el tratamiento X32.

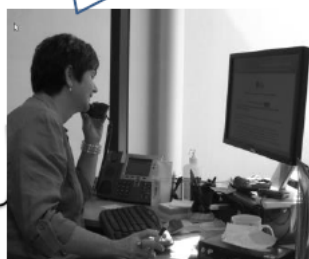
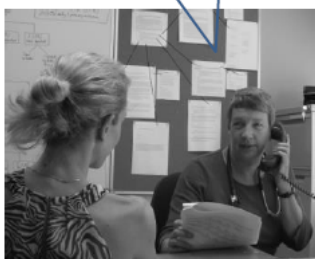


Figura 8: Ocultamiento de la asignación en un ensayo mediante aleatorización telefónica

la medida de los pacientes individuales de este modo es claramente deseable si se puede realizar. Pero hay muchas circunstancias en las que los estudios cruzados de este tipo son simplemente imposibles. Por ejemplo, distintas intervenciones quirúrgicas no se pueden comparar de este modo, ni tampoco los tratamientos para problemas de salud agudos, excepcionales, como una hemorragia intensa después de un accidente de tránsito.

La asignación aleatoria también se puede emplear para comparar distintos tratamientos administrados en distintas partes del mismo paciente. Así, en un trastorno de la piel como el eccema o

6. PRUEBAS OBJETIVAS DE LOS TRATAMIENTOS

la psoriasis, las zonas afectadas de la piel se pueden seleccionar al azar para decidir cuál se debe tratar con el ungüento que contiene el fármaco y cuál con el ungüento sin principios activos. O bien, en el tratamiento de enfermedades en ambos ojos, uno de los ojos se podría seleccionar al azar para el tratamiento y la comparación se podría realizar con el ojo no tratado.

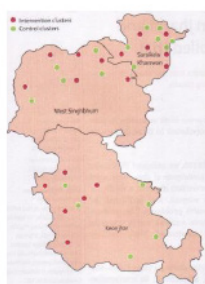
Otro uso de la asignación aleatoria es comparar distintos tratamientos administrados a diferentes poblaciones o grupos; por ejemplo, todas las personas que asisten a cada uno de un número de hospitales o clínicas de atención primaria. Estas comparaciones se conocen como “ensayos aleatorizados por grupos”. Por ejemplo, para evaluar los efectos de un programa de seguro médico universal mexicano, los investigadores emparejaron 74 pares de áreas de captación de atención sanitaria, grupos que en conjunto represen-

	LUNES	MARTES	MIÉRCOLES	JUEVES	VIERNES
Mayo SEMANA 1	A	B	A	B	B
Mayo SEMANA 2	A	A	B	B	A
Mayo SEMANA 3	B	A	B	A	A
Mayo SEMANA 4	B	A	B	B	A
Mayo SEMANA 5	A	B	A	B	B

Aleatorizar los días en una persona



Aleatorizar los ojos en una persona



Aleatorizar las comunidades en una región



Aleatorizar las personas en un grupo

Figura 9: Distintas unidades posibles para la asignación aleatoria.

taron 118 000 hogares en siete estados. Dentro de cada par emparejado, uno era asignado aleatoriamente al programa de seguro⁽⁶⁾.

Por un gran margen, sin embargo, el uso más frecuente de la asignación aleatoria es para decidir qué paciente recibirá qué tratamiento.

Seguimiento de todos en las comparaciones de tratamientos

Después de establecer los grupos de tal manera que se asegure la comparación entre similares, es importante evitar que se

introduzca el sesgo que se produciría si se pasara por alto la evolución de algunos de los pacientes. En la medida de lo posible, debe seguirse e incluirse a todos los pacientes asignados a los distintos grupos de comparación en el análisis principal de los resultados del grupo al cual fueron asignados, independientemente de qué tratamiento hayan recibido (si es que recibieron alguno). Esto se llama análisis “por intención de tratar”. Si no se lleva a cabo, la comparación ya no será entre similares.

A primera vista puede parecer ilógico comparar grupos en los que algunos pacientes no recibieron los tratamientos a los cuales estaban asignados, pero hacer caso omiso de este principio puede hacer que las pruebas sean tendenciosas y los resultados, engañosos. Por ejemplo, los pacientes con obstrucciones parciales de los vasos sanguíneos que irrigan el cerebro que presentan episodios de mareos tienen un riesgo más alto de padecer un accidente cerebrovascular. Los investigadores realizaron una prueba con objeto de averiguar si una operación para desobstruir los vasos sanguíneos en estos pacientes podría reducir los accidentes cerebrovasculares subsiguientes. Compararon debidamente a todos los pacientes asignados a la operación, sin importar si sobrevivieron o no a la cirugía, con todos aquellos asignados al grupo sin operación. Si hubieran registrado la frecuencia de accidentes cerebrovasculares solo entre los pacientes que sobrevivieron a los efectos inmediatos de la operación, hubiesen omitido el hecho importante de que la propia cirugía puede causar un accidente cerebrovascular y la muerte y, siendo lo demás igual, los pacientes sobrevivientes en este grupo tendrán menos accidentes cerebrovasculares. Hubiese sido una prueba tendenciosa de los efectos de la operación, cuyos riesgos se deben ponderar en la evaluación.

Los resultados de la cirugía y el tratamiento médico que se muestran en la figura son, en realidad, iguales. Sin embargo, si dos personas asignadas a la cirugía mueren antes de la operación y luego son excluidos de la consideración, la comparación de los dos grupos estará sesgada. Sugerirá que la cirugía parece ser mejor cuando no lo es.

Abordaje de las desviaciones de los tratamientos asignados

Por todas las razones expuestas en el presente capítulo, el lector habrá comprendido que las pruebas imparciales de los tratamientos tienen que planificarse con cuidado. Los documentos que contienen esta planificación se llaman protocolos de investigación. Sin embargo, aun los planes mejor formulados pueden no llevarse a cabo de la

6. PRUEBAS OBJETIVAS DE LOS TRATAMIENTOS

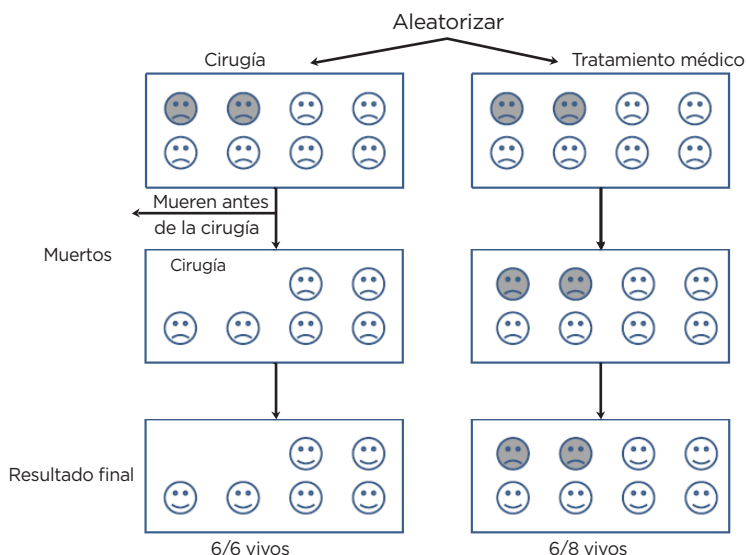


Figura 10: Por qué todos los pacientes aleatorizados deben ser incluidos en el resultado final (“intención de tratar”)

manera prevista; los tratamientos que en realidad reciben algunos pacientes a veces son distintos de aquellos a los que fueron asignados. Por ejemplo, los pacientes podrían no usar los tratamientos tal como se había programado, o podría suceder que alguno de los tratamientos no se administre porque no se cuenta con los recursos o el personal necesario. Si se descubren dichas discrepancias, se deben considerar las consecuencias y tratarse a conciencia.

Durante los años setenta y ochenta, hubo avances notables en el tratamiento de los niños con leucemia linfoblástica aguda, el tipo más frecuente de leucemia en este grupo de edad. Sin embargo, desconcertaba el hecho de que los niños estadounidenses estaban considerablemente mejor que los niños británicos que, a simple vista, recibían exactamente los mismos regímenes farmacológicos⁽⁷⁾. En una visita a un centro de oncología infantil de California, un astuto estadístico británico observó que los niños estadounidenses con leucemia recibían un tratamiento con quimioterapia mucho más “agresivo” que los niños del Reino Unido. El tratamiento tenía efectos colaterales terribles (náuseas, infección, anemia, caída del cabello, etc.) y, cuando estos efectos colaterales eran particularmente molestos, los médicos y enfermeros británicos, a diferencia de sus colegas

estadounidenses, tendían a reducir o suspender el tratamiento prescrito. Este “enfoque más amable” parece haber reducido la eficacia del tratamiento y probablemente fue el motivo de las diferencias en el éxito del tratamiento británico y del estadounidense.

Ayuda para que las personas cumplan con los tratamientos asignados

Las diferencias entre los tratamientos programados y los realmente recibidos durante las comparaciones de tratamiento pueden producirse de otras maneras que posiblemente compliquen la interpretación de las pruebas de los tratamientos. No se les deben negar a los participantes de investigaciones los tratamientos necesarios por razones médicas. Por lo tanto, cuando en una prueba imparcial se estudian los efectos beneficiosos deseados, pero no probados, de un tratamiento nuevo, se les debe asegurar a los pacientes participantes que todos recibirán tratamientos eficaces establecidos.

Si las personas saben quién recibe qué en un estudio, son varios los sesgos que pueden introducirse. Uno es que pacientes y médicos pueden creer que las personas asignadas a tratamientos “nuevos” han tenido suerte, lo que puede llevarlos a exagerar inconscientemente los beneficios de estos tratamientos. Por otro lado, los pacientes y los médicos pueden pensar que las personas asignadas a tratamientos “más viejos” son tratadas injustamente, y esta decepción puede hacer que subestimen cualquier efecto positivo. Saber qué tratamientos se asignaron también puede inducir a los médicos a administrar a los pacientes asignados a los tratamientos más viejos algún tratamiento o cuidado adicional, para compensar, por así decir, el hecho de que no hayan sido asignados a recibir los tratamientos más nuevos, pero no probados. El uso de tratamientos adicionales en pacientes de uno de los grupos de comparación pero no del otro complica la evaluación de un tratamiento nuevo, y se corre el riesgo de hacer que la prueba sea tendenciosa y los resultados, engañosos. Un modo de reducir las diferencias entre las comparaciones de tratamientos programados y los realmente recibidos es intentar que los tratamientos nuevos y viejos comparados tengan un aspecto, un sabor y un olor similares.

Esto es lo que se hace cuando se compara un tratamiento con efectos beneficiosos deseados y un tratamiento sin ingredientes activos (tratamiento ficticio o placebo), que está diseñado para tener un aspecto, un sabor, un olor y una textura similares al tratamiento “real”. Este procedimiento se llama “cegamiento” o “enmascaramiento”. Si se puede lograr este “enmascaramiento” (hay muchas circunstancias en la que no se puede), los pacientes de los dos grupos de comparación tenderán a diferir solo en un aspecto:

si fueron asignados al tratamiento nuevo o al que no contiene principios activos. De igual modo, los profesionales de la salud que atienden a los pacientes tendrán menos probabilidades de saber si sus pacientes recibieron el tratamiento nuevo o no. Si ni los médicos ni los pacientes saben qué tratamiento reciben, el ensayo se llama “doble ciego”. Como consecuencia, los pacientes de ambos grupos de comparación tendrán una motivación similar para cumplir con los tratamientos a los que fueron asignados, y es más probable que los médicos que los atienden traten a todos los pacientes de la misma manera.

Mediciones imparciales de los resultados de los tratamientos

Aunque uno de los motivos del uso de tratamientos ficticios en las comparaciones de tratamientos es ayudar a los pacientes y a los médicos a cumplir con los tratamientos asignados a ellos, un motivo más ampliamente reconocido para dicho “enmascaramiento” es la reducción de los sesgos cuando se evalúan los resultados de los tratamientos.

El enmascaramiento por este motivo tiene una historia interesante. En el siglo XVIII, el rey Luis XVI de Francia exigió que se investigaran las afirmaciones de Anton Mesmer acerca de los efectos beneficiosos del “magnetismo animal” (también llamado “mesmerismo”). El rey deseaba saber si los efectos se debían a una “fuerza real” o a “ilusiones de la mente”. En una prueba del tratamiento, se les vendaron los ojos a una serie de personas y se les dijo que estaban o que no estaban recibiendo el magnetismo animal cuando la realidad, en ocasiones, era lo contrario. Las personas únicamente informaron sentir los efectos del “tratamiento” cuando les habían dicho que lo estaban recibiendo.

Con relación a ciertos resultados de los tratamientos, como la supervivencia, es muy poco factible una evaluación tendenciosa de los resultados ya que la muerte de una persona deja poco lugar a dudas. Sin embargo, la evaluación de la mayoría de los resultados conlleva alguna subjetividad, porque los resultados deben involucrar, y a menudo lo hacen, las experiencias de los pacientes de síntomas tales como el dolor y la ansiedad. Las personas pueden tener motivos individuales para preferir uno de los tratamientos que se comparan. Por ejemplo, podrían estar más atentas a los signos de un posible beneficio cuando creen que un tratamiento es bueno para ellas, y más dispuestas a atribuirle los efectos perjudiciales a un tratamiento que les causa dudas.

En estas circunstancias habituales, el enmascaramiento es una característica recomendable de las pruebas imparciales. Esto significa que los tratamientos que se están comparando deben

parecer iguales. Por ejemplo, en una prueba de tratamientos para la esclerosis múltiple, todos los pacientes fueron examinados tanto por un médico que desconocía si los pacientes habían recibido los fármacos nuevos o un tratamiento sin principios activos (es decir, el médico estaba “cegado”), como también por un médico que conocía el grupo de comparación al que los pacientes estaban asignados (es decir, el médico no estaba “cegado”). Las evaluaciones realizadas por los médicos “cegados” sugirieron que el tratamiento nuevo no era útil mientras que las evaluaciones de los médicos “no cegados” sugirieron que el tratamiento nuevo era beneficioso⁽⁸⁾. Esta diferencia implica que el tratamiento nuevo no era eficaz y que el conocimiento de la asignación del tratamiento indujo a que los médicos “no cegados” “vieran lo que creían” o lo que deseaban. En términos generales, cuanto mayor sea el grado de subjetividad en la evaluación de los resultados de los tratamientos, más conveniente será enmascarar las pruebas de los tratamientos para que sean imparciales.

Incluso, en ocasiones, es posible cegar a los pacientes en cuanto a si reciben o no un procedimiento quirúrgico real. Un estudio así se realizó en pacientes con artrosis de rodilla. No hubo una ventaja ostensible de un abordaje quirúrgico que comprendía el lavado y la limpieza de las articulaciones afectadas por artrosis cuando se lo comparó con una incisión a través de la piel que cubre la rodilla, con el paciente anestesiado, y el simulacro de que luego se lavó el espacio articular⁽⁹⁾.

A menudo resulta simplemente imposible que los pacientes y los médicos estén “cegados” respecto de los tratamientos que se comparan; por ejemplo, al comparar una intervención quirúrgica y un tratamiento medicamentoso o cuando un fármaco tiene un efecto colateral característico. Sin embargo, incluso en el caso de algunos resultados para los que podría introducirse sesgo de manera inadvertida —por ejemplo, al asignar una causa a la muerte o al evaluar una radiografía—, el sesgo se puede evitar si los resultados son evaluados de manera independiente por personas que desconozcan qué tratamiento recibió cada paciente.

Generación e investigación de las sospechas sobre los efectos adversos imprevistos de los tratamientos

Generación de sospechas sobre los efectos imprevistos de los tratamientos A menudo, los profesionales de la salud o los pacientes son los primeros en sospechar los efectos imprevistos de los tratamientos, sean buenos o malos⁽¹⁰⁾. Debido a que los estudios de evaluación de los tratamientos que se necesitan para obtener licencias de comercialización incluyen solo a unos cientos o unos miles de personas tratadas en unos pocos meses, en esta etapa

es probable que se encuentren únicamente los efectos colaterales que aparecen con relativa frecuencia y a corto plazo. Los efectos poco frecuentes o que tardan algún tiempo en manifestarse no se descubrirán hasta que haya un uso más generalizado de los tratamientos, durante un período más prolongado y en una gama más amplia de pacientes que aquellos que participaron en las pruebas previas a la obtención de la licencia.

Cada vez en más países, entre ellos, el Reino Unido, los Países Bajos, España, Suecia, Dinamarca y los Estados Unidos, existen servicios donde los médicos y los pacientes pueden informar presuntas reacciones medicamentosas adversas, que luego se pueden investigar formalmente⁽¹¹⁾. Aunque ninguno de estos programas de notificación fue especialmente eficaz para distinguir reacciones adversas importantes a los fármacos, hay algunos casos donde lo han hecho. Por ejemplo, cuando la rosuvastatina, un medicamento para reducir el colesterol, se introdujo en el Reino Unido en 2003, los informes pronto comenzaron a señalar un efecto adverso grave, poco frecuente e imprevisto en los músculos, que se denomina rabdomiólisis. En esta afección, los músculos se lesionan rápidamente y liberan productos de degradación que pueden ocasionar un daño renal grave. A través de investigaciones adicionales se demostró que los pacientes que tenían mayor riesgo de sufrir esta complicación eran los que tomaban dosis altas del fármaco.

Investigación de sospechas sobre los efectos imprevistos de los tratamientos Las sospechas sobre los efectos adversos a menudo resultan ser falsas alarmas⁽¹⁰⁾. Entonces, ¿cómo se deben investigar las sospechas sobre los efectos imprevistos de los tratamientos para averiguar si los presuntos efectos son reales? Las pruebas para confirmar o descartar los efectos imprevistos de los cuales se sospecha deben cumplir con los mismos principios que los estudios para descubrir los efectos deseados previstos de los tratamientos. Y eso significa evitar las comparaciones tendenciosas, procurar que “se compare algo con su similar” y estudiar números suficientes de casos.

Al igual que con los efectos esperados de los tratamientos, los efectos drásticos imprevistos son más fáciles de detectar y confirmar que los efectos menos drásticos de los tratamientos. Si el resultado imprevisto sospechoso de estar causado por el tratamiento es habitualmente muy raro, pero se presenta con bastante frecuencia después de usar el tratamiento, por lo general tanto los médicos como los pacientes percibirán que algo anda mal. A finales del siglo XIX, un cirujano suizo llamado Theodor Kocher se enteró a través de un médico general que una de las niñas a las

EL PROGRAMA DE LA TARJETA AMARILLA

El llamado “Programa de la tarjeta amarilla” se introdujo en Gran Bretaña en 1964, después de que la tragedia de la talidomida puso de manifiesto la importancia del seguimiento de los problemas que ocurren con posterioridad a la autorización de un fármaco. Los informes se envían al Organismo Regulador de Medicamentos y Productos Sanitarios (MHRA), que analiza los resultados. Cada año, el MHRA recibe más de 20 000 informes de posibles efectos colaterales. En un principio, solo los médicos podían enviar informes, pero posteriormente se alentó a enfermeras, farmacéuticos, forenses, odontólogos, técnicos radiólogos y optometristas para que también lo hicieran. Desde 2005, se ha invitado a pacientes y prestadores de cuidados a que notificaran presuntas reacciones adversas. Los informes se pueden presentar en Internet en www.yellowcard.gov.uk, por correo postal o por teléfono.

Una paciente resumió su experiencia de esta manera: “Poder notificar los efectos colaterales a través del Programa de la tarjeta amarilla le da el control al paciente. Significa que uno puede informar directamente sin tener que esperar que un atareado profesional de la salud lo haga... Se trata de poner a los pacientes en el centro de la atención. Es un gran avance para la participación del paciente y marca el comienzo del camino a seguir y un cambio radical en la actitud”.

Bowser A. A patient's view of the Yellow Card Scheme. En: *Medicines & Medical Devices Regulation: what you need to know*. Londres: MHRA, 2008. Se puede consultar en www.mhra.gov.uk

que, algunos años antes, les había extirpado un bocio tiroideo se había vuelto desanimada y letárgica. Cuando analizó este y otros casos de pacientes con bocio que había operado, descubrió que la extirpación completa de la glándula tiroidea hipertrofiada traía como consecuencia el cretinismo y el mixedema, como se sabe, problemas graves poco frecuentes resultantes de la falta de la hormona producida por la glándula⁽¹²⁾. Los efectos imprevistos de la talidomida (véase el capítulo 1) se sospecharon y se confirmaron porque la asociación entre el uso del fármaco en el embarazo y el nacimiento de bebés sin miembros fue impresionante. Prácticamente nunca antes se habían visto ese tipo de deformidades.

En ocasiones, pueden aparecer efectos imprevistos menos drásticos de los tratamientos en ensayos aleatorizados diseñados para evaluar beneficios relativos de tratamientos alternativos. Una comparación aleatorizada de dos antibióticos administrados a recién nacidos para prevenir la infección reveló que uno de los fármacos interfería en el metabolismo de la bilirrubina, un producto de desecho que produce el hígado. La acumulación del producto de desecho en la sangre produjo daño cerebral en bebés que habían recibido uno de los antibióticos comparados⁽¹³⁾.

En algunos casos, análisis adicionales de ensayos aleatorizados que se realizaron en el pasado pueden ayudar a identificar efectos adversos menos impresionantes. Después de que se demostró que el dietilestilbestrol (DES) administrado a mujeres durante el embarazo había causado cáncer en las hijas de algunas de ellas, se especuló sobre otros posibles efectos adversos. Estos se detectaron al comunicarse con los hijos y las hijas de mujeres que habían participado en ensayos comparativos. Estos estudios de seguimiento revelaron deformidades genitales y esterilidad en hombres y mujeres. Más recientemente, cuando se sospechó que el rofecoxib (Vioxx), un fármaco nuevo para la artritis, causaba ataques cardíacos, un análisis más exhaustivo de los resultados de ensayos aleatorizados pertinentes mostró que el fármaco realmente tenía este efecto adverso (véase el capítulo 1)⁽¹⁴⁾.

El seguimiento de pacientes que han participado en ensayos aleatorizados es obviamente una forma muy recomendable de asegurar que se está comparando algo con su similar al investigar las sospechas sobre efectos imprevistos de los tratamientos. Lamentablemente, a menos que esto se haya previsto con anticipación, rara vez es una opción. La investigación de las sospechas sobre posibles efectos adversos de los tratamientos sería menos problemática si la información de contacto de las personas que participaron en ensayos aleatorizados se recopilara sistemáticamente. De este modo, sería posible ponerse en contacto nuevamente con estas personas para obtener más información sobre su salud.

La investigación de los efectos adversos de los cuales se sospecha es más fácil si estos atañen a problemas de salud completamente diferentes de la afección para la cual se había prescrito el tratamiento⁽¹⁵⁾. Por ejemplo, cuando el Dr. Spock recomendó que los bebés debían dormir boca abajo, su indicación fue para *todos* los bebés, no para aquellos que se creía que tenían un riesgo de muerte súbita del lactante más alto que el promedio (véase el capítulo 2). La ausencia de relación entre el consejo prescrito ("poner a

los bebés boca abajo para dormir”) y la presunta consecuencia del consejo (muerte súbita del lactante) ayudó a fortalecer la conclusión de que la asociación observada entre el consejo prescrito y la muerte súbita del lactante reflejó la causa y el efecto.

Por el contrario, la investigación de las sospechas de que los fármacos prescritos para la depresión llevaban a aumentar los pensamientos suicidas que a veces acompañan a la depresión presenta muchas más dificultades. A menos que se realicen comparaciones aleatorizadas de los fármacos en cuestión con otros tratamientos para la depresión, es difícil suponer que las personas que tomaron el fármaco y aquellas que no lo tomaron tienen una semejanza suficiente como para lograr una comparación fiable⁽¹⁶⁾.

PUNTOS CLAVE

- Las pruebas imparciales son necesarias porque, de otro modo, en algunos casos concluiríamos que los tratamientos son útiles cuando no lo son y viceversa.
- Las comparaciones son fundamentales para todas las pruebas imparciales de los tratamientos.
- Es fundamental el principio de que se compare “algo con su similar” cuando se realizan comparaciones entre tratamientos (o entre un tratamiento y ningún tratamiento).
- *Se debe intentar limitar el sesgo al evaluar los resultados de los tratamientos.*

7. La necesidad de tener en cuenta la intervención del azar

LA INTERVENCIÓN DEL AZAR Y LA “LEY DE LOS GRANDES NÚMEROS”

La obtención de evidencia científica fiable sobre los efectos de los tratamientos depende de evitar la introducción de sesgos (y abordar aquellos que no se evitaron). Si no se cumplen estas dos condiciones de las pruebas imparciales, la manipulación de los resultados de la investigación no logrará resolver los problemas que persistirán, ni sus peligrosas, a veces mortales, consecuencias (véanse los capítulos 1 y 2). Por otro lado, aún cuando las medidas tomadas para disminuir los sesgos hayan tenido éxito, la intervención del azar puede inducir a conclusiones erróneas.

Todos saben que si se lanza una moneda reiteradamente no es tan extraño ver “series” de cinco o más caras o cruces, una tras otra. Y todos saben que cuantas más veces se lanza la moneda, más probable es que se termine con números similares de caras y cruces.

Cuando se comparan dos tratamientos, cualquier diferencia en los resultados podría reflejar simplemente la intervención del azar o la casualidad. Por ejemplo, el 40% de los pacientes mueren después del tratamiento A en comparación con el 60% de pacientes similares que mueren después de recibir el tratamiento B. En la tabla 1, se muestra lo que se esperaría si 10 pacientes recibieran cada uno de los dos tratamientos. La diferencia en el número de muertes entre los dos tratamientos se expresa como “riesgo relativo”. El riesgo relativo en este ejemplo es 0,67.

En función de estos números pequeños, ¿sería razonable concluir que el tratamiento A fue mejor que el B? Probablemente no. El azar podría ser el motivo de que algunas personas mejoraron en un grupo más que en el otro. Si la comparación se repitiera en otros grupos pequeños de pacientes, el número de pacientes que

	Tratamiento A	Tratamiento B	Riesgo relativo (A:B =)
Número de pacientes muertos	4	6	(4:6 =) 0.67
Número total de pacientes	10	10	

Tabla 1. ¿Proporciona este estudio de pequeña magnitud una estimación fiable de la diferencia entre los tratamientos A y B?

morirían podría ser el inverso (seis contra cuatro), la proporción podría ser igual (cinco contra cinco) o podría obtenerse cualquier otro resultado, simplemente por la mediación del azar.

¿Pero qué esperaríamos ver si exactamente la misma proporción de pacientes en cada grupo de tratamiento (40% y 60%) muriera después de que 100 pacientes hubieran recibido cada uno de los tratamientos (tabla 2)? Aunque la medida de la diferencia (el riesgo relativo) es exactamente la misma (0,67) que en la comparación mostrada en la Tabla 1, 40 muertes en comparación con 60 muertes es una diferencia más impresionante que 4 en comparación con 6, y es menos probable que refleje la intervención del azar. Así pues, para evitar llegar a conclusiones erróneas debido a la intervención del azar en las comparaciones de los tratamientos, es necesario basar las conclusiones en números suficientemente grandes de pacientes que mueran, empeoren, mejoren o se mantengan sin cambios. A esto se lo suele llamar “la ley de los grandes números”.

	Tratamiento A	Tratamiento B	Riesgo relativo (A:B =)
Número de pacientes muertos	40	60	(40:60 =) 0.67
Número total de pacientes	100	100	

Tabla 2. ¿Proporciona este estudio de tamaño mediano una estimación fiable de la diferencia entre los tratamientos A y B?

EVALUACIÓN DE LA INTERVENCIÓN QUE PUEDE HABER TENIDO EL AZAR EN LAS PRUEBAS IMPARCIALES

La intervención del azar puede llevarnos a cometer dos tipos de errores al interpretar los resultados de las comparaciones

7. LA NECESIDAD DE TENER EN CUENTA LA INTERVENCIÓN DEL AZAR

imparciales de los tratamientos: es posible que concluyamos erróneamente que existen diferencias reales en los resultados de los tratamientos cuando no las hay, o que no existen diferencias cuando las hay. Cuanto más grande sea el número de resultados del tratamiento de interés observados, menor será la probabilidad de que se llegue a conclusiones erróneas de esta manera.

Debido a que las comparaciones de tratamientos no pueden incluir a todas las personas que han padecido o padecerán la enfermedad en cuestión, nunca será definitivamente posible encontrar “las verdaderas diferencias” entre los tratamientos. En cambio, los estudios deben realizar las mejores estimaciones de cuáles serán probablemente las verdaderas diferencias.

La fiabilidad de las diferencias estimadas generalmente se indicará mediante los “intervalos de confianza (IC)”. Estos dan el margen dentro del cual probablemente residen las diferencias verdaderas. La mayoría de las personas ya debe estar familiarizada con el concepto de intervalos de confianza, aunque no sea por ese nombre. Por ejemplo, en las vísperas a una elección, una encuesta de opinión puede informar que el partido A está 10 puntos porcentuales por encima del partido B; pero, a menudo, el informe destacará que la diferencia entre los partidos podría ser tan solo de 5 puntos o hasta de 15 puntos. Este “intervalo de confianza” indica que la diferencia verdadera entre los partidos probablemente se encuentra en algún lugar entre 5 y 15 puntos porcentuales. Cuanto más grande sea el número de personas encuestadas, menor será la incertidumbre

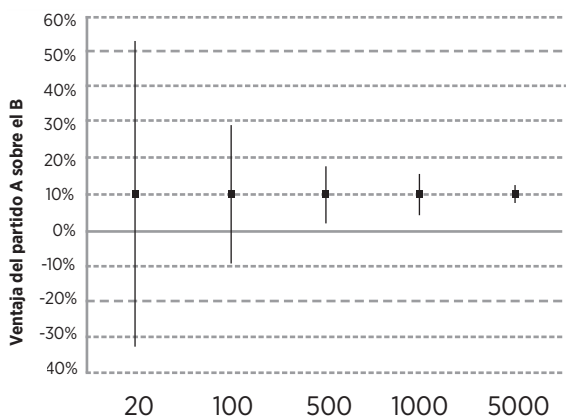


Gráfico 1: El intervalo de confianza (IC) del 95% para la diferencia entre los partidos A y B se estrecha a medida que el número de personas encuestadas aumenta.

sobre los resultados y, por lo tanto, más estrecho será el intervalo de confianza asociado con la estimación de la diferencia.

Del mismo modo en que se puede evaluar el grado de incertidumbre en torno a una diferencia estimada en las proporciones de votantes que apoyan a dos partidos políticos, también se puede evaluar el grado de incertidumbre en torno a una diferencia estimada en las proporciones de pacientes que mejoran o empeoran después de dos tratamientos. Y nuevamente, cuanto más grande sea el número de resultados del tratamiento observados, por ejemplo, la recuperación después de un ataque cardíaco, en una comparación de dos tratamientos, más estrechos serán los intervalos de confianza relativos a las estimaciones de las diferencias de los tratamientos. Cuando se trata de intervalos de confianza, “cuanto más estrechos, mejor”.

Por lo general, un intervalo de confianza está acompañado por una indicación de qué tan seguros se puede estar de que el valor verdadero se encuentra dentro del margen de estimaciones presentadas. Por ejemplo, un “intervalo de confianza del 95%” significa que se puede estar un 95% seguro de que el valor verdadero de lo que sea que se esté calculando se encuentra dentro del margen del intervalo de confianza. Es decir que hay una probabilidad de 5 en 100 (5%) de que, en efecto, el valor “verdadero” esté fuera del intervalo.

¿QUÉ SIGNIFICA UNA “DIFERENCIA SIGNIFICATIVA” ENTRE TRATAMIENTOS?

Esta es una pregunta engañosa porque “diferencia significativa” puede tener varios significados. En primer lugar, puede expresar una diferencia que sea realmente importante para el paciente. Sin embargo, cuando los autores de los informes de investigación establecen que existe una “diferencia significativa”, en general hacen referencia a la “significación estadística”. Y las “diferencias estadísticamente significativas” no necesariamente son “significativas” en el sentido común y corriente de la palabra. Una diferencia entre los tratamientos que sería muy poco probable que se deba al azar o la casualidad, es decir, una diferencia estadísticamente significativa puede tener escasa o ninguna importancia para fines prácticos.

Tomemos el ejemplo de una revisión sistemática de ensayos aleatorizados que compararon las experiencias de decenas de miles de hombres sanos que tomaron una aspirina al día con las experiencias de decenas de miles de otros hombres sanos que no tomaron aspirina. Esta revisión descubrió que los ataques cardíacos eran menos frecuentes entre quienes tomaron aspirina y la diferencia

¿QUÉ SIGNIFICA “ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVO”?

“Para ser sincero, es una idea engañosa. Puede informar si la diferencia entre un fármaco y un placebo o entre las esperanza de vida de dos grupos de personas, por ejemplo, podrían deberse simplemente al azar... Significa que una diferencia tan grande como la observada es poco probable que haya ocurrido solo por casualidad.

Los estadísticos emplean niveles estándar de ‘poco probable’. Comúnmente utilizan significativo al nivel de 5% (a veces escrito como $p = 0,05$). En este caso, se dice que una diferencia es ‘significativa’ porque tiene una probabilidad inferior a 1 en 20 de ocurrir si todo se debe al azar”.

Spiegelhalter D, citado en: *Making Sense of Statistics*.
2010. www.senseaboutscience.org

fue “estadísticamente significativa”, es decir, que era poco probable que pudiera explicarse por la intervención del azar. Pero eso no significa que tiene necesariamente una importancia práctica. Si las probabilidades de que un hombre sano sufra un ataque cardíaco son muy bajas de por sí, puede no estar justificado que tome un medicamento para reducir aún más el riesgo, en especial porque la aspirina tiene efectos colaterales, algunos de los cuales (por ejemplo, la hemorragia) suelen ser mortales⁽¹⁾. En función de la evidencia científica de la revisión sistemática, se puede estimar que si 1000 hombres tomaran una aspirina al día durante diez años, cinco de ellos evitarían un ataque cardíaco durante ese tiempo, pero tres de ellos sufrirían una hemorragia importante.

OBTENCIÓN DE NÚMEROS SUFICIENTEMENTE GRANDES EN LAS PRUEBAS IMPARCIALES DE LOS TRATAMIENTOS

En las pruebas de los tratamientos a veces es posible obtener números suficientemente grandes de la investigación realizada en uno o dos centros. Sin embargo, si se desea evaluar el impacto de los tratamientos en resultados raros como la muerte, generalmente es necesario incluir a pacientes de muchos centros, a menudo de muchos países, a participar en la investigación con el fin de obtener evidencia científica fiable. Por ejemplo, la participación de 10 000 pacientes en 13 países mostró que la administración de corticosteroides a personas con lesiones cerebrales graves, un tratamiento

que se ha utilizado durante más de tres decenios, era mortal⁽²⁾. En otra prueba imparcial organizada por el mismo equipo de investigación, la participación de 20 000 pacientes en 40 países mostró que un fármaco económico llamado ácido tranexámico reduce el número de defunciones causadas por la hemorragia después de un traumatismo⁽³⁾. Debido a que estos estudios se diseñaron para reducir los sesgos además de las incertidumbres resultantes de la intervención del azar, son pruebas imparciales ejemplares y proporcionan evidencia científica de buena calidad y de gran trascendencia para la atención sanitaria en todo el mundo. De hecho, en una encuesta organizada por la revista científica *BMJ*, el segundo de estos ensayos aleatorizados fue votado como el estudio más importante de 2010.

La figura que se muestra a continuación está basada en datos aportados amablemente por el equipo galardonado para ilustrar la importancia de que las estimaciones de los efectos de los tratamientos se realicen en función de la mayor cantidad de información posible, a fin de reducir los riesgos de llegar a conclusiones erróneas debido a la intervención del azar. El rombo en la parte inferior de la figura representa el resultado global del ensayo del ácido tranexámico. Muestra que el fármaco reduce la muerte a

Muerte por hemorragia

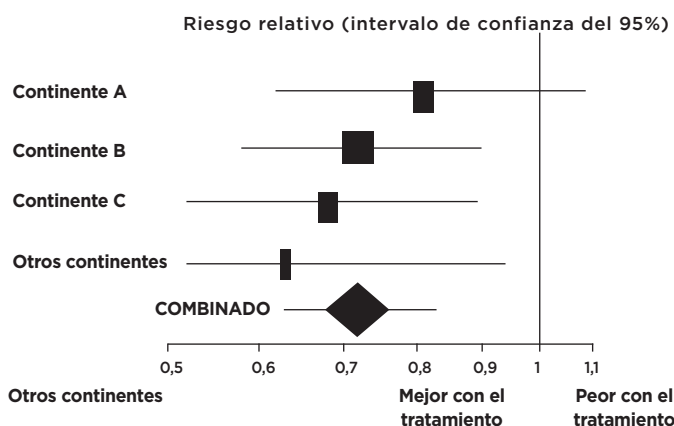


Gráfico 2: Efectos del ácido tranexámico en la mortalidad entre pacientes con hemorragia profusa por traumatismo, global y por continente de los participantes (datos no publicados de CRASH-2: Lancet 2010;376:23-32).

7. LA NECESIDAD DE TENER EN CUENTA LA INTERVENCIÓN DEL AZAR

causa de la hemorragia en casi el 30% (riesgo relativo apenas por encima de 0,7). Este resultado global brinda la estimación más fiable del efecto de este fármaco, aunque la estimación de los centros en el Continente A sugiere un efecto menos notable (que no es estadísticamente significativo y que probablemente subestime el efecto verdadero) y la estimación de los centros de la categoría “Otros continentes” sugiere un efecto *más* notable (que probablemente esté sobrestimado).

Casi de la misma manera en que se puede disminuir la intervención del azar al combinar los datos de muchos centros en un ensayo multinacional, los resultados de estudios similares pero independientes pueden en ocasiones combinarse estadísticamente, un proceso que se conoce como “metanálisis” (véase el capítulo 8). Aunque los estadísticos perfeccionaron los métodos para el metanálisis a lo largo de muchos años, no fue hasta los años setenta que comenzaron a aplicarlos con más frecuencia; en un principio los usaban los profesionales de las ciencias sociales en los Estados Unidos y, más adelante, lo hicieron los investigadores médicos. Hacia fines del siglo XX, el metanálisis era aceptado por muchos como un elemento importante de las pruebas imparciales de los tratamientos.

Por ejemplo, cinco estudios realizados en cinco países diferentes se organizaron y se financiaron por separado para abordar una pregunta que llevaba 60 años sin respuesta: en los recién nacidos prematuros, “¿qué concentración de oxígeno en la sangre ofrece la mayor probabilidad de que los bebés sobrevivan sin discapacidades importantes?” Si la concentración de oxígeno en la sangre es demasiado alta, los bebés pueden quedar ciegos; si es demasiado baja, pueden morir o desarrollar parálisis cerebral. Debido a que, incluso en estos frágiles bebés, las diferencias resultantes de las distintas concentraciones de oxígeno probablemente sean modestas, se necesitan grandes números para detectarlas. Por lo tanto, los equipos de investigación responsables de cada uno de los cinco estudios acordaron combinar la evidencia científica de sus respectivos estudios para obtener una estimación más fiable que cualquiera de sus estudios podría brindar de forma individual⁽⁴⁾.

PUNTO CLAVE

- Se debe tener en cuenta la “intervención del azar” mediante la evaluación de la confianza que se puede otorgar a la calidad y la cantidad de evidencia científica disponible

8. Evaluación de toda la evidencia científica pertinente y fiable

¿UN ESTUDIO LLEGA ALGUNA VEZ A SER SUFICIENTE?

La respuesta sencilla es “casi nunca”. Muy rara vez una comparación imparcial de tratamientos produce evidencia científica suficientemente fiable como para fundamentar la elección de un tratamiento determinado. No obstante, es una situación que se presenta en algunos casos. Entre estos estudios únicos poco frecuentes se incluyen uno que demostró que tomar una aspirina durante un ataque cardíaco reduce el riesgo de muerte prematura⁽¹⁾; otro que reveló que la administración de corticoesteroides a las personas con lesión cerebral traumática aguda es mortal (véase a continuación y el capítulo 7), y un tercero que identificó la cafeína como el único fármaco conocido para prevenir la parálisis cerebral en prematuros (véase el capítulo 5). Sin embargo, por lo general, un solo estudio es meramente una de varias comparaciones que tratan las mismas preguntas o preguntas similares. Por eso, se debe evaluar la evidencia científica de estudios individuales junto con la de otros estudios similares.

Uno de los pioneros de las pruebas imparciales de los tratamientos, el estadístico británico Austin Bradford Hill, señalaba en los años sesenta que los informes de una investigación deben responder cuatro preguntas:

- ¿Por qué empezaron?
- ¿Qué hicieron?
- ¿Qué descubrieron?
- ¿Y qué significa a fin de cuentas?

¿POR QUÉ EMPEZARON?

“Pocos principios son más fundamentales para la validez científica y ética de la investigación clínica que aquellos que dicen que los estudios deben abordar preguntas que necesitan ser respondidas y que se los debe diseñar de manera tal que produzcan una respuesta significativa. Un requisito para cualquiera de estos dos objetivos es que se identifique adecuadamente la investigación previa pertinente. [...] Un panorama incompleto de la evidencia científica preexistente quebranta el contrato ético implícito con los participantes de la investigación de que la información que ellos proporcionan es necesaria y será útil para otras personas”.

Robinson KA, Goodman SN. A systematic examination of the citation of prior research in reports of randomized, controlled trials. *Annals of Internal Medicine* 2011;154:50-55.

Estas preguntas clave tienen la misma relevancia en la actualidad. No obstante, en muchos casos se las aborda de manera inadecuada o se las pasa por alto completamente. La respuesta a la última pregunta (¿qué significa?) es de especial importancia ya que es probable que influya en las decisiones que se toman respecto al tratamiento y a las investigaciones futuras.

Tomemos el ejemplo de un tratamiento corto y económico de corticoesteroides administrados a las mujeres en las que se preveía un parto prematuro. La primera prueba imparcial de este tratamiento, que se publicó en 1972, mostró una menor probabilidad de que los bebés murieran después de que las madres hubieran recibido un corticoesteroide. Diez años después ya se habían realizado más ensayos, pero eran de pequeña escala y los resultados de cada uno eran confusos, porque ninguno de ellos había examinado de forma sistemática los estudios anteriores similares. De haberlo hecho, habría salido a la luz que estaba surgiendo evidencia científica muy sólida en favor del efecto beneficioso de los fármacos. De hecho, dado que esto no se hizo hasta 1989, la mayoría de los obstetras, parteras, pediatras y enfermeras neonatales mientras tanto no se habían enterado de que el tratamiento era tan eficaz. Como consecuencia, decenas de miles de bebés prematuros sufrieron y murieron innecesariamente⁽²⁾.

Para responder “qué significa” lo que se descubrió, la evidencia científica derivada de una comparación imparcial de tratamientos

SÍNTESIS DE LA INFORMACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

Hace más de un siglo, el presidente de la Asociación Británica para el Progreso de la Ciencia, Lord Rayleigh, comentó sobre la necesidad de enmarcar los resultados de las nuevas investigaciones en el contexto de otra evidencia científica pertinente:

“Si, como se piensa a veces, la ciencia no consistiera sino en la acumulación laboriosa de datos, pronto se paralizaría, aplastada, por así decirlo, bajo su propio peso. [...] Así pues, dos procesos marchan de forma paralela, la recepción de material nuevo, y la digestión y asimilación de lo viejo; y como ambos son indispensables, podemos ahorrarnos toda discusión sobre su importancia relativa. [...] El trabajo que merece el mayor crédito, y me temo que no siempre lo recibe, es aquel en el cual el descubrimiento y la explicación van de la mano, en el que no solo se presentan datos nuevos, sino que se señala su relación con los viejos”.

Rayleigh, Lord. En: *Report of the fifty-fourth meeting of the British Association for the Advancement of Science; held at Montreal in August and September 1884*. Londres: John Murray, 1884: págs. 3-23.

debe interpretarse junto con la evidencia científica de las demás comparaciones imparciales similares. La difusión de los resultados de nuevas pruebas sin que se los interprete según la evidencia científica pertinente, revisados sistemáticamente, puede retrasar el descubrimiento de tratamientos tanto útiles como perjudiciales e impulsar la realización de investigaciones innecesarias.

REVISIONES SISTEMÁTICAS DE TODA LA EVIDENCIA CIENTÍFICA PERTINENTE Y FIABLE

Si bien es fácil decir que se deben revisar los resultados de un estudio en particular junto con otra evidencia científica pertinente y fiable, es una tarea complicada en muchos sentidos. Las revisiones son importantes porque las personas deben poder confiar en ellas, y eso significa que deben llevarse a cabo de manera sistemática, ya que de lo contrario serán engañosas.

Las revisiones sistemáticas que abordan lo que parece una misma pregunta sobre tratamientos pueden llegar a diferentes con-

LA IMPORTANCIA DE LAS REVISIONES SISTEMÁTICAS

“Las revisiones sistemáticas y los metanálisis tienen una importancia creciente en la atención sanitaria. Los médicos los leen para mantenerse actualizados en su disciplina, y a menudo se utilizan como punto de partida para la elaboración de guías de práctica clínica. Los organismos que otorgan subvenciones o financiamiento pueden exigir una revisión sistemática para asegurarse de que las investigaciones adicionales tengan una justificación, y algunas revistas sanitarias también se orientan en esta dirección. Como sucede con todas las investigaciones, el valor de una revisión sistemática depende de lo que se hizo, lo que se descubrió y la claridad del informe. Al igual que con otras publicaciones, la calidad del informe de las revisiones sistemáticas varía, lo que limita la capacidad de los lectores de evaluar los pros y los contras de esas revisiones”.

Moher D, Liberati A, Tetzlaff, Altman DG. The PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement (www.equator-network.org), 2009.

clusiones. A veces, esto se debe a que las preguntas se plantean de una manera sutilmente diferente, o a que los métodos empleados por los investigadores fueron diferentes y, en ocasiones, a que los investigadores han “manipulado” sus conclusiones. Por lo tanto, es importante identificar las revisiones que abordan las preguntas sobre los tratamientos que coinciden con lo que nos interesa; cuáles es más probable que se hayan preparado con métodos que reducen eficazmente los efectos de los sesgos y la intervención del azar; y cuáles llegan a conclusiones honestas de forma tal que refleja la evidencia científica presentada.

Reducción de los sesgos en las revisiones sistemáticas

Así como los sesgos pueden distorsionar las pruebas individuales de los tratamientos y llevar a conclusiones falsas, también pueden distorsionar las revisiones de la evidencia científica. Por ejemplo, los investigadores pueden simplemente seleccionar con cuidado aquellos estudios que saben que respaldan las afirmaciones sobre los tratamientos que ellos desean hacer.

Para evitar estos problemas, los protocolos de investigación deben contener planes para las revisiones sistemáticas así como para los estudios de investigación individuales. Los protocolos deben

establecer claramente qué medidas tomarán los investigadores para reducir los sesgos y los efectos de la intervención del azar durante el proceso de preparación de las revisiones. Entre dichas medidas debe especificarse qué preguntas se planteará la revisión acerca de los tratamientos; los criterios que deben cumplir los estudios para su inclusión en la revisión; la manera en que se encontrarán los estudios que reúnen los criterios; y los pasos que se darán para reducir al mínimo los sesgos durante la selección de los estudios que se incluirán, y para analizar los datos.

Localización de toda la evidencia científica pertinente para las revisiones sistemáticas

La localización de toda la evidencia científica pertinente para las revisiones sistemáticas, independientemente del idioma o del formato de los informes relevantes, siempre es una tarea de gran complejidad, sobre todo porque no se reveló la evidencia científica pertinente. La difusión incompleta deriva principalmente del hecho de que los investigadores no escriben o no envían a publicar los informes de sus investigaciones porque están decepcionados con los resultados. Y las compañías farmacéuticas ocultan los estudios que no favorecen a sus productos. También las revistas científicas tienden a mostrar parcialidad cuando rechazan informes recibidos porque consideran que sus resultados son poco “alentadores”⁽³⁾.

La difusión incompleta de las investigaciones de forma tendenciosa es anticientífica y poco ética, y actualmente muchos la consideran un problema grave. En especial, las personas que tratan de decidir qué tratamiento deben utilizar pueden llegar a conclusiones erróneas porque los estudios que presentaron resultados “desalentadores” o “negativos” tienen menos probabilidades de ser publicados que otros, mientras que los estudios con resultados alentadores tienen más probabilidades que otros de que se los difunda en exceso.

El grado de difusión incompleta es asombroso: al menos en la mitad de todos los ensayos clínicos nunca se comunican todos los resultados. Esta difusión incompleta de las investigaciones es tendenciosa y se presenta tanto en ensayos clínicos de gran magnitud como en los de pequeña magnitud. Una de las medidas que se tomó para resolver este problema fue establecer disposiciones para registrar los ensayos desde el inicio y alentar a los investigadores a publicar los protocolos de sus estudios⁽³⁾.

MEDICINA BASADA EN LA COMERCIALIZACIÓN

“Documentos internos de la industria farmacéutica sugieren que es posible que la base de la evidencia científica a disposición del público no represente con exactitud los datos subyacentes con relación a sus productos. La industria y sus empresas asociadas de comunicación médica establecen que las publicaciones médicas atienden principalmente los intereses relativos a la comercialización. El ocultamiento y la manipulación de los datos negativos y la autoría por encargo, o escritura fantasma, (véase el capítulo 10) surgieron como instrumentos para ayudar a gestionar las publicaciones de revistas médicas a fin de orientarlas más hacia la venta de los productos, mientras que el comercio de enfermedades y la segmentación del mercado de los médicos también son estrategias empleadas para acrecentar eficazmente las ganancias. Nuestra lectura es que, si bien la medicina basada en la evidencia es un ideal noble, la medicina basada en la comercialización es la realidad actual”.

Spielmans GI, Parry PI. *From Evidence-based Medicine to Marketing-based Medicine: Evidence from Internal Industry Documents. Journal of Bioethical Inquiry* 2010;7(1):13-29. Se puede consultar en Internet en: <http://tinyurl.com/Spielmans>.

La difusión incompleta y tendenciosa de la investigación puede ser mortal. Unos investigadores británicos, con gran mérito, decidieron informar en 1993 los resultados de un ensayo clínico que se había realizado 13 años antes. Se trataba de un fármaco nuevo para disminuir las alteraciones del ritmo cardíaco en pacientes con ataques cardíacos. Nueve pacientes habían muerto después de tomar el fármaco, mientras que solo uno había muerto en el grupo de comparación. Escribieron: “Cuando realizamos nuestro estudio en 1980, pensamos que la tasa de mortalidad más elevada en el grupo del fármaco se debía a la intervención del azar. [...] El desarrollo del fármaco (lorcainida) se abandonó por motivos comerciales y, por lo tanto, este estudio nunca se publicó. Ahora es un buen ejemplo de ‘sesgo de publicación’. Los resultados que se describen aquí [...] podrían haber brindado una advertencia temprana del problema que se avecinaba”⁽⁴⁾. El problema al que se referían era que, en el apogeo de su uso, los fármacos similares al que ellos habían probado estaban causando decenas de miles de muertes prematuras por año solamente en los Estados Unidos (véase el capítulo 2)⁽⁵⁾.

Reducción de la intervención del azar en las revisiones sistemáticas

En el capítulo 7, se explicó cómo se puede reducir la intervención del azar al combinar los datos de estudios similares pero separados, un proceso que se conoce como “metanálisis”. Se utilizó el ejemplo de cinco estudios, en cinco países diferentes, organizados y financiados de forma independiente para abordar el dilema que llevaba 60 años sin respuesta sobre qué concentración de oxígeno en la sangre de los prematuros es necesaria para aumentar al máximo las probabilidades de que sobrevivan sin discapacidades importantes. El ejemplo mostró cómo se podía planificar este proceso *antes* de que los resultados de los estudios estuviesen disponibles, pero el mismo proceso se podía utilizar *después* de que un grupo de estudios similares estuvieran finalizados.

Por ejemplo, en 1974, un médico sueco llevó a cabo una revisión sistemática de estudios que compararon los resultados de la cirugía para el cáncer de mama con o sin radioterapia⁽⁶⁾. Descubrió que, en todos los estudios, las mujeres tenían más probabilidades de morir en los grupos que recibían radioterapia. Cuando esta evidencia científica se sintetiza estadísticamente mediante el metanálisis, se hizo obvio que era poco probable que este aumento en la mortalidad reflejara la intervención del azar. Análisis posteriores más exhaustivos, basados en la evidencia científica de pacientes individuales, confirmaron que la radioterapia que se utilizaba en ese momento realmente incrementaba la mortalidad⁽⁷⁾. El reconocimiento de este hecho impulsó la formulación de prácticas más seguras.

Reconocimiento de los intereses creados y la manipulación en las revisiones sistemáticas

¿Y qué sucede si los revisores tienen otros intereses que puedan afectar la realización o interpretación de su revisión? Quizás los revisores recibieron dinero de la empresa que fabrica el nuevo tratamiento que está en estudio. Al evaluar la evidencia científica sobre los efectos del aceite de onagra para el eccema, los revisores que tenían relación con el fabricante llegaron a conclusiones mucho más entusiastas sobre el tratamiento que aquellos sin tal interés comercial (véase el capítulo 2). Sin embargo, los intereses comerciales no son los únicos que conducen a revisiones tendenciosas. Todos, investigadores, profesionales de la salud y pacientes por igual, tenemos prejuicios que pueden llevarnos a actuar así.

Un hecho que decepciona es que las personas con intereses creados suelen aprovecharse de los sesgos para hacer que los tratamientos parezcan mejores de lo que realmente son (véase también el capítulo 10)⁽⁸⁾. Esto sucede cuando algunos investigadores —muchas veces por razones comerciales, aunque no siempre— deliberadamente pasan por alto la evidencia científica existente. Diseñan, analizan y publican las investigaciones para resaltar bajo una luz favorable sus propios resultados para un tratamiento determinado. Esto sucedió en los años noventa cuando el fabricante del antidepresivo Seroxat (paroxetina) ocultó evidencia científica importante que sugería que, en los adolescentes, el fármaco en realidad aumentaba los síntomas que impulsaban a algunos de estos jóvenes a pensar en el suicidio como una forma de enfrentar su depresión⁽⁹⁾.

La difusión en exceso también constituye un problema. En el fenómeno conocido como “publicación fragmentada”, los investigadores toman los resultados de un único ensayo y los fragmentan en varios informes sin aclarar que los informes individuales no son estudios independientes. De este modo, un único ensayo “positivo” puede aparecer en varias revistas científicas en distintos artículos y así introducir un sesgo⁽¹⁰⁾. Nuevamente, el registro de los ensayos en sus comienzos con identificadores únicos para cada estudio ayudará a reducir la confusión resultante de esta práctica.

¿QUÉ PUEDE SUCEDER SI NO SE EVALÚA TODA LA EVIDENCIA CIENTÍFICA PERTINENTE Y FIABLE?

Las pruebas imparciales de los tratamientos implican la revisión sistemática de toda la evidencia científica pertinente y fiable, para ver qué conocimientos se han adquirido, si provienen de investigaciones en animales u otro tipo de investigación en laboratorio, de voluntarios sanos en quienes se suelen probar tratamientos nuevos o de investigaciones anteriores en las que participaron pacientes. Si se pasa por alto este paso, o si se hace incorrectamente, las consecuencias pueden ser graves: los pacientes en general, así como los participantes de las investigaciones, pueden sufrir y a veces morir innecesariamente, y se desperdiciarán recursos valiosos tanto para la atención sanitaria como para la investigación.

Daño evitable a los pacientes

Los tratamientos recomendados para los ataques cardíacos que habían aparecido en los libros de texto publicados en un período de 30 años se compararon con la evidencia científica que podría

LA CIENCIA ES ACUMULATIVA, PERO LOS CIENTÍFICOS NO ACUMULAN EVIDENCIA CIENTÍFICA

“Durante 25 años, los investigadores académicos han hablado sobre algo llamado ‘metanálisis acumulativo’: básicamente, se efectúa un metanálisis continuo sobre una intervención dada y, cada vez que se finaliza un ensayo, se incorporan las cifras para obtener un resultado combinado actualizado, para captar la orientación de los resultados y, lo que es más útil, para tener altas probabilidades de detectar una respuesta estadísticamente significativa apenas esta se manifieste, sin arriesgar vidas con más investigaciones innecesarias”.

Goldacre B. Bad Science: How pools of blood trials could save lives. *The Guardian*, 10 de mayo de 2008, pág. 16.

haberse tenido en cuenta si los autores hubiesen revisado sistemáticamente los resultados de pruebas imparciales de tratamientos evaluados durante ese tiempo⁽¹¹⁾. Esta comparación mostró que las recomendaciones de los libros de texto a menudo eran incorrectas porque los autores no habían revisado sistemáticamente la evidencia científica pertinente, lo cual tenía repercusiones devastadoras. En algunos casos, se estaba privando a los pacientes con ataques cardíacos de recibir tratamientos que podrían salvarles la vida (por ejemplo, medicamentos para desintegrar los coágulos). En otros casos, los médicos siguieron recomendando tratamientos mucho después de que las pruebas imparciales habían demostrado que eran mortales; por ejemplo, el uso de fármacos para disminuir las alteraciones del ritmo cardíaco en pacientes con ataques cardíacos (véase arriba y el capítulo 2).

Al no combinar los resultados de los estudios en revisiones sistemáticas a medida que se obtiene nueva evidencia científica, se sigue perjudicando a los pacientes. Los sucedáneos de la sangre que no necesitan refrigeración o determinación de la compatibilidad cruzada son una alternativa obviamente atractiva a la sangre real para el tratamiento de la hemorragia. Lamentablemente estos productos aumentan el riesgo de ataques cardíacos y muerte. Además, una revisión sistemática de ensayos aleatorizados publicados desde fines de los años noventa revela que sus riesgos podrían y deberían haberse reconocido muchos años antes⁽¹²⁾.

Daño evitable a las personas que participan en las investigaciones

El hecho de no evaluar toda la evidencia científica pertinente y fiable también puede dar lugar a que las personas que participan en las investigaciones resulten perjudicadas. Se sigue encargando y permitiendo a los investigadores que realicen estudios que implican no utilizar tratamientos que se sabe que son eficaces. Por ejemplo, mucho tiempo después de que la evidencia científica fiable demostró que la administración de antibióticos a los pacientes sometidos a operaciones del intestino reducía sus probabilidades de morir por complicaciones de la intervención, los investigadores seguían haciendo estudios comparativos, en los cuales la mitad de los pacientes participantes en los ensayos controlados no recibían antibióticos. Al no revisar de un modo sistemático lo que ya se sabía, los investigadores privaron a la mitad de los participantes de sus estudios de un tratamiento beneficioso conocido. Esta omisión grave fue evidentemente pasada por alto por los organismos patrocinadores que financiaron las investigaciones y por los comités de ética de la investigación que revisaron los protocolos y no cuestionaron a los investigadores.

No solo se puede poner en riesgo a los pacientes que necesitan tratamiento si los investigadores no evalúan sistemáticamente lo que ya se conoce sobre los efectos de los tratamientos que se les administrarán. Los voluntarios sanos también pueden resultar perjudicados. En la primera etapa de prueba de algunos tratamientos generalmente participan un número muy pequeño de voluntarios sanos. En 2006, seis jóvenes voluntarios en un centro de investigación privado de West London recibieron infusiones de un fármaco que no se había probado antes en seres humanos. Todos sufrieron complicaciones potencialmente mortales (uno de ellos perdió los dedos de los pies y de las manos), y su salud a largo plazo resultó deteriorada. Muy probablemente, esta tragedia podría haberse evitado⁽¹³⁾ si se hubiese enviado a publicar un informe de una reacción grave a un fármaco similar⁽¹⁴⁾ y si los investigadores hubiesen evaluado sistemáticamente lo que ya se sabía sobre los efectos de dichos fármacos⁽¹⁵⁾. Si lo hubiesen hecho, posiblemente habrían cancelado su estudio; o si hubiesen decidido continuar, podrían haber inyectado a los voluntarios uno a uno en lugar de simultáneamente; y podrían y deberían haber advertido a los jóvenes voluntarios sanos sobre los posibles riesgos⁽¹⁶⁾.

Recursos desperdiciados en la atención sanitaria y la investigación

El hecho de no realizar revisiones sistemáticas de datos científicos pertinentes y fiables perjudica incluso cuando no daña a los

¿PODRÍA HABERSE EVITADO LA MUERTE SI PRIMERO SE HUBIERA VERIFICADO LA EVIDENCIA CIENTÍFICA?

“En una situación trágica que podría haberse impedido, Ellen Roche, una voluntaria sana de 24 años, en un estudio sobre asma en la Universidad Johns Hopkins, murió en junio [de 2001] porque una sustancia química que se le pidió que inhalara le produjo una insuficiencia pulmonar y renal progresiva. Después de esta pérdida, al parecer el investigador que condujo el experimento y el panel de ética que lo aprobó supuestamente ignoraron numerosos indicios sobre los peligros de la sustancia química, el hexametonio, que Roche inhaló. Para aumentar el patetismo al caso, la evidencia científica de los riesgos de la sustancia química podría haberse encontrado fácilmente en la literatura publicada. The Baltimore Sun concluyó que, si bien el médico supervisor, Dr. Alkis Togias, hizo ‘un esfuerzo genuino’ por investigar los efectos adversos del fármaco, su búsqueda evidentemente se centró en un número escaso de recursos, entre ellos, PubMed, donde se pueden realizar búsquedas retroactivas solo hasta 1966. No obstante, artículos anteriores publicados en los años cincuenta, citados en publicaciones posteriores, advertían sobre el daño pulmonar asociado con el hexametonio”.

Perkins E. Johns Hopkins Tragedy. *Information Today* 2001;18:51-4.

pacientes ni a las personas que participan en la investigación. Esto se debe a que puede derivar en el desperdicio de recursos en la atención sanitaria y la investigación sanitaria. Durante los años ochenta y noventa, por ejemplo, más de 8000 pacientes participaron en varias pruebas de un nuevo fármaco propuesto para el accidente cerebrovascular. Investigadores holandeses revisaron sistemáticamente los resultados de estos estudios del fármaco y no pudieron encontrar ningún efecto beneficioso (véase el capítulo 10)⁽¹⁷⁾. Luego decidieron revisar los resultados de las pruebas del fármaco realizadas anteriormente con animales. Una vez más, no pudieron encontrar ningún efecto beneficioso⁽¹⁸⁾. Si los investigadores que hicieron las pruebas con animales y los investigadores clínicos hubiesen revisado sistemáticamente los resultados de los estudios en animales, a medida que surgían, muy probablemente no se habría invitado a miles de pacientes a participar en los ensayos clínicos.

8. EVALUACIÓN DE TODA LA EVIDENCIA CIENTÍFICA PERTINENTE Y FIABLE

De hecho, se podría haber aprovechado mejor los recursos para el tratamiento de los pacientes que padecen un accidente cerebrovascular, y se podrían haber realizado estudios con más probabilidades de ser relevantes para el descubrimiento de mejoras en los tratamientos de esta afección. Y esto está lejos de ser un ejemplo aislado⁽¹⁹⁾.

LOS INFORMES DE LAS INVESTIGACIONES NUEVAS DEBEN COMENZAR Y TERMINAR CON REVISIONES SISTEMÁTICAS

El informe de un estudio⁽²⁰⁾ para evaluar los efectos de la administración de corticoesteroides a las personas con lesión cerebral traumática aguda muestra cómo abordar las cuatro preguntas de Bradford Hill. Los investigadores explicaron que habían emprendido el estudio porque la revisión sistemática de toda la evidencia científica existente, así como de la evidencia sobre las variaciones

INSTRUCCIONES EMITIDAS POR LOS EDITORES DE LA REVISTA MÉDICA *THE LANCET* A LOS AUTORES PARA SITUAR EN CONTEXTO LOS RESULTADOS DE LAS INVESTIGACIONES

Revisión sistemática

Esta sección debe incluir una descripción de cómo los autores realizaron las búsquedas de toda la evidencia científica. Asimismo, los autores deben indicar cómo evaluaron la calidad de la evidencia científica, es decir, cómo la seleccionaron y combinaron.

Interpretación

Aquí los autores deben establecer cómo contribuye su estudio toda la evidencia científica del trabajo anterior.

“Solicitamos que todos los informes de investigaciones, aleatorizadas o no, enviados a partir del 1 de agosto [...] tengan los resultados situados en el contexto de toda la evidencia científica en la Discusión”.

Clark S, Horton R. Putting research in context – revisited. *Lancet* 2010;376:10-11.

en el uso clínico del tratamiento, mostró que había una incertidumbre importante acerca de los efectos de este tratamiento ampliamente utilizado. Informaron que habían registrado y publicado el protocolo para el estudio cuando comenzó.

Describieron las medidas que habían tomado para minimizar los sesgos y para lograr un control adecuado de la intervención del azar al estudiar a un número suficientemente grande de pacientes.

Por último, es importante destacar que brindaron a los lectores de su informe toda la evidencia científica necesaria para actuar en la prevención de miles de muertes a causa de este tratamiento ampliamente usado, ya que actualizaron su revisión sistemática original de los estudios previos mediante la incorporación de las nuevas pruebas generadas por su estudio.

PUNTOS CLAVE

- Un único estudio rara vez proporciona suficiente evidencia científica para orientar las elecciones de tratamiento en la atención sanitaria.
- Las evaluaciones de los beneficios relativos de los tratamientos alternativos deben estar basadas en revisiones sistemáticas de toda la evidencia científica pertinente y fiable.
- Como sucede en los estudios individuales que prueban tratamientos, se deben tomar medidas para disminuir las influencias engañosas de los sesgos y la intervención del azar.
- El hecho de no tener en cuenta los hallazgos de las revisiones sistemáticas ha causado un daño evitable a los pacientes y ha desperdiciado recursos en la atención sanitaria y la investigación.

9. Reglamentación de la evaluación de los tratamientos: ¿ayuda u obstáculo?

A esta altura, el lector se habrá dado cuenta de que, con suma frecuencia, las evaluaciones minuciosas de los tratamientos no suceden y las incertidumbres sobre los efectos de los tratamientos persisten innecesariamente. Contra toda lógica, como se comentó en el capítulo 5, algunas actitudes reinantes disuaden activamente a los profesionales de la salud de trabajar con pacientes para conocer más sobre los efectos de los tratamientos. Y, aunque parezca extraño, los sistemas de reglamentación de la investigación médica en la mayoría de los países contribuyen a este problema al forzar una división artificial entre investigación y tratamiento. Se supone que la investigación es una actividad extremadamente peligrosa que requiere una supervisión rigurosa, mientras que el tratamiento de rutina se considera mucho menos problemático; aunque, como hemos descrito, se puede poner en riesgo a los

¿QUIÉN DICE QUE LA INVESTIGACIÓN MÉDICA ES NOCIVA PARA LA SALUD?

“La mayor parte de los debates sobre la ética de la investigación médica giran en torno al tema de cómo debe reglamentarse la investigación. De hecho, en muchos sentidos, la investigación médica está reglamentada mucho más estrictamente que el ejercicio de la medicina. Si se revisan las innumerables guías para la investigación médica, no sería descabellado concluir que esta, al igual que fumar, es nociva para la salud”.

Hope T. *Medical ethics: a very short introduction*.
Oxford: Oxford University Press, 2004, pág. 99.

pacientes al administrarles tratamientos que no fueron evaluados o que se evaluaron mal fuera del contexto de la investigación.

¿Por qué se considera que la investigación es tan riesgosa y requiere una reglamentación especial, pero no así el tratamiento habitual (que afecta a muchos más pacientes)? Es evidente que existen antecedentes de abuso por parte de los investigadores, como experimentos en los que los pacientes fueron explotados y utilizados como un medio para lograr un fin. Y es cierto que, de vez en cuando, las cosas salen mal en las investigaciones, de modo que hay un cúmulo disponible de historias de terror. Además, siempre existe la preocupación de que, una vez que las personas se convierten en participantes de la investigación, sus intereses personales pueden volverse menos importantes para los profesionales de la salud que los intereses generales de la investigación.

La situación se complica aún más por las motivaciones sumamente variables de los investigadores: mientras que algunos investigadores realizan estudios ante todo para beneficiar a la población, otros actúan movidos claramente por el dinero o mejores perspectivas profesionales. Y en ocasiones puede ser difícil saber cuáles son las motivaciones de los investigadores. Por lo tanto, la investigación puede parecer una propuesta aterradora para los pacientes y los miembros de la sociedad. En parte, esta es la razón por la que existe un alto nivel de reglamentación de la investigación sanitaria.

Los comités independientes, comúnmente conocidos como Comités de Ética de la Investigación (REC, por sus siglas en inglés, en Europa) o Juntas de Revisión Institucional (IRB, por sus siglas en inglés, en los Estados Unidos), han ayudado a proteger a las personas de los abusos perpetrados en nombre de la investigación. Examinan cada proyecto de investigación y autorizan su realización o no; asimismo, desempeñan una función importante al supervisar la investigación y asegurar a la población que los estudios aprobados se diseñaron teniendo presentes sus intereses.

Estos comités a menudo están conformados por voluntarios no remunerados, entre ellos, personas comunes. Revisan muchas clases diferentes de protocolos de estudio (los planes de los investigadores sobre lo que pretenden hacer) y también toda la información que se les dará a aquellos que puedan participar en el estudio. Los comités pueden solicitar a los investigadores que modifiquen sus protocolos o la información dirigida a los participantes. Sin la aprobación de los comités, los estudios no podrán continuar. Por lo tanto, los comités ayudan a velar por que los participantes no corran riesgos innecesarios y aseguran a los

participantes y a la población que los investigadores no puedan simplemente hacer lo que quieren.

La investigación está sujeta a muchas otras formas de reglamentación. En muchos países, existen leyes específicas para la investigación. Por ejemplo, todos los países de la Unión Europea deben cumplir con la Directiva de Ensayos Clínicos, que establece los requisitos en relación a los llamados “ensayos clínicos de productos medicinales”; básicamente esto significa ensayos de medicamentos. En varios países también rigen sistemas de reglamentación que afectan a todos o a la mayoría de los tipos de investigación sanitaria. Muchas otras leyes pueden potencialmente afectar la investigación, aunque esta no haya sido su propósito principal. Por ejemplo, las leyes de protección de la información, pensadas para proteger la confidencialidad de los datos personales de las personas, se aplican en muchos países a la investigación médica. En general, varios organismos de distinta índole también intervienen en la reglamentación de la investigación en la mayoría de los países.

Además, la realización de la investigación está regida por códigos profesionales de práctica y por declaraciones internacionales. Por ejemplo, los médicos y enfermeros deben ejercer ateniéndose a códigos de práctica de sus organismos profesionales y pueden correr el riesgo de perder su licencia de ejercicio profesional o recibir otras sanciones si infringen estos códigos. Las declaraciones internacionales, como la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, a menudo influyen mucho en el establecimiento de normas, aún cuando no tengan fuerza legal.

¿FUNCIONAN BIEN LOS SISTEMAS DE REGLAMENTACIÓN PARA PROBAR LOS TRATAMIENTOS?

Aunque el nivel de reglamentación puede ser tranquilizador, los sistemas de reglamentación actuales imponen cargas muy pesadas a cualquiera que desee estudiar un tratamiento en lugar de ofrecerlo a los pacientes en la práctica clínica normal. En muchos países, la mera complejidad del sistema (que comprende leyes, organismos, códigos de práctica, etc.) es abrumadora y demanda mucho tiempo. Los investigadores quizás deban obtener múltiples aprobaciones de distintas autoridades, lo que da como resultado que, en algunos casos, deban reunir requisitos contradictorios.

Además, tomado como un todo, el sistema puede desalentar y retrasar gravemente la recopilación de información que permitiría que la atención sanitaria fuera más segura para todos. Por ejemplo,

EN UN MUNDO IDEAL

“En un mundo ideal, dondequiera que sea posible, podríamos estar recopilando datos de resultados anónimos y comparándolos con los antecedentes farmacológicos, haciendo excepciones solo para aquellos que colocan sus ansiedades relativas a la privacidad por encima de las vidas de otros. [...] En un mundo ideal, dondequiera que se le administre tratamiento a un paciente y exista una incertidumbre genuina sobre cuál tratamiento es mejor, el paciente sería aleatorizado simple y eficientemente a un tratamiento y luego se vigilaría su evolución. En un mundo ideal, estas nociones estarían tan integradas en nuestra idea de lo que debe ser la atención sanitaria que ningún paciente se sentiría molesto por ello”.

Goldacre B. Pharmaco-epidemiology would be fascinating enough even if society didn't manage it really really badly. *The Guardian*, 17 de julio de 2010. Se puede consultar en Internet en: www.badscience.net/2010/07/pharmaco-epidemiology-would-be-fascinating-enough-even-if-society-didn-t-manage-it-really-really-badly

las leyes de protección de la información y los códigos de práctica sobre la confidencialidad, aunque se implantaron con la mejor de las intenciones, han hecho que los investigadores afronten enormes dificultades en la recopilación de datos de historias clínicas que podrían ayudar a descubrir efectos colaterales de los tratamientos. Y para los investigadores que planifican ensayos clínicos, puede llevarles muchos años pasar de la idea del ensayo a reclutar al primer paciente, e incluso después, el reclutamiento en los ensayos puede retrasarse por los requisitos de la reglamentación. Pero mientras los investigadores intentan cumplir con todos los trámites del sistema, las personas sufren innecesariamente y se pierden vidas.

En la práctica, esto significa que los médicos pueden administrar tratamientos no probados a los pacientes, siempre que estos lo consientan, si los tratamientos se administran en el contexto de la práctica clínica “habitual”. Por el contrario, la realización de cualquier estudio de los mismos tratamientos para evaluarlos adecuadamente implicaría franquear el extenso proceso de las reglamentaciones. Esto les quita el interés por evaluar los tratamientos de forma imparcial y, en su lugar, pueden seguir recetando tratamientos sin comprometerse a abordar las incertidumbres en torno a ellos (véase el capítulo 5).

ÉTICA TENDENCIOSA

“Si un médico prueba un tratamiento nuevo con la idea de estudiarlo cuidadosamente, evaluar los resultados y publicarlos, está haciendo investigación. Se considera que los ‘sujetos’ (sic) de tal investigación requieren una protección especial. El protocolo debe ser revisado por una Junta de Revisión Institucional (IRB) (el equivalente a un comité de ética de la investigación en Europa). El formulario de consentimiento informado se somete a un análisis detenido, y es posible que se prohíba la investigación. Por otro lado, un médico puede probar este tratamiento nuevo sin intención de estudiarlo, solo porque cree que les servirá a sus pacientes. En tal caso, poner a prueba el nuevo tratamiento no es investigación, su uso no requiere aprobación de la Junta de Revisión Institucional y el consentimiento se puede obtener contemplando el riesgo de una demanda judicial por negligencia médica.

Cualquiera diría que los pacientes de la segunda situación (que no participan en una investigación) corren un riesgo mucho mayor que los pacientes de la primera (los que participan en una investigación clínica formal). Además, el médico de la primera situación parece más admirable desde un punto de vista de la ética. Ese médico está evaluando el tratamiento, mientras que el colega de la segunda situación usa el tratamiento apoyado en sus impresiones siempre subjetivas. No obstante, como los códigos de ética que intentan proteger a los pacientes tienen como objetivo producir conocimientos que puedan generalizarse, reglamentan al investigador responsable y no al aventurero irresponsable”.

Lantos J. Ethical issues – how can we distinguish clinical research from innovative therapy? *American Journal of Pediatric Hematology/Oncology* 1994;16:72-75.

El sistema de reglamentación para la investigación, en su preocupación por el riesgo y por proteger a los posibles participantes de la investigación, se ha vuelto sobreprotector y pasa por alto el hecho de que los pacientes y la población participan cada vez más como socios en el proceso de investigación (véase el capítulo 11). Sin embargo, existe una nota alentadora. Las autoridades encargadas de reglamentar la investigación empiezan a reconocer que el enfoque de “un patrón único para todo” en la revisión de la ética

de investigación puede ser innecesariamente onerosa. En el Reino Unido, por ejemplo, se están evaluando procedimientos para una “revisión proporcional” con el objeto de determinar si se puede usar sin riesgo un proceso simplificado y más rápido para los estudios de investigación que no planteen dilemas éticos importantes.

INFORMACIÓN Y CONSENTIMIENTO

Los requisitos relativos a la provisión de información y consentimiento para los estudios son unas de las formas en las que el sistema de reglamentación actúa desalentando en lugar de estimular la investigación dirigida a abordar las incertidumbres sobre los tratamientos. Es importante, además de ético, tener en cuenta los intereses de *todos* los que reciben tratamiento en la actualidad, y no solo de los pocos que participan en ensayos comparativos⁽¹⁾. Por lo tanto, el estándar para el consentimiento informado del tratamiento debe ser el mismo si a la persona se le está ofreciendo tratamiento dentro o fuera del contexto de las evaluaciones formales de los tratamientos. Para llegar a una decisión que concuerde con sus valores y preferencias, los pacientes deben tener toda la información que deseen y en el momento en que la deseen.

Cuando se ofrece o se prescribe un tratamiento en la práctica cotidiana, está aceptado que las personas puedan tener preferencias y condicionantes particulares diferentes, que pueden cambiar con el tiempo. También se sabe que las personas pueden variar no solo en la cantidad o el tipo de información que desean, sino también en su capacidad para comprender toda la información en el tiempo con el que cuentan, así como en su grado de ansiedad y temor. Se alienta a los profesionales de la salud a que ayuden a los

REPLANTEAMIENTO DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO

“Algunos han llegado a la idea de que el consentimiento informado no es esencial para la buena práctica biomédica y [...] los intentos por hacer que así parezca no son necesarios ni factibles. Deseamos que el monstruo imparable de los requisitos de consentimiento informado que se ha construido a lo largo de los últimos cincuenta años sea reformado y reducido en un período mucho más breve”.

Manson NC, O'Neill O. *Rethinking informed consent in bioethics*. Cambridge: Cambridge University Press, 2007, pág. 200.

pacientes a tomar decisiones sobre los tratamientos de maneras que se adecuen y respondan a lo que cada individuo desea en un momento en particular.

Sin embargo, en la investigación, el suministro de información a los posibles participantes es supervisado por organismos de reglamentación que a menudo insisten en que, cuando se invite a las personas a participar en los estudios, se les brinde la mayor cantidad posible de información pertinente. Esto puede innecesariamente molestar, frustrar o asustar a aquellos que prefieren “dejárselo al médico” o bien puede plantear preocupaciones innecesarias⁽²⁾.

El ensayo clínico de la cafeína en los prematuros, explicado en el capítulo 5, brinda un ejemplo ilustrativo de cómo se puede hacer daño al insistir que se proporcione la información más completa posible a los posibles participantes de estudios de investigación. El estudio de la cafeína reclutó más de 2000 recién nacidos prematuros en todo el mundo, pero llevó un año más que lo previsto porque el reclutamiento para el ensayo fue lento. En el Reino Unido, el reclutamiento fue especialmente lento, y varios centros se retiraron del ensayo debido a los retrasos relacionados

APLICACIÓN DEL SENTIDO COMÚN PARA EL CONSENTIMIENTO INFORMADO EN LA BUENA PRÁCTICA MÉDICA

“Lo que falta en el debate que atañe al consentimiento informado es la verdadera naturaleza de la comprensión de los pacientes, qué información desean conocer y cómo tratar con aquellos que desean saber solo lo mínimo. Es poco lo que se ha hecho para evaluar el grado de comprensión de la información proporcionada a los pacientes. Muchas veces, es difícil para los médicos tener certeza en qué medida los pacientes o sus familiares comprendieron correctamente la información que se les suministró. Los factores que afectan la comprensión son quién brinda la información, cómo se explica y el momento o el entorno requerido para asimilarla. Un enfoque paternalista es inaceptable en la práctica médica; un enfoque con sentido común, en el que se expliquen las cosas claramente, se adapte la información a lo que aparentemente desea el paciente y se constata que el paciente la comprende, es lo que se necesita para la buena práctica médica”.

Gill R. How to seek consent and gain understanding. *BMJ* 2010;341:c4000.

con la reglamentación en el proceso de aprobación. Además, el comité de ética en la investigación insistió en que se les dijera a los padres que la cafeína podría causar convulsiones en los bebés, cuando esta complicación solo se había observado después de una sobredosis diez veces mayor que la dosis normal. De modo que se estaba presentando a los padres información claramente atemorizante que era probable que no necesitaran y que no se habría proporcionado si la cafeína se hubiera usado como parte del tratamiento habitual.

Es escasa la evidencia científica de que las formas abogadas de reglamentación de la investigación sean más beneficiosas que perjudiciales⁽³⁾. En realidad, la evidencia científica existente es muy perturbadora. Por ejemplo, en los estudios que evalúan los efectos de los tratamientos que se deben administrar sin demoras, el requisito de que se cumpla con el “ritual” del consentimiento informado puede llevar a muertes evitables, así como a subestimar los efectos de los tratamientos⁽⁴⁾.

La obtención del consentimiento es una intervención de la salud pública que puede ser más perjudicial que beneficiosa. Al igual que otras intervenciones bien intencionadas, sus efectos se deben evaluar rigurosamente. Las consecuencias mortales que hemos descrito podrían haberse descubierto decenios atrás si el comité de ética de la investigación hubiese aceptado la responsabilidad de aportar evidencia científica sólida que demostrara que sus “prescripciones” probablemente sean más beneficiosas que perjudiciales.

Un método flexible para la provisión de información destinada a los posibles participantes de la investigación, que reconozca que la confianza entre el médico y el paciente es la piedra angular de cualquier consulta satisfactoria, es mejor que un método estandarizado rígido. Sin embargo, debido a la forma en que los sistemas de reglamentación intervienen en la investigación, actualmente los médicos no son libres de elegir cómo explicar a sus pacientes los estudios de investigación. Por otra parte, muchas veces les resulta difícil hablar sobre las incertidumbres inherentes a la investigación. Como se mencionó en el capítulo 5, por ejemplo, los médicos que reclutan pacientes para ensayos clínicos suelen sentirse incómodos al decir: “No sé cuál tratamiento es mejor”, y son muchos los pacientes que no quieren escuchar esto. Por lo tanto, médicos y pacientes necesitan una mejor apreciación de las incertidumbres y una mejor comprensión de por qué es necesaria la investigación (véase el capítulo 11).

¿DELICADEZA ACADÉMICA O ELECCIÓN SENSATA?

“Hace doce años crucé la línea entre médico y paciente cuando, a los 33 años de edad, me enteré de que tenía cáncer de mama. En ese momento, estaba haciendo un doctorado sobre los problemas del uso de los ensayos aleatorizados comparativos para evaluar la eficacia de los tratamientos en mi propia disciplina (ortodoncia). Durante mi investigación, me percaté de los beneficios de participar en ensayos clínicos e, irónicamente, las incertidumbres sobre el tratamiento de las mujeres más jóvenes con cáncer de mama incipiente. Entonces, en el momento de mi diagnóstico, le pregunté a mi médico si existía algún ensayo aleatorizado comparativo en el que pudiera participar. Su respuesta me conmovió. Me dijo que yo no debía dejar que las delicadezas académicas se entrometieran en el camino del mejor tratamiento para mí. Pero, ¿cuál era el mejor tratamiento? Ciertamente yo no lo sabía y también reconocí que la profesión estaba cuestionando cuál era el tratamiento óptimo para el cáncer de mama incipiente en las mujeres menores de 50 años. ¿Qué se supone que debía hacer?”

Harrison J. Testing times for clinical research. *Lancet* 2006;368:909-10.

LO QUE NO HACEN LOS SISTEMAS DE REGLAMENTACIÓN

Aunque los sistemas de reglamentación para la investigación imponen requisitos rigurosos a los investigadores antes de que comiencen los estudios, existen muchas cosas que notoriamente no hacen o que no hacen bien. Muchos sistemas no hacen lo suficiente para asegurar que los estudios propuestos sean verdaderamente necesarios; por ejemplo, no exigen que los investigadores demuestren que han realizado una revisión exhaustiva de la evidencia científica existente antes de emprender estudios nuevos (véase el capítulo 8 para obtener información sobre por qué las revisiones sistemáticas son tan importantes).

Aún más, la mayor parte de las actividades de reglamentación de la investigación se encuentra en la etapa inicial, con el énfasis puesto en el control del reclutamiento de los participantes a los estudios. Pero, sorprendentemente, se dedica poco esfuerzo a supervisar los estudios una vez que están en ejecución y a garantizar que los investigadores publiquen los informes con celeridad al terminar su trabajo (o aunque sea en algún momento) y que describan cómo sus hallazgos redujeron la incertidumbre.

LO QUE DEBE HACER LA REGLAMENTACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

“Si los éticos y otros quieren criticar algo de los ensayos clínicos, deberían centrar su atención en el trabajo científicamente inadecuado, en los que reinventan la rueda y, sobre todo, en las exclusiones injustificables y el uso absurdo e irracional de los recursos. El error principal del debate actual es que no tiene presente para qué sirven los ensayos: para asegurar que los tratamientos que usamos sean inocuos y sean más eficaces que las demás opciones. En la ética no hay atajos, como tampoco los hay en los ensayos”.

Ashcroft R. Giving medicine a fair trial. *BMJ* 2000;320:1686.

Las personas que sean invitadas a participar en investigaciones sobre los efectos de los tratamientos deberán confiar en que los estudios valen la pena y que sus contribuciones serán útiles. Los sistemas de reglamentación deben hacer más para tranquilizarlos en ambos aspectos y eliminar los obstáculos innecesarios a la buena investigación dirigida hacia las preguntas de investigación que les interesan a los pacientes. Existe una concienciación cada vez mayor acerca de que las evaluaciones de los tratamientos es asunto de todos. En la medida que los pacientes y la población aprovechen las oportunidades que se ofrecen actualmente para participar en la planificación y la realización de investigaciones (véase el capítulo 11), tendrán más probabilidades de expresar sus puntos de vista para asegurar que se resuelvan los obstáculos de la reglamentación.

PUNTOS CLAVE

- La reglamentación de la investigación es innecesariamente compleja.
- Los sistemas actuales de reglamentación de la investigación desalientan la participación en las pruebas imparciales de los tratamientos que mejorarían la atención sanitaria.
- A pesar de los rigurosos requisitos de la reglamentación impuestos a los investigadores, los sistemas de reglamentación hacen poco para lograr que los estudios propuestos sean genuinamente necesarios.
- La reglamentación de la investigación se ocupa poco de la supervisión y el seguimiento de la investigación aprobada.

10. Investigación: buena, mala e innecesaria

En los capítulos anteriores, se hizo hincapié en las razones por las cuales las evaluaciones de los tratamientos deben diseñarse adecuadamente y abordar las preguntas que tienen importancia para los pacientes y la población en general. Cuando lo son, todos los implicados pueden sentirse conformes y orgullosos de los resultados, aun cuando no se materialicen los beneficios esperados, porque se habrán obtenido conocimientos importantes y se habrá reducido la incertidumbre.

Si bien gran parte de la investigación en salud es buena —y mejora a paso firme a medida que cumple con las normas de diseño y de escritura y publicación⁽¹⁾—, por distintas razones aún se llevan a cabo y publican investigaciones innecesarias y de mala calidad. Y en lo que respecta a la demanda perpetua “se necesitan más investigaciones”, una mejor estrategia sería hacer menos, pero centrar la investigación en las necesidades de los pacientes, con lo que se ayudaría a que se realicen por las razones correctas. En este capítulo se exploran estas cuestiones.

INVESTIGACIÓN BUENA

Accidente cerebrovascular

Los accidentes cerebrovasculares, o apoplejías, se encuentran entre las principales causas de muerte y discapacidad a largo plazo. La tasa de mortalidad oscila entre una y dos de cada seis durante el primer accidente cerebrovascular, y se eleva a cuatro de cada seis para los episodios subsiguientes. Una de las causas subyacentes de los accidentes cerebrovasculares es el estrechamiento (estenosis) de la arteria que lleva sangre al cerebro, la arteria carótida. El material graso que recubre el interior de esta arteria a veces se desprende, obstruye arterias de menor calibre en el cerebro y produce un accidente cerebrovascular. En los años cincuenta, los cirujanos empezaron

a realizar una intervención quirúrgica, conocida como endarterectomía carotídea, para extirpar esos depósitos grasos. El objetivo de la operación era reducir el riesgo de sufrir un accidente cerebrovascular. Sin embargo, al igual que cualquier operación, el procedimiento quirúrgico en sí conlleva el riesgo de complicaciones.

Aunque la endarterectomía carotídea se hizo cada vez más popular, no fue hasta los años ochenta que se llevaron a cabo ensayos aleatorizados para evaluar los riesgos y beneficios de la operación. Los conocimientos obtenidos serían de vital importancia para pacientes y médicos. Se realizaron dos ensayos diseñados adecuadamente, uno en Europa y otro en Norteamérica, en pacientes que ya tenían síntomas de estrechamiento de la arteria carótida (accidentes cerebrovasculares leves o síntomas pasajeros similares a los de la apoplejía), para comparar entre la operación y el mejor tratamiento no quirúrgico. Varios miles de pacientes participaron en estos estudios a largo plazo. Los resultados, publicados en los años noventa, demostraron que la intervención quirúrgica puede reducir el riesgo de padecer un accidente cerebrovascular o morir, pero que los beneficios dependen del grado de estrechamiento de la arteria. El saldo final fue que los pacientes con un menor grado de estrechamiento resultaban perjudicados por la operación, que puede por sí misma provocar un accidente cerebrovascular. Estos importantes descubrimientos tuvieron repercusiones directas en la práctica clínica ⁽²⁻³⁾.

Preclampsia en el embarazo

Otro ejemplo sobresaliente de buena investigación tiene que ver con las embarazadas. En todo el mundo, cerca de 600 000 mujeres mueren cada año por complicaciones relacionadas con el embarazo. La mayoría de estas defunciones ocurren en los países en desarrollo, y muchas se deben a la eclampsia, un cuadro de ataques epilépticos (convulsiones) que se presenta durante el embarazo. La eclampsia es una enfermedad muy grave que puede matar tanto a la madre como al bebé. En la preclampsia o toxemia del embarazo, que es un trastorno predisponente, las mujeres tienen presión arterial alta y proteínas en la orina.

En 1995, una investigación indicó que las inyecciones de sulfato de magnesio, un medicamento sencillo y de bajo costo, podían prevenir las convulsiones *recurrentes* en las mujeres con eclampsia. En el mismo estudio, también se observó que el sulfato de magnesio era más eficaz para detener las convulsiones que otros anticonvulsivos, incluido un fármaco mucho más costoso. Por eso, los investigadores decidieron que era importante averiguar si el sulfato de magnesio podía prevenir las convulsiones en las mujeres con preclampsia.

MI EXPERIENCIA CON EL ESTUDIO MAGPIE

“Me dio mucho gusto participar en un ensayo tan importante. Empecé a hincharme a las 32 semanas [de embarazo] y la hinchazón fue empeorando, hasta que finalmente me diagnosticaron preclampsia y me hospitalizaron a las 38 semanas. Mi bebé nació por cesárea y, afortunadamente, los dos nos recuperamos por completo. La preclampsia es una enfermedad alarmante, y de verdad espero que los resultados del ensayo beneficien a muchas mujeres como yo”. Clair Giles, participante del estudio Magpie.

MRC News Release. Magnesium sulphate halves risk of eclampsia and can save lives of pregnant women. Londres: MRC, 31 de mayo de 2002.

El ensayo llamado Magpie, diseñado para responder a esta pregunta, fue todo un logro y en él participaron más de 10 000 embarazadas con preclampsia en 33 países de todo el mundo. Además de la atención médica normal, la mitad de las mujeres recibieron una inyección de sulfato de magnesio; y la otra mitad, una inyección de placebo (una sustancia inactiva que semeja un medicamento). El estudio Magpie arrojó resultados claros y convincentes. Demostró que el sulfato de magnesio reducía en más de la mitad la probabilidad de sufrir convulsiones. Además, aunque el tratamiento al parecer no disminuía el riesgo de muerte del bebé, se demostró que podía reducir el riesgo de muerte de la madre. Y, salvo por algunos efectos colaterales leves, el sulfato de magnesio parecía inocuo para madre e hijo ⁽⁴⁻⁵⁾.

Infección por el VIH en niños

Los resultados de la investigación buena también están logrando un verdadero cambio en los niños infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), que causa el sida. A finales de 2009, las estimaciones del ONUSIDA (Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/sida) indicaban que aproximadamente 2,5 millones de niños vivían con el VIH en todo el mundo, de los cuales 2,3 millones pertenecían a África subsahariana. Cada hora, alrededor de 30 niños mueren a causa del sida⁽⁶⁾. Las infecciones bacterianas, como la neumonía, secundarias a los trastornos del sistema inmunitario de los niños, son una causa frecuente de muerte. La combinación trimetoprima-sulfametoxazol, el cotrimoxazol, es un antibiótico económico y fácil de conseguir que se ha usado durante muchos años para tratar a niños y adultos con infecciones

pulmonares no relacionadas con el sida. Los estudios en adultos VIH-positivos revelaron, además, que el medicamento reduce otras complicaciones de las infecciones bacterianas⁽⁷⁾.

Cuando la evidencia científica preliminar indicó que podrían reducirse las infecciones en los niños infectados por el VIH, investigadores británicos se reunieron con colegas en Zambia para evaluar, en un estudio amplio, los efectos del cotrimoxazol como posible medicamento preventivo. En el ensayo, que comenzó en 2001 y duró cerca de dos años, se comparó el antibiótico con un placebo en más de 500 niños. Los resultados se manifestaron antes de lo previsto, cuando se observó que el fármaco disminuyó en un 43% las defunciones relacionadas con el sida (74 defunciones en el grupo con cotrimoxazol en comparación con 112 en el grupo con placebo) y también redujo la necesidad de hospitalizaciones. En ese punto, el comité independiente que supervisaba los resultados recomendó suspender el ensayo.

Un efecto directo inmediato fue la administración de cotrimoxazol a todos los niños del ensayo en el marco de una iniciativa del gobierno de Zambia. Otra consecuencia de mayor alcance fue que la Organización Mundial de la Salud y UNICEF modificaron al poco tiempo sus recomendaciones sobre medicamentos para los niños infectados por el VIH⁽⁸⁻⁹⁾.

Estas organizaciones aún recomiendan para estos niños el uso de cotrimoxazol como tratamiento seguro y de bajo costo que puede salvar vidas⁽¹⁰⁾.

INVESTIGACIÓN MALA

Trastornos psiquiátricos

Lamentablemente, la investigación no siempre se hace correctamente ni es pertinente. Esto puede ilustrarse con el caso de un padecimiento terrible llamado discinesia tardía. Se trata de un grave efecto colateral del uso a largo plazo de ciertos medicamentos llamados neurolépticos (antipsicóticos), que se emplean para los trastornos psiquiátricos, en especial la esquizofrenia. Las manifestaciones más notables de la discinesia tardía son movimientos repetitivos e involuntarios de la boca y la cara: el paciente hace muecas, chasquea los labios, saca la lengua e infla las mejillas. A veces, esto se acompaña de movimientos espasmódicos de las manos y los pies. Uno de cada cinco pacientes que toman un neuroléptico durante más de tres meses presenta estos efectos colaterales.

En los años noventa, un grupo de investigadores decidió revisar, de manera sistemática, qué tratamientos se habían usado para la discinesia tardía durante los últimos 30 años. Al escribir

su informe en 1996, se mostraron sorprendidos por haber encontrado cerca de 500 ensayos aleatorizados en los que se evaluaron 90 tratamientos farmacológicos diferentes. Sin embargo, ninguno de estos ensayos había producido datos útiles. Algunos habían incluido muy pocos pacientes como para obtener resultados fiables; en otros, los tratamientos se habían administrado por lapsos tan breves que fueron en vano⁽¹¹⁾.

Más adelante, el mismo grupo de investigación publicó una revisión exhaustiva del contenido y la calidad de los ensayos aleatorizados pertinentes al tratamiento de la esquizofrenia en general. Revisaron 2000 ensayos y sus descubrimientos fueron muy decepcionantes. Con el transcurso de los años, los medicamentos sin duda han mejorado, en algunos aspectos, las perspectivas para las personas con esquizofrenia. Por ejemplo, la mayoría de los pacientes ahora pueden vivir en casa o en la comunidad. No obstante, todavía en los años noventa (e incluso en la actualidad), la mayor parte de las pruebas de medicamentos se hacían en pacientes hospitalizados, por lo cual su pertinencia para el tratamiento ambulatorio es incierta. Además, la falta de uniformidad con la cual se evaluaron los resultados de los tratamientos fue sorprendente. Los investigadores descubrieron que en los ensayos se estudiaron más de 600 tratamientos, principalmente farmacológicos pero también con psicoterapia; no obstante, se aplicaron más de 640 escalas diferentes para evaluar los resultados, y 369 de estas se usaron una sola vez. Por todo lo anterior, comparar entre los resultados de los diferentes ensayos era muy difícil, y prácticamente ni los médicos ni los pacientes podían interpretar los resultados. Entre una diversidad de problemas, los investigadores encontraron numerosos estudios que incluyeron muy pocos participantes o fueron de muy corto plazo para arrojar resultados útiles. Además, los tratamientos farmacológicos nuevos en general se comparaban con dosis inadecuadamente altas de un fármaco que era conocido por sus efectos colaterales, aun cuando existían tratamientos de mejor tolerabilidad, lo que constituía una prueba obviamente tendenciosa. Los autores de esta revisión concluyeron que medio siglo de estudios de calidad, duración y utilidad clínica limitadas dejaba un amplio terreno para ensayos bien planificados, realizados de manera adecuada y publicados competentemente⁽¹²⁾.

Analgesia epidural para mujeres con trabajo de parto

La importancia de evaluar los resultados que son relevantes para los pacientes se ilustra claramente, de una manera muy negativa, mediante los primeros ensayos de analgesia epidural administrada a las mujeres para aliviar el dolor durante el trabajo de parto.

En los años noventa, unos investigadores revisaron la experiencia con ensayos que compararon la analgesia epidural con otros tipos de analgesia. Calcularon que, a pesar de que en los 20 años anteriores se les había ofrecido un bloqueo epidural a millones de mujeres, se observó que menos de 600 habían participado en comparaciones razonablemente imparciales con otras formas de analgesia. Encontraron nueve ensayos comparativos que podían analizarse de manera fiable. Las comparaciones se midieron por lo general en términos de niveles de hormonas y otras sustancias que se cree que reflejan el estrés durante el trabajo de parto. Los resultados para el bebé también fueron objeto de cierta atención. Sin embargo, únicamente en dos de los ensayos se comparó el dolor referido por las propias mujeres. Dicho de otro modo, los investigadores que dirigieron los ensayos habían pasado por alto en gran medida un resultado que, sin duda, era de absoluta importancia: la eficacia para aliviar el dolor de las mujeres⁽¹³⁾.

INVESTIGACIÓN INNECESARIA

Dificultad respiratoria en prematuros

Algunas investigaciones no son ni buenas ni malas: simplemente son innecesarias. Un ejemplo de tal investigación se relaciona con los bebés prematuros. Cuando los bebés nacen antes de tiempo, es posible que sus pulmones no se hayan desarrollado por completo, y existe el riesgo de complicaciones potencialmente mortales, como el síndrome de dificultad respiratoria. Hacia principios de los años ochenta, había pruebas contundentes de que la administración de un medicamento con corticoesteroides a las embarazadas en riesgo de parto prematuro reducía la frecuencia de síndrome de dificultad respiratoria y muerte en los recién nacidos. Sin embargo, durante el siguiente decenio, siguieron haciéndose ensayos en los cuales se comparaban los corticoesteroides con un placebo o con la ausencia de tratamiento. Si los resultados de las pruebas originales se hubieran examinado sistemáticamente y combinado mediante la técnica del metanálisis (véanse los capítulos 7 y 8), es poco probable que se hubieran iniciado muchos de los ensayos posteriores; la evidencia científica acumulada hubiera demostrado que no eran necesarios. Por lo tanto, estos estudios innecesarios le negaron un tratamiento eficaz a la mitad de sus participantes.

Accidente cerebrovascular

Otro ejemplo de investigación innecesaria, una vez más debido a que no se habían reunido y analizado los resultados de estudios

anteriores, atañe al tratamiento de los accidentes cerebrovasculares con un fármaco llamado nimodipina (perteneciente al grupo de fármacos denominados antagonistas del calcio). Si fuera posible limitar el grado de daño cerebral en los pacientes que sufren un accidente cerebrovascular, sus probabilidades de discapacidad se reducirían. A partir de los años ochenta, después de obtener resultados alentadores en algunos experimentos con animales, el uso de la nimodipina para este fin se evaluó en pacientes que habían sufrido accidentes cerebrovasculares. Si bien un ensayo clínico realizado en pacientes con accidentes cerebrovasculares, publicado en 1988, sugería un efecto beneficioso, los resultados de varios ensayos clínicos de la nimodipina y otros antagonistas del calcio fueron discordantes. Cuando en 1999 se revisó sistemáticamente la evidencia científica acumulada de ensayos clínicos que estudiaron casi 8000 pacientes, no se halló ningún efecto beneficioso de los fármacos (véase el capítulo 8)⁽¹⁴⁾. Dado que el uso de la nimodipina al parecer se había basado en datos científicos sólidos, ¿cómo pudo ocurrir esto?

A la luz de los resultados de las investigaciones en pacientes, por primera vez se examinaron correctamente los hallazgos obtenidos en los experimentos con animales. Solo cuando se hicieron revisiones sistemáticas de los estudios con animales quedó claro que el diseño de la experimentación animal generalmente era deficiente y los resultados estaban plagados de sesgos y, por lo tanto, eran poco fiables. En otras palabras, para empezar no había habido una justificación convincente para llevar a cabo ensayos en pacientes con accidente cerebrovascular⁽¹⁵⁾.

Aprotinina: efecto en la hemorragia durante y después de una intervención quirúrgica

Financiadores de investigaciones, instituciones académicas, investigadores, comités de ética de la investigación y revistas científicas son todos cómplices en la investigación innecesaria (véase el capítulo 9). Tal como explicamos en el capítulo 8, y como indican los dos primeros ejemplos de investigación innecesaria, no se deben diseñar ni ejecutar nuevas investigaciones sin antes evaluar sistemáticamente los conocimientos obtenidos en otras investigaciones.

Un impactante análisis publicado en 2005 se centró en los ensayos comparativos de un fármaco llamado aprotinina, utilizado para reducir la hemorragia durante y después de una intervención quirúrgica. La aprotinina funciona. Lo impactante es que, mucho después de haberse acumulado pruebas contundentes que indicaban que el fármaco reduce considerablemente el uso de transfusiones sanguíneas, se siguieron realizando ensayos comparativos⁽¹⁶⁾. En el momento del análisis, se habían publicado los informes de 64 ensayos.

Entre 1987 y 2002, la proporción de informes anteriores pertinentes citados en sucesivos informes de ensayos sobre la aprotinina descendió de 33% a apenas un 10% entre los informes más recientes. Solo 7 de 44 informes posteriores hicieron referencia al informe del ensayo más grande (que fue 28 veces más grande que la mediana de los tamaños de ensayos); y ninguno de los informes hizo referencia a las revisiones sistemáticas de estos ensayos publicadas en 1994 y 1997.

Según lo destacan los autores de los análisis, se supone que la ciencia debe ser acumulativa, pero muchos científicos no acumulan evidencia de una manera científica. La mayoría de los estudios nuevos no están diseñados teniendo en cuenta las revisiones sistemáticas de la evidencia científica y la nueva evidencia casi no se informa en el contexto de las actualizaciones de esas revisiones (véase el capítulo 8).

PRIORIDADES DE INVESTIGACIÓN DISTORSIONADAS

Para la mayoría de las organizaciones que apoyan la investigación biomédica y la mayoría de los investigadores que la llevan a cabo, su objetivo declarado es muy claro: aportar información para mejorar la salud de las personas. Pero ¿de qué manera muchos de los millones de informes de investigación biomédica publicados cada año realmente constituyen una contribución útil a esta encomiable causa?

Preguntas que son importantes para los pacientes

Investigadores de Bristol decidieron plantear una pregunta fundamental: “¿En qué medida las preguntas que son importantes para los pacientes con artrosis de rodilla y para los médicos que los atienden se reflejan en las investigaciones sobre este padecimiento?”⁽¹⁷⁾. Empezaron por organizar cuatro grupos de discusión: de pacientes, reumatólogos, fisioterapeutas y médicos generales, respectivamente. Estos grupos fueron unánimes al afirmar que no deseaban más ensayos, patrocinados por alguna compañía farmacéutica, para comparar otro medicamento antiinflamatorio no esteroideo (el grupo de medicamentos que incluye, por ejemplo, el ibuprofeno) con un placebo. En lugar de ensayos de medicamentos, los pacientes deseaban un análisis riguroso de la fisioterapia y la cirugía, así como una evaluación de las estrategias educativas y de adaptación que pudieran ayudarlos a controlar más eficazmente esta enfermedad crónica, discapacitante y a menudo dolorosa. Desde luego, estas formas de tratamiento y control ofrecen un margen mucho menor para la explotación comercial que los medicamentos, por lo cual muchas veces no se les presta atención.

Si se evaluaran de esta forma, ¿cuántos otros campos de la investigación terapéutica revelarían una discrepancia semejante entre las preguntas sobre los efectos de los tratamientos que les importan a los pacientes y a los médicos, y las que están abordando los investigadores? Lamentablemente, la discrepancia parece ser la regla y no la excepción ⁽¹⁸⁻²¹⁾.

Los cambios intrascendentes en la formulación de los medicamentos rara vez producen efectos considerablemente nuevos y más útiles; no obstante, este tipo de estudios predomina en la investigación relativa a los tratamientos no solo para la artritis sino también para otras enfermedades crónicas. ¡Qué desperdicio de recursos!

¿Quién decide qué se estudiará?

Es evidente que esta situación es insatisfactoria. ¿Cómo se llegó a esto? Una razón es que los temas que estudian los investigadores están distorsionados por factores externos⁽²²⁾. La industria farmacéutica, por ejemplo, lleva a cabo investigaciones por su necesidad básica: cumplir con la responsabilidad primordial para con los accionistas de obtener ganancias. La responsabilidad para con los pacientes y los médicos viene en segundo lugar. Las decisiones de negocios obedecen a los grandes mercados, como las mujeres que se preguntan si deben usar terapia hormonal sustitutiva, las personas que se sienten deprimidas, ansiosas o infelices, o las que padecen dolor. Sin embargo, en las últimas décadas, este enfoque con orientación comercial rara vez ha llevado a descubrir tratamientos nuevos e importantes, ni siquiera para trastornos que afectan a un mercado masivo. Más bien, dentro de los mismos grupos de medicamentos, la industria ha desarrollado innumerables compuestos muy similares, denominados “medicamentos de imitación” (en inglés, “me-too drugs”). Esto recuerda aquellos tiempos en que el único pan a la venta en los supermercados era el pan blanco rebanado, en una infinidad de variaciones. No sorprende, pues, que la industria farmacéutica gaste más en mercadotecnia que en investigación.

¿Cómo convence la industria a los médicos para que prescriban estos productos nuevos en lugar de las opciones más económicas ya existentes? Una estrategia común es encargar numerosos proyectos de investigación pequeños, que indican que los medicamentos nuevos son mejores que no administrar nada en absoluto, al tiempo que no se realiza investigación alguna para determinar si los medicamentos nuevos son mejores que los ya existentes. Por desgracia, a la industria no le resulta difícil encontrar médicos dispuestos a embarcar a sus pacientes en esta empresa infructuosa. Y los mismos médicos con frecuencia terminan prescribiendo los

REPERCUSIONES DE LOS MEDICAMENTOS DE IMITACIÓN EN CANADÁ

“En Columbia Británica, la mayor parte (80%) del aumento en el gasto en medicamentos entre 1996 y 2003 se debió al uso de nuevos medicamentos patentados que no ofrecen mejoras apreciables respecto a las opciones menos costosas que ya existían antes de 1990. El costo creciente de usar estos medicamentos de imitación, con precios mucho mayores que los de sus competidores de utilidad comprobada en el tiempo, merece un análisis detenido. Las estrategias como las que se usan en Nueva Zelanda para fijar los precios de los medicamentos permitirían ahorrar recursos que podrían encauzarse hacia otras necesidades de atención sanitaria. Por ejemplo, en Columbia Británica se habrían ahorrado 350 millones de dólares (26% del gasto total en medicamentos de venta con receta) si la mitad de los medicamentos de imitación consumidos en 2003 hubieran tenido un precio que compitiera con el de las opciones más viejas. Este ahorro podría pagar los honorarios de más de mil médicos nuevos.

Puesto que la lista de los 20 medicamentos de mayor venta en el mundo incluye versiones recién patentadas de fármacos pertenecientes a categorías establecidas hace mucho tiempo [...] los medicamentos de imitación quizá acaparan las tendencias de gasto en la mayoría de los países desarrollados”.

Morgan SG, Bassett KL, Wright JM, *et al.* ‘Breakthrough’ drugs and growth in expenditure on prescription drugs in Canada. *BMJ* 2005;331:815-6.

productos estudiados de esta manera⁽²³⁾. Además, las autoridades que conceden las licencias de comercialización de medicamentos suelen empeorar el problema, al insistir en que los medicamentos nuevos deben compararse con placebos, en lugar de compararse con tratamientos eficaces ya existentes.

Otra estrategia es la “escritura fantasma”, o escritura por encargo. Consiste en que un escritor profesional escribe un texto que oficialmente se le reconoce a otra persona. El lector probablemente conozca “autobiografías de famosos” que claramente se han escrito por encargo. Sin embargo, también en publicaciones académicas podemos encontrar material escrito por escritores fantasmas, lo que conlleva el riesgo de consecuencias inquietantes. En algunos casos, la industria farmacéutica contrata a empresas de comunicación para

MÉDICOS Y COMPAÑÍAS FARMACÉUTICAS

“Nadie conoce el monto total proporcionado por las compañías farmacéuticas a los médicos, pero calculo, a partir de los informes anuales de las nueve principales compañías farmacéuticas estadounidenses, que alcanza un total de diez mil millones de dólares al año. Por estos medios, la industria farmacéutica ha logrado un enorme control en la manera en que los médicos evalúan y utilizan sus productos. Sus vastas vinculaciones con los médicos, en especial con catedráticos de prestigiosas universidades de medicina, afectan los resultados de la investigación, el ejercicio de la medicina e incluso la definición de lo que constituye una enfermedad”.

Angell M. *Drug companies & doctors: a story of corruption*. New York Review of Books, 15 de enero de 2009.

que preparen artículos que, como cabe esperar, destaquen los aspectos positivos del producto en cuestión. Cuando el artículo está listo, se contrata a un académico, por un “honorario”, para que figure como su autor. Luego se presenta el artículo para su publicación. Los comentarios son especialmente usados para este fin. La industria también recurre a los suplementos de revistas científicas, es decir, aquellas publicaciones vinculadas por separado que, si bien llevan el nombre de la revista científica principal, generalmente están patrocinadas por la industria y su revisión científica externa tiende a no ser tan rigurosa como la de la revista principal⁽²⁴⁾. Los mensajes de comercialización creados y promocionados de maneras similares a las descritas han llevado a que se exageren los beneficios de los productos y que sus daños se minimicen (véase también el capítulo 8).

Las compañías farmacéuticas también publican anuncios publicitarios en revistas médicas para promocionar sus productos. Normalmente, estos anuncios incluyen referencias a fuentes de evidencia científica para respaldar lo que se reivindica. A primera vista, pueden ser convincentes, pero se observa un panorama diferente cuando la evidencia científica se examina de manera independiente. Aun cuando los datos provengan de ensayos aleatorizados —que los lectores de los anuncios fácilmente podrían considerar una evaluación fiable—, no todo es lo que parece. Cuando los investigadores analizaron los anuncios publicitarios en revistas médicas destacadas para averiguar si la evidencia científica de ensayos aleatorizados cuadraban, encontraron que solo el 17% de los ensayos mencionados eran de buena calidad, respaldaban lo que se afirmaba sobre el medicamento en cuestión y no estaban patrocinados por la

¿EL CAZADOR CAZADO?

En un artículo jocoso para un número navideño del *British Medical Journal*, dos investigadores crearon una empresa ficticia, que bien podría haberse llamado “La Cualquiera, S.A.”, que ofrecía toda una gama de servicios a quienes patrocinan ensayos. Una breve cita: “Podemos garantizarles resultados positivos a los fabricantes de medicamentos y dispositivos de dudosa fiabilidad que deseen ampliar su participación en el mercado; a las asociaciones de profesionales de la salud interesadas en aumentar la demanda de sus servicios diagnósticos y terapéuticos innecesarios; y a los departamentos de salud locales y nacionales que deseen instituir políticas sanitarias irracionales y autocomplacientes. [...] Para el medicamento de imitación, [nuestro equipo de Protocolos ImiTalo] puede garantizarle que su prueba será positiva”. Para su sorpresa, los autores recibieron algunas consultas, claramente serias, sobre los magníficos servicios de “La Cualquiera”.

Sackett DL, Oxman AD. HARLOT plc: an amalgamation of the world's two oldest professions. *BMJ* 2003;327:1442-5.

misma compañía farmacéutica. Además, se sabe que, cuando las investigaciones están patrocinadas de esta forma, es más probable que se obtenga un resultado favorable para el producto fabricado por la compañía patrocinadora ⁽²⁵⁻²⁶⁾.

Comentarios en revistas médicas prestigiosas, como *The Lancet* ⁽²⁷⁾, han llamado la atención sobre los incentivos perversos que impulsan hoy en día a algunos de los participantes en la investigación clínica, y sobre las relaciones de naturaleza cada vez más dudosa entre las universidades y la industria. Un antiguo editorialista del *New England Journal of Medicine* se preguntaba sin ambages: “¿Está a la venta la medicina académica?” ⁽²⁸⁾.

Las prioridades comerciales no son las únicas influencias perversas en los modelos de investigación biomédica que no prestan atención a los intereses de los pacientes. Muchas personas dentro de las universidades y las organizaciones que financian la investigación creen que las mejoras en la salud muy probablemente surgirán de los intentos por desentrañar los mecanismos básicos de la enfermedad. Así pues, realizan investigaciones en laboratorios y con animales. Aunque no se cuestiona la necesidad de realizar este tipo de investigaciones básicas, la evidencia científica

TODO LO QUE SE NECESITA ES ENCONTRAR EL GEN

“Se... espera que la revolución genética cure todos los problemas conocidos por el hombre. Podremos localizar y replicar los genes que nos predisponen a construir mejores viviendas, eliminar la contaminación, soportar el cáncer con mayor valentía, destinar fondos para servicios de guardería de acceso universal y acordar la ubicación y el diseño de un estadio deportivo nacional. Pronto, cada bebé nacerá en igualdad de condiciones desde el punto de vista genético. El gen que, por ejemplo, permite que las niñas obtengan mejores calificaciones que los varones en los GCSE (exámenes de la escuela secundaria) se identificará y eliminará. Las posibilidades genéticas son infinitas... Por lo tanto, estamos entrando en terreno desconocido, pero uno que ofrece cierta esperanza. Independientemente de los dilemas morales graves que la cuestión genética nos presente, un día será posible aislar el gen que los resuelva”.

Iannucci A. *The Audacity of Hype*. Londres: Little, Brown, 2009, págs. 270-71

es escasa para justificar su necesidad considerablemente mayor de fondos que las investigaciones que incluyen a pacientes ⁽²⁹⁻³⁰⁾. Sin embargo, la consecuencia ha sido un alud de investigaciones de laboratorio que no se han evaluado adecuadamente para determinar qué relevancia tienen para los pacientes.

Una razón para esta distorsión es la promoción exagerada en torno a los anhelados adelantos clínicos que podría ofrecer la investigación básica, especialmente la genética (véase el capítulo 4, donde se trata el tema de las pruebas genéticas). No obstante, tal como Sir David Weatherall, un destacado médico e investigador en genética, observó en 2011: “Muchas de las principales enfermedades mortíferas reflejan la acción de un gran número de genes con efectos pequeños en combinación con una importante contribución del entorno físico y social. Este trabajo produce información valiosa acerca de algunos procesos patológicos, pero también hace hincapié en la individualidad y la variabilidad de los mecanismos subyacentes de las enfermedades. Claramente, la era de la medicina personalizada basada en nuestros caracteres genéticos aún no se vislumbra en un futuro cercano” ⁽³¹⁾.

En la actualidad, más de cincuenta años después del descubrimiento de la estructura del ADN, la cacofonía de las afirmaciones sobre los beneficios tempranos de la “revolución genética” en materia

LA INVESTIGACIÓN NO AYUDA A LOS PACIENTES CON PSORIASIS

“Pocos ensayos incluyeron una comparación entre diferentes opciones o estudiaron el tratamiento a largo plazo. La duración de los estudios es poco convincente, por su brevedad, en el contexto de una enfermedad crónica que puede durar toda la vida. Lo único que al parecer sabemos de manera fiable es que nuestros tratamientos son mejores que dejar al paciente sin tratamiento. Es muy significativo que los investigadores hayan pasado completamente por alto la experiencia y las opiniones de los pacientes, sus preferencias o su satisfacción”.

R Jobling, presidente, Psoriasis Association

Jobling R. Therapeutic research into psoriasis: patients' perspectives, priorities and interests. En: Rawlins M, Littlejohns P, eds. *Delivering quality in the NHS 2005*. Abingdon: Radcliffe Publishing Ltd, págs. 53-56.

de atención sanitaria parece estar disminuyendo. La realidad comienza a tomar forma. Un científico, hablando acerca de la posibilidad de que la genética permita el desarrollo de nuevos medicamentos, comentó: “Hemos entrado en la era del realismo... tenemos que analizar los aspectos genéticos en asociación con otros factores, como el entorno y el uso clínico de los medicamentos. Solo porque un medicamento no da resultados en un paciente no quiere decir que la variación genética en la respuesta sea la causa”⁽³²⁾. Y un editorial de la revista científica *Nature*, en un número que celebraba el 10.º aniversario de la secuenciación del genoma humano, observaba: “... se ha registrado cierto progreso, en forma de fármacos que actúan contra defectos genéticos concretos identificados en algunos tipos de cáncer, por ejemplo, y en algunos trastornos hereditarios raros. Pero la complejidad de la biología pos-genoma ha hecho añicos las esperanzas iniciales de multiplicar sideralmente la cantidad de tratamientos disponibles”⁽³³⁾.

Simplemente no hay forma de obviar de manera responsable la necesidad de realizar investigaciones bien diseñadas en pacientes para probar las teorías terapéuticas derivadas de la investigación básica. Con demasiada frecuencia, empero, tales teorías nunca se siguen para determinar si tienen alguna relevancia para los pacientes. Más de dos decenios después de que los investigadores encontraran el defecto genético que produce la fibrosis quística, las personas que la padecen aún hacen una pregunta fundamental: ¿Cuándo se beneficiará su salud del descubrimiento?

10. INVESTIGACIÓN: BUENA, MALA E INNECESARIA

Aun cuando la investigación pueda parecer relevante para los pacientes, los investigadores a menudo parecen ajenos a las inquietudes de estos cuando diseñan sus estudios. En un ejercicio revelador, se les pidió a varios médicos especializados en cáncer de pulmón que se pusieran en el lugar de los pacientes y respondieran si aceptarían participar en cada uno de seis ensayos sobre cáncer de pulmón para los cuales, como pacientes, podrían reunir los requisitos. Entre el 36% y el 89% de ellos dijeron que *no* participarían ⁽³⁴⁾.

Asimismo, en los ensayos clínicos sobre psoriasis, una enfermedad cutánea crónica y discapacitante que afecta a alrededor de 125 millones de personas en todo el mundo, los intereses de los pacientes no se han representado adecuadamente ⁽³⁵⁻³⁶⁾. Por ejemplo, la Psoriasis Association, del Reino Unido, encontró que los investigadores seguían usando un sistema de puntuación sumamente desacreditado para evaluar los efectos de diversos tratamientos. Entre sus deficiencias, el sistema de puntuación se concentra en aspectos como la superficie total de piel afectada y el grosor de las lesiones, mientras que a los pacientes, como es de esperarse, les preocupan más las lesiones en el rostro, las palmas de las manos, las plantas de los pies y los genitales ⁽³⁷⁾.

PUNTOS CLAVE

- La investigación innecesaria es un desperdicio de tiempo, esfuerzo, dinero y otros recursos; también es contraria a la ética y potencialmente perjudicial para los pacientes.
- La investigación nueva solo debe realizarse si una revisión actualizada de investigaciones anteriores indica que es necesaria, y solo después de que se la haya registrado.
- Debe usarse la evidencia científica de las investigaciones nuevas para actualizar la revisión anterior de la evidencia científica pertinente.
- Gran parte de las investigaciones son de mala calidad y se realizan por razones cuestionables.
- Existen influencias perversas en el programa de investigación tanto de la industria como de los círculos académicos.
- Generalmente no se abordan aquellas cuestiones que importan a los pacientes.

11. La realización de la investigación correcta es asunto de todos

En los capítulos precedentes, se demostró cuánto tiempo, dinero y esfuerzo pueden desperdiciarse en llevar a cabo investigación mala o innecesaria sobre los efectos de los tratamientos, investigación que no responde, y nunca responderá, a las preguntas que son importantes para los pacientes. Esperamos haber convencido ya a nuestros lectores de que, para contar con una mejor investigación de los tratamientos en el futuro, será necesaria la colaboración productiva entre los pacientes, los médicos, la población y los investigadores.

¿CÓMO PUEDEN AYUDAR LOS PACIENTES Y LA POBLACIÓN A MEJORAR LA INVESTIGACIÓN?

El mundo de la medicina, antes cerrado, está abriendo cada vez más sus puertas para admitir ideas nuevas y a quienes solían ser “ajenos” a él, y poco a poco el paternalismo está retrocediendo. Como consecuencia, los pacientes y la población contribuyen más y más a la realización de la investigación en salud, tanto en cuanto a lo que se investiga como a la forma en que se emprenden los estudios⁽¹⁾. En todo el mundo, existe un apoyo creciente para colaborar con los pacientes como socios en el proceso de investigación, y actualmente los profesionales que desean involucrar a los pacientes y a la población cuentan con orientación útil⁽²⁻⁴⁾.

Los pacientes tienen la experiencia que puede elevar la calidad de las deliberaciones y ofrecer interesantes puntos de vista. Sus vivencias pueden arrojar luz valiosa sobre la manera en que las personas reaccionan ante la enfermedad y cómo esto afecta la elección de los tratamientos. La evidencia científica que surge de encuestas⁽⁵⁾, revisiones sistemáticas de informes de investigación⁽¹⁾, informes

LA ELECCIÓN DE LOS PACIENTES: DAVID Y GOLIAT

“¿Quién tiene el poder para que las preguntas que se plantea la investigación realmente atiendan las principales necesidades de los pacientes, con todo su sufrimiento y diversidad? ¿Por qué no se están formulando las preguntas más pertinentes? ¿Quién plantea las preguntas hoy en día? ¿Quién debe plantearlas? ¿Quién dirigirá esta asignación de prioridades? Los pacientes son los más capacitados para reconocer los temas de salud que más les importan y para decidir sobre su propia comodidad, atención y calidad de vida, así como la duración de esta. Los pacientes son el David que debe dirigir su honda contra el Goliath de las compañías farmacéuticas, las que necesitan evidencia científica para comercializar sus productos y ganar dinero, y contra los investigadores, movidos por la curiosidad, la necesidad de obtener fondos para investigación, la búsqueda de reconocimiento y el desarrollo profesional. Las utilidades, la curiosidad científica, el dinero de las subvenciones y los trabajos científicos solo son aceptables si la motivación de fondo es el bienestar de los pacientes. Los pacientes en forma individual y las organizaciones que promueven la buena calidad de la investigación deben preparar su honda, elegir cuidadosamente su piedra, apuntar y triunfar”.

Refractor. Patients' choice: David and Goliath. *Lancet* 2001;358:768.

de ensayos individuales⁽⁶⁾ y evaluaciones del impacto⁽⁷⁾ demuestra que la participación de los pacientes y la población puede contribuir a mejorar las pruebas de los tratamientos.

Entre muchas iniciativas, la Cochrane Collaboration (www.cochrane.org), una red internacional de personas que revisan sistemáticamente la mejor evidencia científica sobre los tratamientos, ha adoptado las aportaciones de los pacientes desde sus comienzos en 1993. La James Lind Alliance (www.lindalliance.org), creada en 2004, reúne a pacientes, cuidadores y médicos para reconocer y dar prioridad a las preguntas sin respuesta sobre los efectos de los tratamientos que ellos coinciden en que son las más importantes. Esta información sobre las incertidumbres de los tratamientos contribuye a garantizar que aquellos que financian la investigación en materia de salud sepan qué es lo que más les importa a los pacientes y a los médicos⁽⁸⁾. A partir de 2008, la Comisión Europea financió un proyecto para promover el funcionamiento

UNA ASOCIACIÓN CLAVE

“La investigación centrada en las personas en el Servicio Nacional de Salud simplemente no se puede ofrecer sin la participación de los pacientes y la población.

Independientemente de la complejidad de la investigación o de la genialidad del investigador, los pacientes y la población siempre aportan puntos de vista únicos e invaluables. Su asesoramiento en el diseño, la implementación y la evaluación de la investigación invariablemente aumenta la eficacia, la credibilidad y, a menudo, también la rentabilidad de los estudios”.

Professor Dame Sally Davies. Prólogo para Staley K. *Exploring impact: public involvement in NHS, public health and social care research*. Eastleigh: INVOLVE, 2009. Se puede consultar en: www.invo.org.uk.

de las organizaciones de pacientes en los ensayos clínicos con el objetivo de combinar las experiencias entre los países europeos a través de talleres, informes y otros intercambios⁽⁹⁾. Asimismo, en otros países, generalmente existe una representación pública activa en las actividades de investigación.

Las funciones están en continua evolución⁽¹⁰⁾ de diversas maneras, y esto permite a los pacientes y a la población trabajar en conjunto con los profesionales de la salud. En la actualidad, están en desarrollo nuevos métodos para llevar a cabo este trabajo conjunto (véanse más adelante *Cómo salvar las distancias entre pacientes e investigadores* y el capítulo 13, punto 2, *Diseñar y llevar a cabo la investigación adecuadamente*)⁽¹¹⁾. Esto sucede en todo el espectro de las actividades de investigación:

- formulación de las preguntas que se busca responder;
- diseño de los proyectos, con especial énfasis en la selección de resultados que son importantes;
- gestión de los proyectos;
- elaboración de folletos informativos para los pacientes;
- análisis e interpretación de los resultados; y
- difusión e implementación de los hallazgos para justificar las opciones de tratamiento.

PARTICIPACIÓN DE LOS PACIENTES EN LA INVESTIGACIÓN

¿Cómo surgió esta participación de los pacientes en la investigación? En el capítulo 3 se demostró, por ejemplo, cómo los sobretratamientos que solían imponerse a las mujeres con cáncer de mama dieron origen a retos y cambios, primero por parte de una nueva generación de investigadores clínicos y, más adelante, de las pacientes. Los médicos y las pacientes colaboraron para que se obtuvieran los datos de investigación que respondían tanto a las normas científicas rigurosas como a las necesidades de las mujeres. Cuando estas pusieron en tela de juicio la práctica de la mastectomía radical, demostraron que les interesaba algo más que erradicar el cáncer: exigieron tener voz y voto en las tácticas empleadas para identificar métodos eficaces de hacer frente la enfermedad.

Existen varios caminos posibles para aquellos pacientes y miembros de la sociedad que deseen comprometerse por completo como coinvestigadores. Por ejemplo, pueden participar de forma individual o como miembros de un grupo de apoyo del proceso salud/enfermedad o pueden participar en una actividad grupal dirigida, como un grupo de discusión. Independientemente del mecanismo de participación, sin duda será de ayuda que se familiaricen con los aspectos básicos de las metodologías de la investigación de modo que puedan contribuir con seguridad y eficacia en la asociación con los profesionales de la salud. Para ello, necesitarán información de buena calidad y capacitación pertinente a su función. En el capítulo 12, se explica por qué la forma en que se presenta esta información, especialmente en términos de estadística, es de crucial importancia para una correcta comprensión. También existen muchas maneras menos notables en las que los pacientes y la población pueden contribuir con los esfuerzos de investigación, en especial si podemos crear una cultura de colaboración que acepte ideas y observaciones desde el punto de vista del paciente.

Los investigadores-pacientes activos de hoy en día pueden volver la vista atrás con gratitud hacia la actividad forjadora de los primeros pacientes pioneros que se dieron cuenta de que debían alzar la voz y desafiar al *statu quo*, y que para eso necesitaban información exacta. Por ejemplo, en los Estados Unidos a comienzos de los años setenta, un pequeño grupo de pacientes con cáncer de mama, liderado por Rose Kushner, comenzaron a instruirse a sí mismas así poder actuar con eficacia. Posteriormente empezaron a instruir a otras personas. Kushner, escritora independiente

LOS LEGOS AYUDAN A REPLANTEAR EL SIDA

“La lucha por la credibilidad en el terreno del sida ha sido multilateral; en ella ha intervenido una gama excepcionalmente amplia de actores. Y las intervenciones de los legos en la divulgación y evaluación de las afirmaciones científicas han ayudado a configurar lo que al parecer se conoce acerca del sida, al mismo tiempo que han complicado la distinción entre un ‘lego’ y un ‘experto’. En todo momento, lo que ha estado en duda es si determinadas afirmaciones o determinados portavoces son creíbles. Pero, a un nivel más profundo, lo que en realidad está en duda son los propios mecanismos para evaluar la credibilidad: ¿cómo se evalúan las declaraciones científicas, y quién lo decide? [Como lo demuestra el presente estudio,] los debates dentro de la ciencia son al mismo tiempo debates acerca de la ciencia y cómo debe hacerse, o quién debe hacerla”.

Epstein S. *Impure science: AIDS, activism and the politics of knowledge*.
Londres: University of California Press, 1996.

y paciente con cáncer de mama, puso en entredicho la relación autoritaria entre médico y paciente del pasado y la necesidad de cirugía radical a principios de los años setenta⁽¹²⁾. Escribió un libro basado en su examen minucioso de los datos científicos sobre los efectos de la mastectomía radical. Para finales de la década, su influencia y aceptabilidad eran tales que ya colaboraba con el Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos en la revisión de las propuestas de nuevas investigaciones⁽¹³⁾. Del mismo modo, en el Reino Unido, la falta de información instó a las mujeres a tomar las riendas. Por ejemplo, Betty Westgate creó la Asociación de Mastectomía en los años setenta y, en los años ochenta, Vicky Clement-Jones fundó la institución benéfica CancerBACUP (actualmente parte de la Macmillan Cancer Support).

En los Estados Unidos a finales de los años ochenta, las personas con VIH/sida estaban extraordinariamente informadas sobre la enfermedad. Se prepararon políticamente para defender sus intereses ante la clase dirigente, y allanaron el camino para que los pacientes intervinieran en el diseño de los estudios. Gracias a esta intervención, los estudios ofrecieran a los pacientes

diversas opciones de tratamiento y esquemas flexibles, con objeto de fomentar su participación. Este ejemplo se siguió a principios de los años noventa en el Reino Unido, cuando un grupo de pacientes con sida participó en los ensayos en el Hospital Chelsea and Westminster de Londres: los mismos pacientes ayudaron a diseñar los estudios⁽¹⁴⁾.

Estos activistas de la lucha contra el sida hicieron que los investigadores prestaran atención: lo que algunos investigadores habían considerado un caos desatado por los grupos organizados de pacientes fue en realidad que estos, con todo derecho, pusieron en tela de juicio la manera en que aquellos abordaban la incertidumbre. Hasta entonces, el enfoque de los investigadores había pasado por alto las preferencias de los pacientes en cuanto a los resultados. Por otro lado, los pacientes reconocieron los riesgos que implicaban emitir juicios irreflexivos sobre los efectos de los medicamentos nuevos y exigir la autorización de un fármaco nuevo y “prometedor” contra el sida antes de evaluarlo rigurosamente. Los investigadores pueden haber argumentado que haber dado una “autorización compasiva” a los medicamentos nuevos en esta forma solo había prolongado el calvario de la incertidumbre para los pacientes actuales y futuros. Sin embargo, los pacientes replicaron que, a fin de cuentas, logró que tanto los pacientes como los investigadores comprendieran la necesidad de evaluaciones comparativas, rigurosas y no precipitadas de los tratamientos, diseñadas en colaboración, y que tuvieran en cuenta las necesidades de ambas partes⁽¹⁵⁾.

En los años noventa, un ensayo sobre el sida ilustró de manera particularmente clara la importancia de la participación de los pacientes en la investigación. Fue en la época en que acababa de introducirse el medicamento zidovudina para el tratamiento del sida. En los pacientes con enfermedad avanzada, había evidencia científica convincente de un efecto benéfico. Por lógica, la siguiente pregunta era si administrar zidovudina en una fase más temprana de la infección podía frenar el avance de la enfermedad y, de ese modo, alargar la supervivencia. Se iniciaron ensayos, tanto en los Estados Unidos como en Europa, para examinar esta posibilidad. El ensayo estadounidense se suspendió de manera prematura, cuando se descubrió un efecto benéfico posible pero todavía incierto. Con la participación activa y la aprobación de quienes

representaban a los pacientes, y a pesar de los resultados de los Estados Unidos, el ensayo europeo continuó hasta obtener un desenlace claro. Las conclusiones fueron muy distintas: la zidovudina empleada en una fase temprana de la infección no parecía brindar ningún beneficio. Los únicos efectos evidentes del medicamento en estas circunstancias eran sus efectos colaterales indeseables⁽¹⁶⁾.

¿CÓMO LOS PACIENTES PUEDEN DIFICULTAR LA REALIZACIÓN DE LAS PRUEBAS IMPARCIALES DE LOS TRATAMIENTOS?

No siempre la participación de los pacientes en la investigación contribuye a promover la realización de pruebas imparciales de los tratamientos. En 2001, una encuesta entre investigadores aportó algunas experiencias muy positivas derivadas de integrar a los pacientes en los ensayos clínicos, pero también evidenció algunos problemas graves. En su mayoría, estos problemas eran consecuencia de la falta de experiencia de todos en este tipo de colaboración. En primer lugar, con frecuencia se producían demoras considerables en la puesta en marcha de la investigación. Además existían dudas sobre los intereses contradictorios y la “representatividad” de algunos pacientes que aún no se habían percatado de la necesidad de evitar traer solo sus intereses personales a las reuniones de dirección de los ensayos⁽⁵⁾.

Muchos de estos problemas parecían surgir de la comprensible ignorancia de los pacientes sobre cómo se hace y se financia la investigación. Las circunstancias desesperadas a veces obligan a tomar medidas desesperadas para tener acceso a tratamientos que no se han evaluado adecuadamente y que pueden hacer más mal que bien, aun a pacientes moribundos. Ya hemos mencionado cómo las presiones políticas de los pacientes y los promotores de la causa para obtener la autorización “compasiva” de medicamentos nuevos y “prometedores” para el sida tuvieron un efecto contraproducente: retrasaron la posibilidad de distinguir aquellos tratamientos dirigidos a obtener los resultados más importantes para los pacientes. Más recientemente, la defensa contraproducente y mal informada, tanto de individuos como de grupos de pacientes, ha afectado la prescripción de medicamentos para la esclerosis múltiple y el cáncer de mama.

A mediados de los años noventa, se introdujeron los interferones para tratar a personas que padecían una forma de esclerosis

EL PODER DE LA INSISTENCIA Y LOS FÁRMACOS NUEVOS

“Los fármacos nuevos por naturaleza son productos incompletos, ya que la información completa sobre su seguridad, eficacia y repercusión en los costos aún [sic] no está disponible.

Cabe destacar que el apoyo entusiasta para lo que es ‘nuevo’ no es dominio exclusivo de los periódicos y, con frecuencia, puede verse fácilmente en otros medios de difusión y entre las comunidades médicas y científicas.

El ‘poder de la insistencia’ es un concepto asociado normalmente con la publicidad dirigida a los niños. La pregunta que se debe hacer en este contexto es: ¿estamos presenciando el poder de la insistencia a los pacientes o cuasi publicidad directa al consumidor, en la que se promueve el conocimiento de productos nuevos, y luego los pacientes, las instituciones benéficas y, por supuesto, los médicos exigen que estos productos se lancen al mercado? Si este es el caso, se necesita saber más sobre quiénes impulsan este tipo de mercadotecnia, su verdadero efecto en los comportamientos de médicos y consumidores, y si está permitido dentro de las normas de reglamentación existentes”.

Wilson PM, Booth AM, Eastwood A. Deconstructing media coverage of trastuzumab (Herceptin): an analysis of national newspaper coverage. *Journal of the Royal Society of Medicine* 2008;101:125-32

múltiple llamada “recurrente-remitente”, sobre la base de escasas pruebas respecto de su utilidad. Muy rápidamente, pacientes con todas formas de esta esclerosis múltiple clamaron por estos medicamentos costosos, y los servicios de la salud acordaron financiar su uso. Los interferones se transformaron en un tratamiento convencional aceptado para esta enfermedad debilitante. Como consecuencia, nunca sabremos cómo administrar los interferones adecuadamente en la esclerosis múltiple; nunca se llevó a cabo la investigación y ahora es demasiado tarde para volver el tiempo atrás. Sin embargo, con el paso del tiempo una cosa se hizo claramente obvia: los interferones tienen efectos colaterales desagradables, como síntomas similares a los de la gripe.

Como explicamos en el capítulo 1, Herceptin (trastuzumab) no es un fármaco maravilloso para todas las mujeres con cáncer

PARTICIPACIÓN DE LOS CIUDADANOS PARA MEJORAR LA ATENCIÓN SANITARIA

“La convergencia de intereses entre los grupos de defensa de los pacientes, los que venden tratamientos y aquellos que los recetan da como resultado un poderoso cóctel de influencias, que casi siempre impulsa a los responsables de definir las políticas de salud en una dirección: más pruebas, más procedimientos, más camas, más pastillas...

Como alguien que ha estado informando en este campo durante más de un decenio, siento que lo que a menudo falta en los debates es una voz que represente de forma genuina los intereses de la población. Los grupos de defensa patrocinados son veloces para celebrar un tratamiento o una tecnología nueva, pero lentos para criticar públicamente su limitada eficacia, su costo excesivo o su franco peligro. Y, al igual que muchos periodistas, los políticos tienden a sentirse innecesariamente intimidados por profesionales de la salud prestigiosos y defensores apasionados que, muy a menudo, prestan su credibilidad a campañas de mercadotecnia que amplían las definiciones de enfermedad y promueven las soluciones más costosas.

La aparición de nuevos grupos de presión de ciudadanos dentro de la atención sanitaria, conocedores de la forma en que se puede hacer uso y abuso de los datos científicos, puede generar un debate mejor informado sobre las prioridades en los gastos. Estos grupos de ciudadanos sistemáticamente podrían poner al descubierto tácticas engañosas de mercadotecnia en los medios; también podrían ofrecer a la población y a los responsables de definir las políticas de salud evaluaciones realistas y sofisticadas de los riesgos, beneficios y costos de una gama mucho más amplia de estrategias sanitarias”.

Moynihan R. Power to the people. *BMJ* 2011;342:d2002.

de mama. Su eficacia depende, en primer lugar, de la constitución genética particular del tumor, que está presente en solo 1 de cada 5 mujeres con cáncer de mama. Por si fuera poco, el fármaco tiene efectos colaterales potencialmente graves en el corazón. No obstante, los defensores de los pacientes, incentivando un furor mediático, impulsaron a los políticos a seguir la corriente de la opinión

pública: el uso de Herceptin se avaló oficialmente con escasa consideración la evidencia científica existente o el reconocimiento de que aún faltaban más datos probatorios relativos al equilibrio entre los beneficios y los daños.

Organizaciones de pacientes: ¿voces independientes o no?

Hay otro conflicto de intereses menos conocido en la relación entre las organizaciones de pacientes y la industria farmacéutica. La mayoría de las organizaciones de pacientes tienen muy poco dinero, dependen del trabajo de voluntarios y obtienen muy poco financiamiento independiente. Las subvenciones por parte de las compañías farmacéuticas y los proyectos conjuntos con estas pueden ayudarlas a crecer y ser más influyentes, pero también pueden distorsionar y tergiversar las prioridades de los pacientes, sobre todo en lo relativo a la investigación. La magnitud de este problema es difícil de estimar, pero una visión fascinante proviene de una encuesta realizada para evaluar el nivel de patrocinio corporativo de las organizaciones de pacientes y consumidores que trabajan con la Agencia Europea de Medicamentos. Esta agencia coordina la evaluación y el control de los fármacos nuevos en toda Europa y, por mérito propio, ha interactuado activamente con grupos de pacientes y consumidores en sus actividades de reglamentación. Sin embargo, cuando entre 2006 y 2008 se encuestó a 23 de estos grupos, se demostró que 15 de ellos recibían financiamiento parcial o importante de fabricantes de medicamentos o de asociaciones de la industria farmacéutica. Asimismo, menos de la mitad de los grupos señaló con precisión a la agencia la fuente o el monto de financiamiento que recibía⁽¹⁷⁾.

En algunos casos, las propias compañías farmacéuticas han establecido organizaciones de pacientes para cabildear a favor de sus productos. Por ejemplo, una de las empresas que producen interferón formó un nuevo grupo de pacientes llamado “Acción para el Acceso”, con la finalidad de conseguir que el Servicio Nacional de Salud del Reino Unido proporcionara interferones para la esclerosis múltiple (véase arriba)⁽¹⁸⁻¹⁹⁾. El mensaje que toda esta publicidad les transmitió a los grupos de pacientes era que los interferones eran eficaces pero demasiado costosos, cuando el fondo del asunto era si estos fármacos en realidad servían.

Cómo salvar las distancias entre pacientes e investigadores

Anteriormente llamamos la atención sobre los problemas que pueden surgir cuando los pacientes intervienen en las evaluaciones

de los tratamientos, y las maneras en que ellos mismos, sin querer, pueden dificultar las pruebas imparciales. Como en tantos otros terrenos, las buenas intenciones no garantizan que se haga más bien que mal. No obstante, hay ejemplos innegables de los beneficios que se obtienen cuando los investigadores y los pacientes colaboran para mejorar la pertinencia y el diseño de la investigación. Como resultado, muchos investigadores buscan activamente pacientes con quienes colaborar.

En un ejemplo de la utilidad que tiene la colaboración en el trabajo preparatorio, los investigadores analizaron con pacientes y posibles pacientes algunas de las dificultades que surgen al probar los tratamientos que se administran en situaciones de emergencia. Para que los tratamientos para los accidentes cerebrovasculares sean eficaces, deben instituirse cuanto antes, una vez ocurrido el episodio. Como no estaban seguros de la mejor manera de proceder, los investigadores de un ensayo sobre un tratamiento para la apoplejía les pidieron ayuda a los pacientes y a quienes los cuidaban. Organizaron una reunión de sondeo con un grupo de pacientes y profesionales de la salud, y grupos de discusión con personas de edad avanzada. Como resultado, se definieron los planes para el ensayo, y los pacientes ayudaron a los investigadores a redactar y revisar los folletos informativos al respecto⁽²⁰⁾.

Esta cuidadosa investigación preliminar fructificó en los planes para un ensayo aleatorizado que el comité de ética de la investigación aprobó sin demoras. Los participantes en los grupos de discusión reconocieron los dilemas éticos que surgen al tratar de obtener el consentimiento informado de una persona que padece una enfermedad aguda que bien puede haberla dejado confundida, o incapaz de comunicarse, cuando no inconsciente. Sus recomendaciones contribuyeron a lograr un diseño de ensayo aceptable para todas las partes y mejoras sustanciales en los folletos informativos.

Cada vez más, los profesionales de las ciencias sociales participan como miembros de los equipos de investigación para explorar formalmente los aspectos sensibles de la enfermedad con los pacientes y, de este modo, mejorar la forma en que se ejecutan los ensayos. Para un ensayo clínico en hombres con cáncer de próstata localizado, los investigadores querían comparar tres tratamientos muy distintos (cirugía, radioterapia o “conducta expectante”), lo cual supuso dificultades tanto para los médicos que ofrecían el ensayo como para los pacientes que trataban de decidir si participaban o no. Tanto les desagradaba a los médicos tener que describir la opción de conducta

expectante que la dejaban para el final y la describían con escasa seguridad porque, erróneamente, pensaban que los hombres invitados a inscribirse en el ensayo podrían considerar inaceptable esta opción. Se pidió a profesionales de las ciencias sociales que estudiaran el problema de la aceptabilidad para ayudar a determinar si el ensayo era verdaderamente factible.

Los resultados de los profesionales de las ciencias sociales fueron una revelación⁽²¹⁾. Demostraron que un ensayo que ofreciera una “conducta expectante” sería una tercera opción aceptable si se describía como “vigilancia activa”, si no se dejaba en último lugar en la explicación del médico cuando invitaba a los pacientes y si los médicos eran cautelosos en describir la vigilancia activa en términos que los hombres pudiesen comprender.

La investigación, que contribuyó a salvar las distancias entre médicos y pacientes, había identificado los problemas concretos que planteaban dificultades para ambas partes y que podían solucionarse fácilmente mediante una mejor presentación de las opciones de tratamiento. Un resultado fue que la tasa de aceptación de los hombres invitados a participar en el ensayo aumentó con el tiempo, de cuatro aceptaciones de cada diez invitaciones a siete de cada diez. Este reclutamiento más rápido significó que el efecto de todos estos tratamientos para hombres con cáncer de próstata localizado comenzaría a apreciarse antes de lo que habría sucedido si no se hubiese realizado el trabajo preparatorio. Además, como el cáncer de próstata es una enfermedad frecuentes, muchos hombres se beneficiarán en el futuro, antes de lo que podrían hacerse beneficiado.

EL TRABAJO EN CONJUNTO ES UNA BUENA SEÑAL PARA EL FUTURO

Existen numerosas formas de participación de los pacientes y la población en la evaluación de los tratamientos (hemos hecho referencia anteriormente a la James Lind Alliance). Como ya se describió, pueden ser los principales impulsores, los que señalen qué conocimientos hacen falta y destaquen la necesidad de hacer las cosas de un modo diferente. Los investigadores pueden facilitar las aportaciones de los pacientes; estos pueden participar en algunas etapas del trabajo, aunque no en otras; pueden intervenir desde el momento de la identificación de una incertidumbre específica que es necesario abordar hasta la difusión y la aplicación de los resultados del proyecto, y su incorporación en una revisión sistemática

actualizada; y pueden participar de diferentes maneras dentro de un mismo proyecto. A veces, son los mismos pacientes y la población quienes emprenden la tarea. No hay reglas fijas: las estrategias y enfoques que se adopten para un ensayo determinado dependerán de cuáles son los más adecuados. Como lo demostraron los ensayos sobre el cáncer de próstata localizado, los métodos evolucionan todo el tiempo... incluso en el transcurso de un proyecto.

Cuando los pacientes y los investigadores trabajan juntos, conforman una combinación poderosa para reducir las incertidumbres de los tratamientos para beneficio de todos. Diversos métodos para facilitar esta labor conjunta, adaptados a cada estudio en particular según corresponda, con el aval y el apoyo de organizaciones de investigación nacionales, auguran un buen futuro.

PUNTOS CLAVE

- El trabajo conjunto de pacientes e investigadores puede ayudar a identificar y reducir las incertidumbres de los tratamientos.
- Las aportaciones de los pacientes pueden contribuir a una mejor investigación.
- En algunos casos, los pacientes inadvertidamente ponen en peligro la realización de pruebas imparciales de los tratamientos.
- Las relaciones entre las organizaciones de pacientes y la industria farmacéutica pueden producir información distorsionada sobre los efectos de los tratamientos.
- Para contribuir eficazmente, los pacientes necesitan mejores conocimientos generales acerca de la investigación y un acceso más fácil a la información imparcial.
- No existe un único “camino correcto” para lograr una participación de colaboración en la investigación.
- La participación de los pacientes debe ser adecuada para el propósito concreto de la investigación.
- Los métodos de participación de los pacientes están en continua evolución.

12. Entonces, ¿cómo se logra una mejor atención sanitaria?

En los capítulos anteriores, se ofrecieron muchos ejemplos para ilustrar por qué los tratamientos pueden —y deben— estar basados en investigaciones sólidas diseñadas para abordar las preguntas que son importantes para los pacientes. Los efectos de los tratamientos tocan las vidas de todos de una forma u otra, seamos miembros de la sociedad en general, pacientes o profesionales de la salud. La evidencia científica contundente obtenida de las pruebas imparciales de los tratamientos son verdaderamente importantes.

En este capítulo, analizamos de qué manera la evidencia científica puede configurar la práctica de la atención sanitaria de modo que las decisiones acerca del tratamiento de cada persona puedan tomarse luego de un trabajo en equipo entre médicos y pacientes. Las decisiones acertadas deben fundamentarse en evidencia científica acertada, la que nos señalará las diferentes opciones de tratamiento. Sin embargo, el significado y el valor de estas consecuencias serán diferentes para cada persona. Por eso, aunque se use la misma evidencia científica, pueden variar las decisiones a las que se llegue. Por ejemplo, un dedo con capacidad funcional completa puede significar mucho más para un músico profesional, un buen sentido del olfato para un chef y una buena vista para un fotógrafo que lo que significarían para otras personas. Por lo tanto, es posible que estén preparados a esforzarse más o a correr mayores riesgos para lograr el resultado que es importante para ellos. La interrelación entre la evidencia científica y las decisiones es compleja; por eso, en gran parte de este capítulo se tratarán algunas preguntas frecuentes sobre esta cuestión.

Sin embargo, antes de eso, se analiza más a fondo la “toma de decisiones compartida” y se explica cómo podría llevarse a cabo

TOMA DE DECISIONES COMPARTIDA

“La toma de decisiones compartida se ha definido como el ‘proceso de integrar a los pacientes en las decisiones clínicas’. El espíritu [de la toma de decisiones compartida] es aquel por el cual los profesionales trabajan (o deberían trabajar) para definir los problemas con la claridad y la apertura suficientes que permitan a los pacientes comprender las incertidumbres que atañen a la mayoría de las decisiones en medicina y, por consiguiente, reconocer que es necesario hacer elecciones entre opciones contrapuestas. La pericia del médico reside en diagnosticar e identificar las opciones de tratamiento de acuerdo con las prioridades clínicas; el papel del paciente consiste en identificar y comunicar cuáles son sus valores y prioridades personales, según lo determinen la información que recibieron y sus circunstancias sociales”.

Thornton H. Evidence-based healthcare. What roles for patients? En: Edwards A, Elwyn G, eds. *Shared decision-making in health care. Achieving evidence-based patient choice. Second edition.* Oxford: Oxford University Press, 2009, pág. 39.

en la práctica. Compartir el proceso de decisión de esta manera nos conduce a un punto medio entre el paternalismo profesional y el dejar que los pacientes decidan por sí solos. Es común que los pacientes se quejen de la falta de información, aunque es bastante lógico, tienen diferentes expectativas de la responsabilidad que quieren aceptar⁽¹⁻²⁾.

Algunos pacientes prefieren no recibir información pormenorizada acerca de su enfermedad y las opciones de tratamiento y desearían dejar las cosas totalmente en manos de los profesionales que los atienden, aunque muchos están deseosos de saber más. Quienes deseen más información deberían poder acceder fácilmente a material bien escrito y a profesionales de la salud idóneos que los asesoren sobre cómo y dónde pueden consultarlo en el formato más adecuado para ellos.

Lo que constituye una “consulta ideal” puede diferir enormemente de una persona a otra. Algunas personas se conforman adoptando un papel dependiente, mientras que otras prefieren el papel principal. Un papel más participativo en el proceso de tomar una decisión, con el aliento del médico, puede ser el método más gratificante y convertirse en la opción preferida una vez que el paciente experimenta cómo funciona. Una simple pregunta

formulada por el paciente puede abrir el diálogo, tal como se ejemplifica más adelante. Cabe destacar que se puede motivar a los pacientes a sentirse partícipes de su atención cuando se los trata en calidad de iguales, cualquiera que sea el grado de participación.

¿CÓMO SE APLICARÍAN EN SU CASO LAS IDEAS QUE SE OFRECEN EN ESTE LIBRO?

Si bien ninguna consulta es idéntica a otra, los principios que sirven de base para llegar a la mejor decisión posible, tal como se presentan en este libro, son los mismos. El objetivo consiste en que tanto el paciente como el profesional de la salud terminen la consulta satisfechos de haber resuelto las cosas juntos luego de haber considerado la mejor evidencia científica. Los pacientes consultan a sus médicos por una amplia diversidad de problemas de salud: algunos de breve duración, algunos prolongados, algunos potencialmente mortales, otros simplemente “molestos”. Sus circunstancias personales serán infinitamente variables, pero todos tendrán preguntas que deberán responderse para que puedan decidir qué hacer.

Para ilustrar esto, comenzamos con una consulta entre una paciente y el médico respecto de un problema frecuente: artrosis (artritis por desgaste) de rodilla. Luego pasamos a abordar algunas preguntas fundamentales acerca del uso de los datos científicos para fundamentar la práctica: preguntas que los pacientes con una amplia variedad de afecciones podrían querer que se respondan cuando consultan a un profesional de la salud y aquellas que los lectores de este libro bien podrían plantear luego de leer los primeros capítulos.

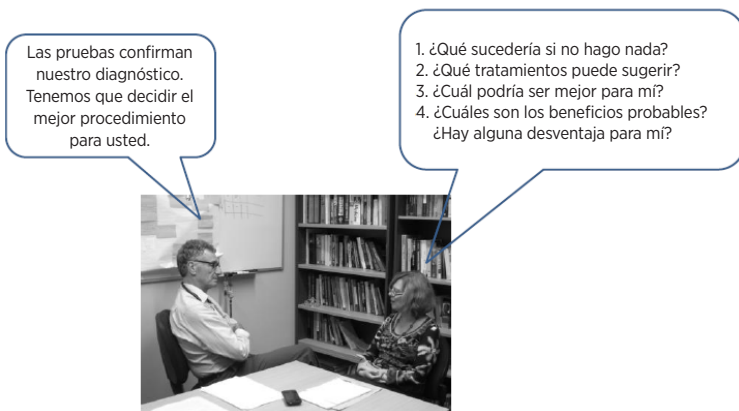


Figura 11: Diálogo entre el médico y el paciente, y algunas preguntas para formular.

TOMA DE DECISIONES COMPARTIDA: UNA CONSULTA PARA UNA DOLENCIA FRECUENTE

Médico: Bien, lo que tiene es artrosis moderada de rodilla, que es algo frecuente a medida que envejecemos. También se la conoce como “artritis por desgaste”. La evolución habitual de esta afección es fluctuante, es decir, mejora o empeora, pero tiene una progresión lenta a través de los años. ¿Qué problemas le produce actualmente?

Paciente: Bueno, si hago muchas cosas, las rodillas me empiezan a doler bastante y el dolor puede continuar durante horas, lo que no me deja dormir bien. Hace poco, el dolor empeoró y esto me preocupó porque pensé que necesitaría que una prótesis de rodilla.

Médico: La prótesis de rodilla es, sin dudas, una opción, pero generalmente la dejamos para cuando fracasan otras medidas más sencillas.

Paciente: Entonces, ¿qué otra opción sugiere?

Médico: Bueno, unos simples analgésicos o antiinflamatorios pueden ayudar a controlar el dolor. Además de los medicamentos, algunos ejercicios especiales para fortalecer los músculos alrededor de la rodilla pueden ayudar a mantener la capacidad funcional y reducir el dolor. ¿Desea conocer más sobre estas opciones?

Paciente: Esos medicamentos me caen mal al estómago, por lo que me gustaría saber más sobre los ejercicios.

Médico: Perfecto. Le daré un folleto donde se explican algunos de los ejercicios, pero también tiene que consultar a nuestro fisioterapeuta. Mientras tanto, puede tomar paracetamol con regularidad para el dolor y para mantenerse activa.

Paciente: Eso es útil, pero ¿no hay otras opciones de tratamiento?

Médico: Existen otras opciones para la artrosis grave. Pero en esta etapa es muy probable que experimente una mejora constante a medida que desarrolla los músculos con los ejercicios, duerma mejor al tener menos dolor y, en general, pueda hacer más actividad. También podría considerar la posibilidad de ir a nadar o pasear al perro con más frecuencia, lo que no solo fortalecerá los músculos, sino que también la ayudará a “sentirse bien” y, por si fuera poco, a mantener controlado el peso. Creo que podemos descartar, sin correr riesgos, opciones más drásticas hasta que veamos cómo le va con los ejercicios y los analgésicos. Igualmente, no dude en volver si la evolución no es buena.

PREGUNTAS ACERCA DE LA TRADUCCIÓN DE LOS DATOS CIENTÍFICOS A LA PRÁCTICA

Pregunta 1: ¿No hay algo que valga la pena probar cuando un paciente tiene una enfermedad que puede ser mortal?

Puede ser tentador querer probar el “medicamento milagroso” más reciente o seguir el ejemplo de algún famoso de gran notoriedad que ha hablado en la prensa en favor de un tratamiento que realizó, que quizás incluía un medicamento “de la llamada medicina alternativa” que fue objeto de gran promoción pero no de pruebas. Los tratamientos convencionales pueden parecer mucho menos glamorosos y prometedores, pero la mayoría de los que se usan para enfermedades potencialmente mortales habrán sido evaluados minuciosamente para determinar su eficacia y seguridad. Por eso, buscar la mejor evidencia científica al inicio puede ahorrar mucho tiempo, problemas y dinero.

La medicina convencional, en general, reconoce que existen grados de incertidumbre en torno a la eficacia y la seguridad de los medicamentos que se ofrecen. Su objetivo es reducir esas incertidumbres a un nivel aceptable mediante las pruebas y la revisión constante y sistemática de la evidencia científica para mejorar los tratamientos ofrecidos. Estas mejoras dependen fundamentalmente de la ayuda de los pacientes que lograron entender que esta es la única forma de realizar progresos firmes.

Comprensiblemente, los pacientes con enfermedades que pueden ser mortales pueden estar desesperados por probar cualquier cosa, incluso “tratamientos” no probados. Pero es mucho mejor para ellos considerar la posibilidad de participar en un ensayo clínico adecuado en el que se compare un tratamiento nuevo con el mejor tratamiento existente. Esta comparación no solo revelará qué beneficios adicionales podría aportar el tratamiento nuevo, sino también qué daños podría causar. Las enfermedades potencialmente mortales pueden necesitar tratamientos potentes, y no existe el tratamiento que no tenga efectos secundarios. Por esto, es mucho más importante que un tratamiento nuevo se pruebe de manera minuciosa e imparcial, de modo que los resultados se puedan registrar de manera sistemática para saber si realmente es probable que ayude a los pacientes.

Pregunta 2: Aunque los pacientes quizás quieran saber si un tratamiento “funciona”, ¿qué sucede si no quieren conocer todos los pormenores?

Es importante encontrar un equilibrio entre sobrecargar a los pacientes con información y privarlos de la información suficiente que los ayude a tomar una decisión adecuadamente razonada. Igualmente importante es recordar que una persona podría necesitar cierta

información al principio y más información después, a medida que sopesa los pros y los contras para tomar una decisión. Durante una consulta, tanto el médico como el paciente deben sentirse satisfechos de que el paciente tiene la cantidad de información necesaria para seguir adelante y determinar, junto con el médico, cuál es el mejor plan de acción para el momento en particular. Pero eso no es todo. Si, después de analizar la situación un poco más, el paciente tiene más preguntas y quiere más detalles, el médico debe ayudarlo a averiguar lo que quiere saber y a aclarar todas las cuestiones que no entienda.

Algunas opciones implican hacer concesiones difíciles; incluso puede significar tener que elegir el mal menor. Por ejemplo, en el capítulo 4 se trató el tema del aneurisma aórtico, el agrandamiento de la arteria principal del corazón, que puede producir hemorragias mortales. Una cirugía mayor puede corregir el problema, pero uno o dos pacientes de cada 100 morirán por la operación misma. Por eso, hay que sopesar entre la mortalidad temprana de la operación frente al riesgo posterior de rotura letal. A largo plazo, una intervención quirúrgica es lo más recomendable, pero es posible que algunos pacientes razonablemente decidan no operarse o, al menos, postergar la operación hasta después de un acontecimiento importante, como la boda de una hija. Por esto, en lugar de decirse a ciegas por una solución que ofrece la “única esperanza”, es mejor sopesar los riesgos y el posible momento más oportuno.

Pregunta 3: Las estadísticas son confusas, ¿realmente deben los pacientes tener en cuenta los números?

La forma en que los números se presentan puede ser desalentadora, o incluso francamente engañosa. Pero si en verdad quiere comparar un tratamiento con otro u obtener más información sobre cómo la enfermedad que tiene afecta a otras personas como usted, los números siempre entran en escena de alguna manera. Sin embargo, algunas formas de presentar las cifras son más útiles que otras.

La mejor manera de hacer que los números tengan algún sentido para los legos (y los médicos también) es usar frecuencias. Esto significa el uso de números enteros (cien o mil personas) en lugar de decimales, porcentajes o proporciones complejas; por ejemplo, “tres personas de cada cien” en vez de “3%”. Muchas veces, es útil expresar los números no solo en palabras sino también mediante algún tipo de gráfico, como gráficos de barras de colores, gráficos circulares; hombrecitos/caritas sonrientes y tristes en cuadros, etc., y también mediante tablas. Presentar los “números” con estas “ayudas para la toma de decisiones” supone que la mayor cantidad posible de personas pueden entender qué significan los datos.

12. ENTONCES, ¿CÓMO SE LOGRA UNA MEJOR ATENCIÓN SANITARIA?

La siguiente es una forma de explicar, a través de un gráfico de barras, el efecto de los medicamentos para la presión arterial en el riesgo de enfermedad cardíaca y accidente cerebrovascular en pacientes con presión arterial alta en un período de diez años⁽³⁾.

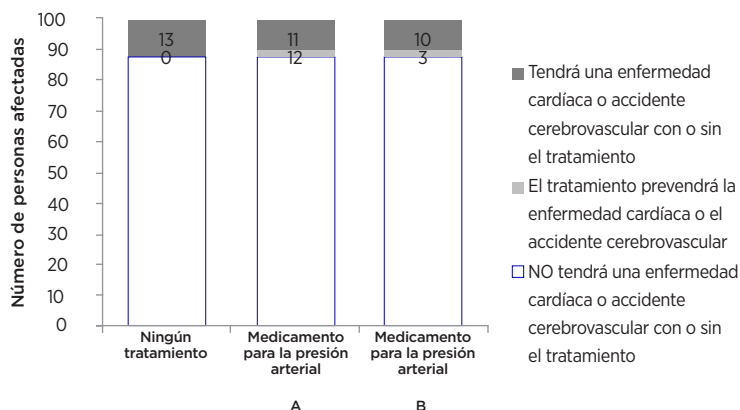


Gráfico 3: ¿Qué sucederá con 100 personas como usted en los próximos 10 años?

De cada 100 personas con presión arterial alta que no reciben ningún tratamiento, en los próximos diez años, se prevé que 13 desarrollarán enfermedad cardíaca o sufrirán un accidente cerebrovascular. Si las 100 personas tomaran el antihipertensivo A, solo 11 de ellas desarrollarían enfermedad cardíaca o tendrían un accidente cerebrovascular, y dos de ellas evitarían una enfermedad cardíaca o un accidente cerebrovascular. Si las 100 personas tomaran el antihipertensivo B, solo diez de ellas desarrollarían enfermedad cardíaca o tendrían un accidente cerebrovascular, y tres de ellas evitarían una enfermedad cardíaca o un accidente cerebrovascular. Es así de claro. No obstante, estos sencillos números muchas veces se informan en términos que solo entienden los profesionales de la estadística.

Ahora veamos cómo resultan los números cuando se usa una tabla en lugar de un gráfico de barras. En este ejemplo, nos concentraremos en el tratamiento más eficaz, el medicamento B.

Primero convertimos los números en frecuencias naturales (cuentas simples), luego lo resolvemos.

Sin tratamiento, el riesgo de sufrir enfermedad cardíaca o accidente cerebrovascular es del 13% (o 13 de cada 100), mientras que con el medicamento 2 el riesgo es del 10% (o 10 de cada 100), lo que representa una diferencia del 3% (o 3 de cada 100).

CÓMO SE PRUEBAN LOS TRATAMIENTOS

	NINGÚN TRATAMIENTO	CON MEDICAMENTO B
Enfermedad cardíaca o accidente cerebrovascular (en un período de 10 años)	13 de cada 100 personas	10 de cada 100 personas
Sin enfermedad cardíaca ni accidente cerebrovascular	87 de cada 100 personas	90 de cada 100 personas
Total	100	100

Puesto que el medicamento 2 previene 3 de los 13 casos de enfermedad cardíaca o accidente cerebrovascular que habrían ocurrido, eso es una reducción del riesgo relativo de 3/13 o alrededor del 23%. Por lo tanto, podemos decir que hubo una reducción **absoluta** del riesgo del 3% con tratamiento o una reducción **relativa** del riesgo del 23%. Son dos maneras diferentes de expresar lo mismo.

La reducción relativa del riesgo siempre es un número alto, y a veces mucho más alto, por lo que acapara más la atención. Por eso, si el lector lee un titular que dice que “se evitó un 23% de los accidentes cerebrovasculares”, no significa nada para usted, porque no indica el grupo específico de personas afectadas, el período de tiempo ni, lo que es más importante, el riesgo de accidente cerebrovascular sin ningún tratamiento. Lo más probable es que se trate de la reducción relativa del riesgo (algo que deberá verificar).

En ciertas ocasiones, los números son muy diferentes. Analicemos la forma en que un periódico informó un estudio de cribado de cáncer de próstata. “Podría reducir en un 20% las muertes” parece mucho. Los resultados también se podrían haber expresado como una muerte prevenida por cada 1410 personas sometidas a cribado (o un minúsculo 0,07%, es decir, siete muertes prematuras que se previnieron por cada 10 000 hombres sometidos a cribado). El 20% es la reducción relativa del riesgo; el 0,07%, la reducción absoluta del riesgo. Este porcentaje es mucho más pequeño, debido a la baja tasa de mortalidad por cáncer de próstata y es poco probable que haya acaparado los titulares. La conclusión es que, si la afirmación de un titular suena demasiado optimista, probablemente lo sea⁽⁴⁾.

Por eso, los números sí importan, y una presentación adecuada puede ayudar a las personas en la toma de decisiones. Los pacientes no deben dudar en pedirle al médico que les explique los resultados de una forma que sea fácil de entender, usando materiales visuales para que sea más claro, si es necesario. Si las decisiones acerca de los tratamientos serán compartidas, tanto los médicos como los pacientes deben tener claro qué significan los números

NO DEJARSE ENGAÑAR POR LAS ESTADÍSTICAS ATRACTIVAS

“Digamos que el riesgo de sufrir un ataque cardíaco después de los 50 años es un 50% más alto si tiene un nivel alto de colesterol. Es una afirmación bastante sombría. Digamos que el riesgo adicional de sufrir un ataque cardíaco si tiene colesterol alto es de apenas el 2%. Esto suena aceptable para mí. Pero son las mismas cifras hipotéticas. Hagamos una prueba. De cada cien hombres de entre 50 y 60 años con colesterol normal, se prevé que cuatro sufrirán un ataque cardíaco; mientras que de cien hombres con colesterol alto, se prevé que seis sufrirán un ataque cardíaco. Son dos ataques cardíacos más por cada cien”.

Goldacre B. *Bad Science*. Londres: Fourth Estate, 2008, págs. 239-40.

en realidad.

Pregunta 4: ¿Cómo una persona puede saber que los datos científicos se aplican en su caso?

Todas las decisiones dependen de nuestra experiencia de alguna clase, ya sea individual o colectiva. Las pruebas imparciales de los tratamientos, como los ensayos aleatorizados, son simplemente versiones bien organizadas de esa experiencia y diseñadas para minimizar los sesgos. Bien organizada o no, siempre habrá cierta incertidumbre acerca del grado en que la experiencia anterior puede influir en nuestro asesoramiento para la siguiente persona. Por eso, si los pacientes que se habían estudiado en las pruebas imparciales tenían una afección similar, en un estadio o una gravedad similar, a la persona en cuestión, el supuesto más lógico es que esta última presentará una respuesta similar, a menos que hubiera una buena razón para pensar que la persona o su afección es considerablemente diferente.

Por supuesto, aun cuando sea aplicable la evidencia científica, un paciente con toda razón podría plantear: “Las personas son todas diferentes, entonces seguramente pueden responder de manera diferente, ¿no?” La “prueba imparcial” de un tratamiento solo indicará qué funciona en promedio, pero rara vez garantiza qué dará el mismo resultado en todas las personas; y en general tampoco puede predecir quiénes sufrirán efectos colaterales. Los datos científicos se pueden usar para orientar qué tratamientos probablemente sean más eficaces, y luego probarlos en una persona. En el caso del sarpullido, por ejemplo, el tratamiento basado en pruebas podría

aplicarse en una zona del cuerpo y usar otra zona como control (véase el capítulo 6). Al comparar las respuestas en las dos zonas, tanto el médico como el paciente pueden señalar si funciona o si hay algún efecto adverso. De hecho, es frecuente hacer la “prueba del parche” cuando se usan algunos tratamientos cutáneos, como los tratamientos para el acné facial.

Sin embargo, en la mayoría de los casos, no existe la posibilidad de hacer una comparación tan sencilla y conveniente. Para algunos problemas crónicos que no representan una amenaza para la vida, como dolor o comezón, es posible probar con períodos de administración intermitente de un medicamento al mismo paciente. Ese método también se denomina ensayo *n* de 1, lo que significa que el número (*n*) de participantes del ensayo es uno (un solo paciente). En este tipo de pruebas en pacientes individuales, también rigen los principios para una comparación imparcial que se describieron en el capítulo 6, entre ellos, una evaluación no sesgada (no tendenciosa) o cegada del resultado, etc. Lo ideal, entonces, sería usar controles con placebo de los tratamientos cutáneos o los comprimidos, pero esto suele ser difícil de organizar.

Sin embargo, para muchas afecciones no se puede “probar y ver”: el resultado es demasiado remoto o demasiado incierto. Por ejemplo, es imposible saber si la aspirina prevendrá un accidente cerebrovascular en un paciente hasta que ya es muy tarde. Esto representa un problema en la mayoría de los casos de la medicina preventiva, y también con tratamientos para muchas enfermedades agudas, como la meningitis, la neumonía o la mordedura de serpiente, en las que no se dispone de la oportunidad de probarlos en cada paciente y ver el resultado. Por esto, tenemos que depender de la elección de aplicar o no la evidencia científica que surge de la experiencia de estudiar a otros y de cómo se lo hará.

En la práctica, si estamos conformes con que se aplica la evidencia científica, entonces es importante preguntar de qué manera la gravedad de la afección del paciente (o el nivel pronosticado de riesgo en aquellos que aún no enfermaron) se compara con la de los participantes de los estudios. En general, los pacientes con una enfermedad más grave tienen más posibilidades de beneficiarse con el tratamiento. De este modo, si la gravedad es igual o mayor que los pacientes de los estudios que demostraron que un tratamiento es beneficioso, por lo general podremos estar seguros de la aplicabilidad de la evidencia científica. Si la gravedad de la enfermedad es menor (o si la persona aún está bien, corre un riesgo pronosticado relativamente bajo), la cuestión clave es si un beneficio más pequeño que el observado en los estudios igualmente podría considerarse que vale la pena.

Pregunta 5: ¿No significarán las pruebas genéticas —y la medicina personalizada— que los médicos podrán establecer el tratamiento específico que se necesita para cada persona y harán que todo esto sea innecesario?

Si bien la idea de poder establecer el tratamiento específico que se necesita para cada persona es sin dudas atractiva, y quizás sea factible para algunas afecciones, parece ser muy poco probable que este enfoque se convierta en el modo principal de tratar a las personas. Tal como se explicó en el capítulo 4 al tratar el tema de las pruebas genéticas, la mayoría de las enfermedades dependen no solo de interacciones complejas en las que intervienen diversos genes, sino también interacciones aún más complejas entre los genes y los factores ambientales.

Los resultados de análisis genéticos han sido importantes para fundamentar las decisiones en familias e individuos con trastornos hereditarios mendelianos, como la enfermedad de Huntington, las talasemias (trastornos hereditarios de la sangre) y algunas otras enfermedades (en su mayoría raras). Esta información genética ha sido de gran ayuda en el asesoramiento a familias que tienen estos trastornos. Sin embargo, en lo que respecta a las enfermedades más frecuentes a las que todos estamos sujetos (enfermedades no mendelianas o complejas), el análisis genético contribuye poco a la información recabada de los antecedentes familiares y el examen clínico. Aunque es probable que esta situación cambie, nuestro escaso conocimiento actual significa que se debe tener la cautela de no sobreinterpretar los riesgos de enfermedades comunes pronosticados a partir de un análisis genético.

Debemos declarar que ninguno de los autores se ha realizado perfiles genéticos, y que tampoco estamos pensando en hacerlo. Por lo tanto, no debe sorprender que en general no recomendaríamos las pruebas genéticas a menos que la persona tenga (a) antecedentes familiares que indiquen un determinado trastorno genético conocido o (b) uno de los pocos trastornos actualmente conocidos en que un gen o varios genes son factores pronósticos claros de quién responderá a un tratamiento.

Pregunta 6: Si alguien tiene una afección que se estudia en un ensayo clínico en curso, ¿cómo se enterará el paciente si su médico no tiene conocimiento de este ensayo? (Véase también el apartado Recursos adicionales)

Menos de una de cada 100 personas que consultan a un médico será inscrita en un ensayo clínico. La proporción varía en gran medida según la afección y el lugar. Incluso dentro de centros

oncológicos, donde los ensayos gozan de gran aceptación y son muy utilizados, el espectro es enorme: la mayoría de los niños con cáncer son incluidos en ensayos, pero menos de uno de cada diez adultos lo son. La participación en la mayoría de los ensayos depende del centro en el que se atiende el paciente: si el centro no participa en el ensayo, entonces no podrán inscribir a los pacientes. Por eso, los pacientes quizás necesiten buscar un centro que esté relacionado con ensayos clínicos. Hay algunos ensayos comunitarios que inscriben pacientes de manera directa; por ejemplo, en muchos casos este tipo de ensayos se llevan a cabo en investigaciones diseñadas para determinar cómo se puede ayudar a las personas con problemas de salud mental, como depresión o ansiedad. Más recientemente, algunos otros ensayos han inscrito a personas directamente a través de internet. Por ejemplo, un estudio realizado hace poco para evaluar los efectos de los estiramientos antes del ejercicio reclutó a todos los pacientes de la siguiente manera: nunca acudieron a una clínica, pero recibieron todas las instrucciones y el seguimiento por internet.

Si sus médicos se muestran renuentes a inscribir a pacientes en los ensayos, los pacientes deben averiguar las razones. Puede ser que el paciente en realidad no sea un buen candidato, por ejemplo. Sin embargo, quizás sea simplemente que el médico se desaliente por el trabajo extra que implican las onerosas exigencias reglamentarias (véase el capítulo 9). Los pacientes que creen que probablemente cumplen con los criterios para participar en ensayos en curso deben insistir. Si se sabe de un ensayo adecuado en curso y un paciente deja en claro que desea inscribirse, los médicos debieran apoyar esta determinación.

Pregunta 7: ¿Cuál es la mejor manera de saber si la evidencia científica (ya sea en la web u otros recursos) es fiable? ¿A qué deben estar atentas las personas?

Lamentablemente no existe ningún indicador simple completamente fiable de la información fiable. Si no va a buscar la investigación original usted mismo, está depositando su confianza en la valoración de otra persona. Por eso, es importante evaluar la probable competencia de esa persona (u organización) y valorar si existe algún conflicto de intereses (o un interés egoísta de alguna de las partes). De no ser así, pregúntese si usted confía en ellas en cuanto a que hayan localizado y evaluado la mejor investigación: ¿está descrita y se hace referencia a ella?

Por ejemplo, supongamos que alguien quiere saber si el beta-caroteno (relacionado con la vitamina A) aumenta o disminuye el

12. ENTONCES, ¿CÓMO SE LOGRA UNA MEJOR ATENCIÓN SANITARIA?

riesgo de cáncer. Una búsqueda en Google con “cáncer betacaroteno” genera 800 000 resultados. Al examinar los primeros diez, hay cuatro estudios de investigación primarios y seis que son revisiones u opiniones. De esos seis, hay tres que tienen anuncios publicitarios de vitaminas o medicinas alternativas en la misma página: una señal preocupante.

Uno de estos dice:

Pregunta: ¿El betacaroteno previene el cáncer? Respuesta: En estudios se ha demostrado que el betacaroteno puede ayudar a reducir el riesgo de cáncer. El betacaroteno puede encontrarse en hortalizas de color amarillo, rojo y verde oscuro. También se encuentra en las frutas. Una creencia común es que tomar un suplemento de betacaroteno tendrá el mismo efecto que comer las frutas y las hortalizas que lo contienen. Sin embargo, este no es el caso. Los estudios encontraron un mayor riesgo de contraer cáncer de pulmón entre los participantes del estudio.

Además de los anuncios, los “estudios” se mencionan pero sin una descripción ni una referencia a una publicación, lo que representa una señal de advertencia. Es imposible saber si el escritor ha buscado o no y evaluado los “estudios” o si simplemente encontró de casualidad unos cuyas conclusiones fueron de su agrado.

Comparemos esto con la entrada de Wikipedia (también en los primeros diez):

“Una revisión de todos los ensayos aleatorizados comparativos de la bibliografía científica realizada por la Colaboración Cochrane y publicada en JAMA en 2007 halló que el betacaroteno aumentaba la mortalidad entre un 1% y un 8% (riesgo relativo: 1,05; intervalo de confianza del 95%: 1,01-1,08)⁽¹⁵⁾. Sin embargo, este metanálisis incluyó dos estudios grandes de fumadores, por lo que no queda claro si los resultados se aplican a la población general.⁽¹⁶⁾”

Esta entrada menciona el tipo de evidencia científica (ensayos aleatorizados) e incluye las referencias (los números entre corchetes). Por eso, es tranquilizador que no haya anuncios publicitarios y que se indiquen pormenores específicos acerca de la evidencia científica.

Pregunta 8: ¿Hay fuentes fiables de información que se puedan recomendar? (Véase también el apartado Recursos adicionales)

No existe una única fuente de información para todas las enfermedades y los tratamientos. Para aplicar los principios

expuestos en este libro, los lectores quizás deban adquirir algunas habilidades ellos mismos. Por ejemplo, además de los capítulos 6-8 de este libro, el libro *Smart Health Choices*⁽⁵⁾ brinda algunos consejos sobre cómo encontrar buena información y a qué se debe prestar atención.

De los sitios web disponibles, pocos se basan principalmente en revisiones sistemáticas. Entre ellos se encuentra la Base de Datos Cochrane de Revisiones Sistemáticas (Cochrane Database of Systematic Reviews, www.cochrane.org/reviews), que contiene resúmenes para no profesionales, y el sitio web del IQWiG (en alemán, pero también traducido al inglés en www.iqwig.de). Además, hay muchos sitios web que, en general, ofrecen buena información, pero no todos se basan en revisiones sistemáticas de la mejor evidencia científica disponible, por ejemplo, NHS Choices y MEDLINE Plus son dos fuentes de información de calidad.

Por supuesto, también hay mucho de lo que dudar. En especial, preste atención a los conflictos de intereses, tal como sucede con aquellos centros que podrían beneficiarse económicamente de las personas que creen en la información o de otros que intenten vender algo. Sin embargo, estos casos pueden ser difíciles de detectar, por ejemplo, según lo mencionado en el capítulo 11, algunos grupos de pacientes reciben financiamiento de compañías farmacéuticas y eso puede contaminar la información suministrada.

Pregunta 9: ¿Cómo debería evitar la gente que se la “etiquete” con una “enfermedad” y que reciba tratamientos innecesarios?

La medicina ha realizado avances asombrosos: vacunas y antibióticos para prevenir y tratar infecciones; prótesis articulares; cirugía de cataratas; y tratamiento de cánceres infantiles, por nombrar solo algunos. Sin embargo, ese éxito incentiva a la medicina a ampliar su alcance a áreas en las que el beneficio es menor. Para una persona con un martillo, el mundo entero se parece a un clavo; y para un médico (o una compañía farmacéutica) con un tratamiento nuevo todo se parece a una enfermedad. Por ejemplo, a medida que se desarrollan mejores tratamientos para la diabetes y la presión arterial alta, la tentación que se les presenta a los médicos es recomendar su uso a los pacientes con resultados apenas anormales. De esta forma, aumenta de manera espectacular el número de personas etiquetadas como diabéticas o hipertensas, y se “medicaliza” a muchas personas que antes habrían sido consideradas normales.

Además de cualquier efecto adverso del tratamiento (a veces innecesario), esta “rotulación” tiene consecuencias tanto psicológicas como sociales, que pueden afectar el sentido de bienestar de una

12. ENTONCES, ¿CÓMO SE LOGRA UNA MEJOR ATENCIÓN SANITARIA?

persona y, además, crear problemas con el empleo o el seguro. Por eso es importante que los pacientes y la población en general reconozcan esta cadena de acontecimientos; que se detengan y analicen el probable balance de daños y beneficios antes de precipitarse a aceptar un tratamiento. Tal como se mencionó en el capítulo 4, el cribado generalmente causa estos problemas de rotulación a través del sobrediagnóstico y del probable sobretratamiento.

La primera defensa es desconfiar de los rótulos y las investigaciones ulteriores propuestas. El comentario aparentemente frívolo de que una persona normal es alguien al que no se ha investigado lo suficiente tiene un trasfondo muy serio. Por esto, siempre es recomendable preguntar si la enfermedad se considera de alto o bajo riesgo. Además, tal como se sugirió antes, también se debe preguntar qué sucedería si no se hiciera nada a corto plazo: ¿cómo se podría vigilar la afección y cuál sería la señal para actuar? Algunos médicos sienten alivio cuando los pacientes no quieren tratamiento o análisis inmediato. Sin embargo, otros médicos caen en la trampa del rotulado (rótulo = enfermedad = tratamiento obligatorio) sin darse cuenta de que el paciente quizás se conformaría con esperar y ver si el problema mejora o empeora por sí solo.

¿QUIÉN TIENE DIABETES?

Entonces, ¿cómo se decide quién tiene diabetes? Cuando estaba en la facultad de medicina, nuestra regla numérica era la siguiente: si la concentración sanguínea de glucosa en ayunas era superior a 140, el paciente tenía diabetes. Pero en 1997, el Comité de Expertos para el Diagnóstico y la Clasificación de la Diabetes Mellitus redefinió el trastorno. Ahora si la concentración sanguínea de glucosa en ayunas es superior a 126, el paciente tiene diabetes. Por eso, todas las personas que tienen glucosa en sangre entre 126 y 140 antes eran normales pero ahora tienen diabetes. Este pequeño cambio convirtió a más de 1,6 millones de personas en pacientes.

¿Eso supone un problema? Quizás sí, quizás no. Debido a que cambiamos las reglas, ahora tratamos a más pacientes por diabetes. Esto puede implicar que se ha disminuido la probabilidad de complicaciones diabéticas para algunos de estos nuevos pacientes. Pero dado que estos pacientes tienen una diabetes más leve (concentraciones de glucosa relativamente bajas de entre 126 y 140), corren un riesgo relativamente bajo de sufrir estas complicaciones para empezar.

Welch HG, Schwartz LM, Woloshin S. *Overdiagnosed: making people sick in the pursuit of health*. Boston: Beacon Press, 2011. págs. 17-18.

¿CUÁL ES EL CAMINO A SEGUIR?

Las cuestiones tratadas anteriormente —acerca de las dudas y los valores individuales, de la comprensión de las estadísticas y cómo estas se aplican a las personas, y de las dudas de extender los tratamientos eficaces a grados cada vez más leves de una enfermedad— todas hablan de una necesidad de una mejor comunicación entre el paciente y el médico, y entre el sector de la salud y los ciudadanos a los que atiende. Por eso concluiremos este capítulo con la Declaración de Salzburgo sobre la toma de decisiones compartida, que establece un programa destinado a diferentes grupos para mejorar la manera de trabajar en equipo ⁽⁶⁻⁷⁾.

Declaración de Salzburgo sobre la toma de decisiones compartida:

Hacemos un llamamiento a los médicos a:

- reconocer que tienen un imperativo ético de compartir las decisiones importantes con los pacientes;
- estimular un flujo de información bidireccional y alentar a los pacientes a hacer preguntas, explicar sus circunstancias y expresar sus preferencias personales;
- proporcionar información exacta acerca de las opciones y las incertidumbres, los beneficios y riesgos del tratamiento, de acuerdo con las mejores prácticas para la comunicación de riesgos;
- adaptar la información a la medida de las necesidades de cada paciente y darles tiempo suficiente para considerar sus opciones;
- reconocer que la mayoría de las decisiones no tienen que tomarse de inmediato, y dar a los pacientes y sus familias los recursos y la ayuda necesarios para tomar decisiones.

Hacemos un llamamiento a los responsables de definir las políticas de salud a:

- hacer todo lo posible para que la información que proporcionan sea clara, actualizada y basada en evidencia científica y que se declaren los conflictos de intereses.

Hacemos un llamamiento a los pacientes a:

- expresar sus preocupaciones, preguntar y hablar sobre lo que es importante para ellos;
- reconocer que tienen derecho a ser partícipes con igualdad de condiciones en su cuidado;
- buscar y utilizar información sanitaria de calidad.

Hacemos un llamamiento a los responsables de definir las políticas de salud a:

- adoptar políticas que fomenten la toma de decisiones compartida, incluida su medición, como un estímulo para la mejora;
- modificar las leyes de consentimiento informado para apoyar la adquisición de habilidades y herramientas para la toma de decisiones compartida.

¿Por qué?

- Gran parte de la atención que los pacientes reciben se basa en la capacidad y la preparación de los médicos encargados de proporcionarla, más que en normas ampliamente aceptadas de buenas prácticas o en las preferencias de los pacientes para recibir tratamiento.
- Los médicos a menudo son lentos en reconocer el grado en que los pacientes desean participar en la comprensión de sus problemas de salud, en conocer las opciones disponibles para ellos y en la toma de decisiones que tenga en cuenta sus preferencias personales.
- Muchos pacientes y sus familias tienen dificultades para tomar parte activa en las decisiones de atención médica. Algunos carecen de la confianza suficiente para cuestionar a los profesionales de la salud. Muchos solo tienen un conocimiento escaso acerca de la salud y sus determinantes y no saben dónde encontrar información clara, fiable y fácil de entender.

13. Investigación por las razones correctas: proyecto para un futuro mejor

Sin lugar a dudas, la investigación médica ha contribuido a una vida más larga y de mejor calidad. Sin embargo, en este libro ilustramos cómo los “motores” actuales de la investigación, comerciales y académicos, no han hecho lo suficiente para reconocer y tratar las prioridades de los pacientes.

Cada año en todo el mundo se destinan cifras astronómicas, más de 100 000 millones de dólares, al financiamiento de la investigación médica⁽¹⁾. No obstante, la mayor parte de estos fondos se invierten en estudios de laboratorio y con animales, en lugar de hacerlo en estudios que podrían aportar evidencia científica con un impacto positivo más inmediato para los pacientes.

Incluso cuando se trata de decidir qué preguntas sobre los efectos de los tratamientos se estudiarán, las prioridades de los pacientes se ignoran ampliamente. Gracias a su poder económico, la industria farmacéutica es una parte muy influyente en las decisiones relativas a qué temas se investigarán. Debido a que la industria puede pagar generosamente (miles de libras/dólares) por cada paciente incorporado en sus ensayos clínicos, los investigadores, y las instituciones en las que trabajan, muchas veces participan en ensayos clínicos que abordan preguntas de interés para la industria en lugar de tratar aquellas que interesan a los pacientes.

Lamentablemente, mucho del dinero que se invierte en investigación médica se desperdicia en etapas sucesivas: al formular preguntas de investigación incorrectas, al realizar estudios que son innecesarios o que están mal diseñados, al no publicar ni hacer accesibles por completo los resultados de la investigación y al producir informes de investigación tendenciosos e inútiles. Este es un asunto que debe importarnos a todos, los investigadores, los patrocinadores de la investigación, los médicos, los contribuyentes y, sobre todo, los pacientes.

Antes de exponer nuestro proyecto para un futuro mejor, describimos brevemente por qué, para que la investigación sea mejor, es de vital importancia:

1. formular las preguntas de investigación correctas;
2. diseñar y llevar a cabo la investigación correctamente;
3. publicar todos los resultados y facilitar el acceso a ellos;
4. producir informes de investigación imparciales y útiles.

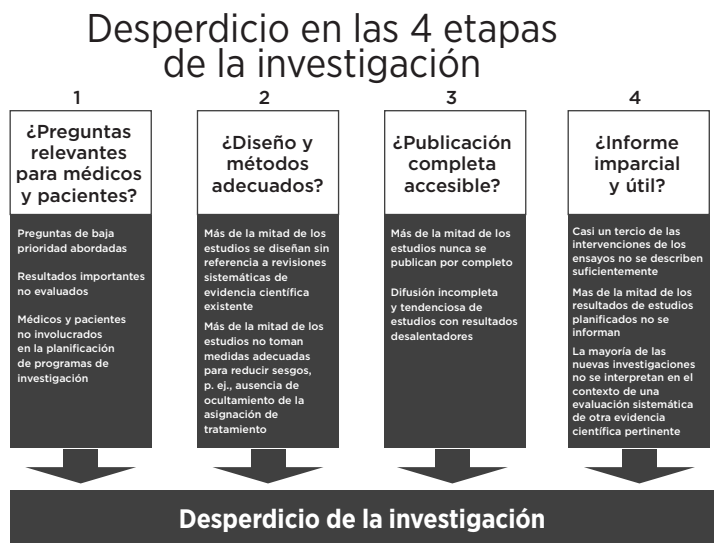


Figura 12: Cómo el dinero que se invierte en la investigación médica se desperdicia en etapas sucesivas.⁽¹⁾

1. Formular las preguntas de investigación correctas

A veces los médicos no saben qué tratamiento probablemente sea el mejor para sus pacientes porque las opciones disponibles no se han estudiado debidamente. Dichos estudios, que pueden tener consecuencias importantes para la atención de los pacientes, quizás sean de escaso o ningún interés para la industria o el mundo académico, de modo que las preguntas importantes continúan sin respuesta. Y el hecho de no responder estas preguntas puede conducir a un daño inmenso. Tomemos un ejemplo: si los corticoesteroides administrados a las personas con daño cerebral causado por lesiones físicas aumentan o disminuyen sus probabilidades de supervivencia. Los corticoesteroides se utilizaron durante décadas antes de que un estudio bien diseñado demostrara que este tratamiento de uso consagrado probablemente había matado a miles de pacientes con lesión cerebral⁽²⁾. En un principio, la industria y algunos investigadores académicos se opusieron a las propuestas de realización de este estudio. ¿Por qué? Porque participaban en ensayos comerciales de medicamentos nuevos y costosos (denominados “fármacos neuroprotectores”) para evaluar sus efectos en términos de ciertos resultados que tenían una importancia cuestionable para los pacientes, y no querían competencia que les quitara participantes.

Otra razón para ocuparse de estas preguntas sin respuesta es la de velar por que no se desperdicien recursos valiosos para la atención sanitaria. Cuando en los años cuarenta se introdujo la administración de una solución de albúmina humana por vía intravenosa para la reanimación de los quemados y otros pacientes en estado crítico, la teoría indicaba que este tratamiento debía reducir sus probabilidades de morir. Increíblemente, hasta los años noventa no se hicieron pruebas imparciales para comprobar esta teoría. En esa época, en una revisión sistemática de los ensayos aleatorizados pertinentes no fue posible encontrar evidencia científica de que la solución de albúmina humana redujera el riesgo de muerte en comparación con las soluciones salinas simples. Lo que la revisión sistemática reveló, de hecho, fue que si algún efecto tenía la albúmina sobre el riesgo de muerte era el de aumentarlo⁽³⁾. Los resultados de la mencionada revisión motivaron a los médicos de Australia y Nueva Zelanda a colaborar en la primera comparación imparcial suficientemente amplia entre la solución de albúmina humana y la solución salina intravenosa, otro líquido usado para la reanimación⁽⁴⁾. Este estudio, que debió hacerse medio siglo antes, no pudo encontrar prueba alguna de que la albúmina fuera mejor que la solución salina. Dado que la albúmina es casi 20 veces más costosa que la solución salina, durante los últimos 50 años o poco más, se desperdiciaron en todo el mundo enormes sumas de dinero en los presupuestos sanitarios.

2. Diseñar y llevar a cabo la investigación correctamente

Ante el estímulo de las encuestas que revelaban la deficiente calidad de muchos informes de ensayos clínicos, se han elaborado y aplicado normas para la escritura y publicación de trabajos científicos. Según estas normas, se debe especificar a cuántos pacientes se invitó a participar en un estudio y cuántos rehusaron la invitación. Los resultados se presentan según los diversos grupos de tratamiento seleccionados desde un principio. Pero todavía queda mucho por mejorar: a) la elección de las preguntas que se plantean en la investigación; b) la forma como se plantean dichas preguntas para asegurar que los resultados de los tratamientos elegidos para evaluar sean aquellos que los pacientes consideran importantes; y c) la información que se pone a disposición de los pacientes (véanse los capítulos 11 y 12).

Para explorar la factibilidad y aceptabilidad de un ensayo propuesto, pueden ser útiles los estudios preliminares con grupos de pacientes. Estos estudios pueden poner de relieve las deficiencias en

el diseño, ayudar a definir los resultados más pertinentes o incluso demostrar que el concepto no sirve como punto de partida⁽⁵⁻⁶⁾.

Esto puede ahorrar mucho tiempo, dinero y frustración. El ensayo clínico en hombres con cáncer de próstata localizado que se describió en el capítulo 11 mostró cómo se mejoró el diseño de la investigación mediante la consideración meticulosa de los términos empleados por los médicos para describir la finalidad del ensayo y las opciones de tratamiento. El análisis de los puntos de vista de los pacientes hizo posible un estudio aceptable, porque se habían identificado las preocupaciones y las necesidades de información de los hombres invitados a participar, y la información proporcionada a los posibles participantes tuvo en cuenta estos hallazgos⁽⁷⁾.

3. Publicar todos los resultados y facilitar el acceso a ellos

La publicación selectiva de los resultados de la investigación puede producir graves sesgos. Algunos estudios “negativos” nunca llegan a publicarse cuando los resultados no coinciden con las expectativas de los investigadores o los patrocinadores. Sin la publicación de un informe que cuente la historia, esos ensayos desaparecen sin dejar rastro⁽⁸⁾. Más aún, los resultados de ensayos publicados pueden informarse de un modo selectivo, es decir, algunos de los resultados se excluyen porque no son tan “positivos” para el tratamiento que está en estudio⁽⁹⁾. Los pacientes han sufrido y han muerto debido a informes tendenciosos de la investigación sobre los efectos de los tratamientos. Esta práctica es contraria a la ética y a la ciencia.

4. Producir informes de investigación imparciales y útiles

Aun cuando los estudios se publican, a menudo omiten elementos importantes que permiten a los lectores evaluar y aplicar los hallazgos. En una revisión de 519 ensayos aleatorizados publicados en revistas científicas prestigiosas durante diciembre de 2000, se encontró que el 82% no describía el proceso de ocultamiento de la asignación y el 52% no brindaba detalles de las medidas tomadas para reducir los sesgos del observador, dos características fundamentales para los buenos estudios, según se indicó en el capítulo 6⁽¹⁰⁾. Esta comunicación deficiente de los detalles se extiende incluso a la descripción de los tratamientos utilizados. Un ensayo en el que se demostró que entregar un folleto específico (en comparación con ningún folleto) ayudaba a los pacientes con síndrome de colon irritable omitió describir el contenido del folleto o la forma de obtenerlo; por lo tanto, ningún otro paciente

o médico podía utilizar el “tratamiento”. Este es tan solo un ejemplo de un análisis de los ensayos publicados en las principales revistas científicas en el que se encontró que aproximadamente un tercio omite dichos detalles cruciales⁽¹¹⁾.

Por último, la mayoría de los ensayos publicados no sitúa los resultados en el contexto de ensayos similares anteriores. Sin este paso clave, como se explicó en el capítulo 8, es imposible saber lo que verdaderamente significan los resultados. Las verificaciones trimestrales de ensayos aleatorizados publicados en cinco revistas médicas importantes en un período de 12 años (1997-2009) ilustran la magnitud del problema. En general, solo 25 de 94 (27%) informes hicieron aunque sea alguna referencia a las revisiones sistemáticas de ensayos similares. Solo 3 de 94 informes realmente contenían revisiones actualizadas que incorporaban los nuevos resultados y demostraban así qué diferencia habían marcado los nuevos resultados en relación con toda la evidencia científica. Lamentablemente, no hay evidencia científica sobre la mejora en las prácticas para la escritura y publicación con el paso del tiempo⁽¹²⁾. Esta limitación puede llevar a que los médicos utilicen distintos tratamientos según qué revista científica lean.

Proyecto para un futuro mejor

La realización de la investigación médica *podría* ser por las razones correctas, y su ejecución y comunicación podrían ser adecuadas en forma y tiempo. Si se toman por separado, ninguna de las propuestas que se exponen a continuación es novedosa. Si se toman en conjunto, y si los pacientes y los médicos colaboran para promoverlos, nuestros ocho puntos de acción constituyen el proyecto para un futuro mejor en la puesta a prueba y el uso de los tratamientos.

1. Ampliar los conocimientos generales de la población para poder juzgar si las afirmaciones sobre los efectos de los tratamientos son fidedignas

Una condición para el cambio es una mayor concienciación pública de cómo el sesgo y la intervención del azar pueden distorsionar gravemente la evidencia científica acerca de los efectos de los tratamientos. Una de las características más importantes de la investigación científica, reconocer y minimizar el sesgo, difícilmente podría considerarse parte del “conocimiento general”. Se necesitan esfuerzos más vigorosos para reducir estas graves deficiencias

de conocimiento y para que tales conceptos sean una parte integral de la educación, desde la edad escolar en adelante.

2. Aumentar la capacidad para realizar, mantener y difundir revisiones sistemáticas de los datos surgidos en las investigaciones acerca de los efectos de los tratamientos

Muchas de las respuestas a las preguntas sobre los efectos de los tratamientos pueden responderse con facilidad revisando sistemáticamente la evidencia científica disponible, manteniendo actualizadas dichas revisiones y difundiendo los resultados de manera eficaz a profesionales y pacientes. Queda mucho por hacer antes de que en las revisiones sistemáticas se puedan consultar fácilmente los mensajes de la evidencia científica existente. La resolución de esta deficiencia debe ser una de las prioridades de los sistemas de salud, de modo que la información fidedigna sobre los efectos de los tratamientos se sintetice y esté fácilmente accesible.

3. Fomentar la honestidad cuando haya incertidumbre acerca de los efectos de los tratamientos

Admitir la incertidumbre suele ser difícil para los profesionales de la salud, y los pacientes no siempre lo aceptan de buen grado. Por consiguiente, a veces se les da a los pacientes una falsa sensación de seguridad y no se les informa acerca de las incertidumbres en la evidencia científica. Si los médicos y los pacientes desean colaborar para una evaluación más eficaz de los efectos de los tratamientos, unos y otros deben estar más dispuestos a reconocer que los tratamientos evaluados inadecuadamente pueden hacer mucho daño y a familiarizarse más con los métodos necesarios para obtener evidencia científica fiable. Es necesario encontrar los mejores medios para ello.

4. Reconocer y dar prioridad a la investigación que busca responder las preguntas que son importantes para pacientes y médicos

En los programas de quienes financian la investigación y de las instituciones académicas predomina la investigación básica, que tiene escasas probabilidades de beneficiar a los pacientes en un futuro cercano, y aquella dirigida a engrosar al máximo las ganancias para la industria. La investigación aplicada que busca resolver preguntas que no ofrecen un posible lucro, pero que sí les interesan a los pacientes, tiene que luchar para obtener los recursos, aun cuando se financie con fondos públicos. Debemos

insistir para que se preste más atención a las preguntas de los pacientes y los médicos acerca de los efectos de los tratamientos, y para que los financiadores las tengan en cuenta al establecer las prioridades de la investigación tendente a despejar incertidumbres.

5. Afrontar la doble moral que se aplica al consentimiento otorgado para recibir tratamiento

Los médicos que están preparados para admitir las incertidumbres acerca de los efectos de los tratamientos y tratar de resolverlas en comparaciones formales entre tratamientos están sujetos a reglas más estrictas en su interacción con los pacientes que sus colegas que no están preparados. Esta perversa “doble moral” es ilógica e indefendible. Cuando existan incertidumbres acerca de los efectos del tratamiento, la participación en ensayos aleatorizados u otros métodos de evaluación imparcial debería ser la norma. Debemos trabajar para que la participación en investigaciones sobre los efectos de los tratamientos no se presente como una aventura necesariamente peligrosa, a la vez que se da a entender que la práctica “convencional” siempre es eficaz e inocua.

6. Poner freno a las ineficiencias dentro de la comunidad de la investigación

A muchas personas les sorprende enterarse de que los investigadores no están obligados a evaluar sistemáticamente los conocimientos ya existentes cuando solicitan el financiamiento y la aprobación ética para nuevas investigaciones. Las consecuencias son inevitables: se siguen realizando investigaciones mal diseñadas y claramente innecesarias, en una escala que es inadmisibles por motivos éticos y científicos. Se les debe exigir a las entidades que financian la investigación y a los comités de ética de la investigación que se cercioren de que los investigadores no emprendan investigaciones nuevas de cualquier clase sin consultar las revisiones sistemáticas de otra evidencia científica pertinente. Los informes de las investigaciones nuevas deben comenzar haciendo referencia a las revisiones sistemáticas que demuestran por qué es necesaria una investigación adicional y deben terminar mostrando qué diferencia han marcado los nuevos resultados en relación con toda la evidencia científica.

7. Proscribir las prácticas de publicación tendenciosa

Se deben tomar medidas para ayudar a erradicar las prácticas de publicación tendenciosa tanto en el inicio como al término

de los ensayos. Al comenzar un ensayo, es necesario registrarlo, y el público debería tener la posibilidad de examinar los protocolos. Al finalizar, los resultados de todos los ensayos se deben publicar y los datos sin procesar deben estar accesibles para su análisis minucioso adicional.

8. Demandar la transparencia de la información sobre los intereses comerciales y otros conflictos de intereses

Actualmente existen pruebas considerables de que los intereses financieros creados y de otra índole a veces tienen prioridad sobre los intereses de los pacientes en el diseño, la ejecución, el análisis, la interpretación y el uso de la investigación. Esto pone en peligro la confianza mutua que se necesita para permitir que la investigación atienda con mayor eficacia los intereses de los pacientes. Se debe exigir a todos los involucrados, desde las empresas comerciales hasta los grupos de presión de pacientes, que sean transparentes en cuanto a los intereses creados que no sean el bienestar de los pacientes.

Ahora es el momento para la acción

Hace mucho que se necesita una revolución en la manera de probar los tratamientos. Si los profesionales y los pacientes actúan juntos, los pasos que acabamos de exponer pueden llevarse a efecto. Ustedes, los lectores, deben exigir que haya un cambio, y que ese cambio se inicie ahora mismo.

UN PLAN DE ACCIÓN: QUÉ PUEDE HACER USTED

Reconozca las preguntas acerca de los efectos de los tratamientos que son importantes para usted.

Aprenda a reconocer la incertidumbre; hágase oír; formule preguntas; busque respuestas veraces.

No tenga miedo de preguntarle a su médico qué tratamientos están disponibles; qué puede suceder si elige un tratamiento en particular Y qué podría suceder si no lo hace.

Al reflexionar sobre los posibles tratamientos, puede ser útil la información relativa a las ayudas para la toma de decisiones que se ofrece en www.ohri.ca/DecisionAid. También puede consultar: Recursos adicionales (¿Desea saber más acerca de la toma de decisiones compartida?).

(continúa en la página siguiente)

(continuación del cuadro “UN PLAN DE ACCIÓN: QUÉ PUEDE HACER USTED”)

Utilice sitios web fiables como NHS Choices (www.nhs.uk). Puede consultar el capítulo 12 y la sección de *Recursos adicionales* de este libro.

Mantenga un sano escepticismo acerca de las afirmaciones infundadas y la información en los medios de comunicación sobre los “adelantos revolucionarios” en materia de tratamientos; acerca de la manera en que se informan los “números” en los medios, especialmente los números grandes en los titulares.

Desconfíe de los tratamientos que le ofrezcan a usted o su familia sobre la base de creencias y dogmas, pero no sustentados por evidencia científica fiable.

Sea cauto con las “etiquetas” de enfermedad innecesarias y la investigación en exceso (véanse los capítulos 2 y 4), averigüe si la enfermedad en cuestión se considera de alto o de bajo riesgo para usted. Pregunte qué pasaría si no se hiciera nada a corto plazo.

Acepte participar en un ensayo clínico únicamente con las siguientes condiciones: 1) que el protocolo del ensayo se haya registrado y esté a disposición del público; 2) que en el protocolo se mencionen las revisiones sistemáticas de la evidencia científica existente, y que estas demuestren que el ensayo está justificado; y 3) que usted reciba un compromiso por escrito de que los resultados del ensayo se publicarán completos y que se los enviará a todos los participantes que indiquen que desean recibirlos.

Apoye y colabore con profesionales de la salud, investigadores, financiadores de la investigación y quienes estén tratando de promover investigaciones que aborden las preguntas sobre los efectos de los tratamientos que le importan a usted y que no se han respondido adecuadamente.

Promueva una mayor educación acerca de los efectos de los sesgos y la intervención del azar; y ejerza presión ante su representante político electo u otras autoridades pertinentes para que trabajen más a favor de la inclusión de este tema en los programas de estudios, comenzando en la enseñanza primaria.

Referencias

Prologo por Ben Goldacre

1. Lexchin J, Bero LA, Djulbegovic B, *et al.* Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: systematic review. *BMJ* 2003; 326:1167-70.
2. Schwitzer G, Ganapati M, Henry D, *et al.* What are the roles and responsibilities of the media in disseminating health information? *PLoS Med* 2(7):e215.
3. Wilson PM, Booth AM, Eastwood A, *et al.* Deconstructing media coverage of trastuzumab (Herceptin): an analysis of national newspaper coverage. *Journal of the Royal Society of Medicine* 2008;101:125-32.
4. Shang A, Huwiler-Müntener K, Nartey L, *et al.* Are the clinical effects of homoeopathy placebo effects? Comparative study of placebo-controlled trials of homoeopathy and allopathy. *Lancet* 2005;366:726-32.
5. Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud LL, *et al.* Antioxidant supplements for prevention of mortality in healthy participants and patients with various diseases. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 2. Art. No.: CD007176.

Introducción

1. Nolte E, McKee CM. *Does health care save lives? Avoidable mortality revisited*. Londres: Nufeld Trust, 2004.
2. Nolte E, McKee CM. Measuring the health of nations: updating an earlier analysis. *Health Affairs* 2008;27 (1): 58-77.
3. Gigerenzer G. *Reckoning with risk*. London: Penguin Books, 2003. Cita de la carta de Franklin B. a Jean Baptiste Le Roy, 13 de noviembre de 1789. Writings, vol. X.
4. Goldacre B. *Bad Science*. Londres: Fourth Estate, 2008, px.
5. Matthews A, Dowswell T, Haas DM, *et al.* Interventions for nausea and vomiting in early pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 9. Art. No.: CD007575.
6. Irwig L, Irwig J, Trevena L, *et al.* Smart health choices: making sense of health advice. London: Hammersmith Press, 2008. El pdf se puede consultar en forma gratuita en: www.health.usyd.edu.au/shdg/resources/smart_health_choices.php y en www.jameslindlibrary.org.
7. Woloshin S, Schwartz LM, Welch HG. *Know your chances: understanding health statistics*. Berkeley: University of California Press, 2008. El pdf se puede consultar en forma gratuita en www.jameslindlibrary.org.

Capítulo 1. Es nuevo, ¿pero es mejor?

1. Vandenbroucke JP. Thalidomide: an unanticipated adverse event. 2003. Se puede consultar en: www.jameslindlibrary.org.

2. Stephens T, Brynner R. Dark medicine: *the impact of thalidomide and its revival as a vital medicine*. Cambridge, Mass: Perseus Publishing, 2001.
3. Thomson D, Capstick T. How a risk management programme can ensure safety in thalidomide use. *Pharmaceutical Journal* 2004 Feb 14:194-5.
4. Krumholz HM, Ross JR, Presler AH, *et al*. What have we learnt from Vioxx? *BMJ* 2007;334:120-3.
5. Las declaraciones de Merck del 7 de diciembre de 2009 sobre los procesos judiciales a Vioxx en Ontario, Canadá, y del 4 de marzo de 2010 sobre el juicio a Vioxx en Australia, se pueden obtener en www.merck.com.
6. Cohen D. Rosiglitazone what went wrong? *BMJ* 2010;341:c4848.
7. Lehman R, Yudkin JS, Krumholz HM. Licensing drugs for diabetes: surrogate end points are not enough, robust evidence of benefits and harms is needed. *BMJ* 2010;341:c4805.
8. Blackstone EH. Could it happen again? Te Björk-Shiley convexo-concave heart valve story. *Circulation* 2005;111:2717-19.
9. Wilson PM, Booth AM, Eastwood A, *et al*. Deconstructing media coverage of trastuzumab (Herceptin): an analysis of national newspaper coverage. *Journal of the Royal Society of Medicine* 2008;101:125-32.
10. Timmins N. Drugs watchdog gets harsh treatment. *Financial Times*, 8 de octubre de 2005, pág. 6.
11. Hawkes N. Wonder drug is "cure" for cancer, say doctors. *Te Times*, 20 October 2005.
12. Press MF, Sauter G, Bernstein L, *et al*. Diagnostic evaluation of HER-2 as a molecular target: an assessment of accuracy and reproducibility of laboratory testing in large, prospective, randomized clinical trials. *Clinical Cancer Research* 2005;11(18):6598-607.
13. NICE draft guidance on trastuzumab (Herceptin) for early breast cancer (comunicado de prensa), 9 de junio de 2006. www.nice.org.uk/page.aspx?o=328789.
14. Cumming J, Mays N, Daubé J. How New Zealand has contained expenditure on drugs. *BMJ* 2010;340:1224-6.
15. NHS NICE Technology Appraisal TA34. *Guidance on the use of trastuzumab for the treatment of advanced breast cancer*. Fecha de publicación: marzo de 2002; fecha de revisión: abril de 2005. www.nice.org.uk/TA34.

Capítulo 2. Efectos esperados que no se materializan

1. Gilbert R, Salanti G, Harden M, *et al*. Infant sleeping position and the sudden infant death syndrome: systematic review of observational studies and historical review of clinicians' recommendations from 1940-2000. *International Journal of Epidemiology* 2005;34:74-87.
2. Furberg CD. Effect of antiarrhythmic drugs on mortality after myocardial infarction. *American Journal of Cardiology* 1983;52:32C-36C.
3. Chalmers I. In the dark. Drug companies should be forced to publish all the results of clinical trials. How else can we know the truth about their products? *New Scientist*, 6 de marzo de 2004, pág. 19. Citing Moore T, *Deadly Medicine*. Nueva York: Simon and Schuster, 1995.

REFERENCIAS

4. Cowley AJ, Skene A, Stainer K, et al. The effect of lorcaïnide on arrhythmias and survival in patients with acute myocardial infarction: an example of publication bias. *International Journal of Cardiology* 1993;40:161-6.
5. Chalmers I. Evaluating the effects of care during pregnancy and childbirth. En: Chalmers I, Enkin M, Keirse MJNC, eds. *Effective care in pregnancy and childbirth*. Oxford: Oxford University Press, 1989:3-38.
6. Ulfelder H. The stilbestrol disorders in historical perspective. *Cancer* 1980;45:3008-11.
7. Office of Technology Assessment. *Identifying health technologies that work: searching for evidence*. Washington, DC: US Government Printing Office, 1994.
8. Hemminki E, McPherson K. Impact of postmenopausal hormone therapy on cardiovascular events and cancer: pooled data from clinical trials. *BMJ* 1997;315:149-53.
9. Anónimo. HRT: update on the risk of breast cancer and long-term safety. *Current Problems in Pharmacovigilance* 2003;29:1-3. Citing results of Women's Health Initiative randomized controlled trial (*JAMA* 2003;289:3243-53) and Million Women Study (*Lancet* 2003;362:419-27).
10. Roberts H. Hormone replacement therapy comes full circle. *BMJ* 2007;335:219-20.
11. Williams HC. Evening primrose oil for atopic dermatitis: time to say goodnight (editorial). *BMJ* 2003;327:1358-9.
12. Hoare C, Li Wan Po A, Williams H. Systematic review of treatment for atopic eczema. *Health Technology Assessment* 2000;4(37):1-191.
13. Takwale A, Tan E, Agarwal S, et al. Efficacy and tolerability of borage oil in adults and children with atopic eczema: randomised, double blind, placebo controlled, parallel group trial. *BMJ* 2003;327:1385-7.

Capítulo 3. Más no necesariamente significa mejor

1. Crile G. A plea against blind fear of cancer. *Life*, 31 de octubre de 1955, págs.128-32.
2. Baum M, Houghton J. Contribution of randomised controlled trials to understanding and management of early breast cancer. *BMJ* 1999;319:568-71.
3. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, et al. Twenty-year follow up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *New England Journal of Medicine* 2002;347:1227-32.
4. Baum M. *Breast beating: a personal odyssey in the quest for an understanding of breast cancer, the meaning of life and other easy questions*. Londres: Anshan, 2010.
5. Japanese Breast Cancer Society. Results of questionnaires concerning breast cancer surgery in Japan 1980-2003. *Breast Cancer* 2005;12(1).
6. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of adjuvant tamoxifen and of cytotoxic therapy on mortality in early breast cancer. An overview of 61 randomized trials among 28,896 women. *New England Journal of Medicine* 1988;319:1681-92.
7. Sitio web de Clinical Trial Service Unit: www.ctsu.ox.ac.uk.
8. Sitio web de la Cochrane Collaboration: www.cochrane.org.

9. Kolata G, Eichenwald K. Health business thrives on unproven treatment, leaving science behind. Informe especial del *New York Times*, 2 de octubre de 1999.
10. Farquhar C, Marjoribanks J, Basser R, *et al.* High dose chemotherapy and autologous bone marrow or stem cell transplantation versus conventional chemotherapy for women with early poor prognosis breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Número 3. Art. n.º: CD003139.
11. Farquhar C, Marjoribanks J, Basser R, *et al.* High dose chemotherapy and autologous bone marrow or stem cell transplantation versus conventional chemotherapy for women with metastatic breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Número 3. Art. n.º: CD003142.
12. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, *et al.* Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER-2-positive breast cancer. *New England Journal of Medicine* 2005;353:1659-72.
13. Romond EH, Perez EA, Bryant J, *et al.* Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER-2-positive breast cancer. *New England Journal of Medicine* 2005;353:1673-84.
14. Carlson GW, Woods WC. Management of axillary lymph node metastasis in breast cancer: making progress. *JAMA* 2011;305:606-7.

Capítulo 4. Antes no necesariamente significa mejor

1. Raffle A, Gray M. *Screening: evidence and practice*. Oxford: Oxford University Press, reimpresión revisada, 2009.
2. Sense About Science. *Making sense of screening*. Londres: Sense About Science, 2009. Se puede consultar en www.senseaboutscience.org.uk.
3. Goodman MT, Gurney JG, Smith MA, *et al.* Sympathetic nervous system tumors. En: Ries LAG, Smith MA, Gurney JG, *et al.* (ed.). *Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975-1995*. National Cancer Institute, SEER Program. NIH Pub. N.º 99-4649. Bethesda, MD, 1999. La Monografía Pediátrica del SEER se puede consultar en <http://seer.cancer.gov/publications/childhood>.
4. Mullassery D, Dominici C, Jesudason EC, *et al.* Neuroblastoma: contemporary management. *Archives of Disease in Childhood – Education and Practice* 2009;94:177-85.
5. Morris JK. Screening for neuroblastoma in children. *Journal of Medical Screening* 2002;9:56.
6. Raffle A, Gray M. *op. cit.*, págs. 89-92.
7. Welch HG. *Should I be tested for cancer? Maybe not and here's why*. Berkeley y Los Ángeles: University of California Press, 2004; pág. 77.
8. Cosford PA, Leng GC, Thomas J. Screening for abdominal aortic aneurysm. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2007, Número 2, Art. n.º: CD002945.
9. Welch HG. Screening mammography – a long run for a short slide? *New England Journal of Medicine* 2010; 363:1276-8.
10. Heath I. It is not wrong to say no. Why are women told only the benefits of breast screening and none of the possible harms? *BMJ* 2009; 338:1534.
11. Gøtzsche PC, Nielsen M. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Número 1. Art. n.º: CD001877.

REFERENCIAS

12. Kösters JP, Göttsche PC. Regular self-examination or clinical examination for early detection of breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Número 2. Art. n.º: CD003373. (Sin cambio, actualización, Número 3, julio de 2008).
13. McPherson K. Should we screen for breast cancer? *BMJ* 2010;340:c3106.
14. Cancer Research UK. Prostate cancer – UK incidence statistics. Actualizado el 23 de diciembre de 2010. <http://info.cancerresearchuk.org/cancerstats/types/prostate/incidence>.
15. Chapman S, Barratt A, Stockler M. Let sleeping dogs lie? *What men should know before getting tested for prostate cancer*. Sydney: Sydney University Press, 2010. El pdf se puede consultar en: <http://ses.library.usyd.edu.au/bitstream/2123/6835/3/Let-sleeping-dogs-lie.pdf>.
16. Holmström B, Johansson M, Bergh A, *et al.* Prostate specific antigen for early detection of prostate cancer: longitudinal study. *BMJ* 2009;339:b3537.
17. Djulbegovic M, Beyth RJ, Neuberger MM, *et al.* Screening for prostate cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2010;341:c4543.
18. Stark JR, Mucci L, Rothman KJ, *et al.* Prostate cancer screening: the controversy continues. *BMJ* 2009;339:b3601.
19. National Cancer Institute. Lung cancer trial results show mortality benefit with low-dose CT. Comunicado de prensa, 11 de abril de 2010. www.cancer.gov/newscenter/pressreleases/NLSTresultsRelease.
20. Moynihan R. Beware the fortune tellers peddling genetic tests. *BMJ* 2010;341:c7233.
21. Thornton H. The screening debates: time for a broader approach? *European Journal of Cancer* 2003;39:1807-9.
22. Adaptado de Wilson JMG, Jungner G. *Principles and practice of screening for disease*. Cuadernos de Salud Pública n.º 34. Ginebra: Organización Mundial de la Salud, 1968.
23. COMARE 12th Report: The impact of personally initiated X-ray computed tomography scanning for the health assessment of asymptomatic individuals. Comunicado de prensa, 19 de diciembre de 2007. www.comare.org.uk/12thReportPressRelease.htm.
24. Department of Health. Better protection for patients having 'MOT' scans: http://webarchive.nationalarchives.gov.uk/+/www.dh.gov.uk/en/Media-Centre/Pressreleasesarchive/DH_115243.
25. Food and Drug Administration. Radiation-emitting products: Computed tomography and full-body CT scans – what you need to know. www.fda.gov/radiation-emittingProducts.

Capítulo 5. Cómo enfrentar la incertidumbre acerca de los efectos de los tratamientos

1. Cabello JB, Burls A, Emparanza JI, *et al.* Oxygen therapy for acute myocardial infarction. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Número 6. Art. n.º: CD007160.
2. Glasziou P, Chalmers I, Rawlins M, *et al.* When are randomised trials unnecessary? Picking signal from noise. *BMJ* 2007;334:349-51.

3. Goh CL. Flashlamp-pumped pulsed dye laser (585nm) for the treatment of portwine stains: a study of treatment outcome in 94 Asian patients in Singapore. *Singapore Medical Journal* 2000;41:24-28.
4. Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ, *et al.* Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *New England Journal of Medicine* 2001;344:1031-7.
5. Goldman J for the British Committee for Standards in Haematology. *Recommendations for the management of BCR-ABL-positive chronic myeloid leukaemia*. Londres: BSH, 2007.
6. Purohit N, Ray S, Wilson T, *et al.* The parent's kiss: an effective way to remove paediatric nasal foreign bodies. *Annals of the Royal College of Surgeons of England* 2008;90:420-2.
7. Sanghavi DM. How should we tell the stories of our medical miracles? *Lancet* 2010;375:2068-9.
8. Léauté-Labrèze C, Dumas la Roque E, Hubische T, *et al.* Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *New England Journal of Medicine* 2008;358:2649-51.
9. Huikeshoven M, Koster PHL, de Borgie CAJM, *et al.* Re-darkening of port-wine stains 10 years after pulsed-dye-laser treatment. *New England Journal of Medicine* 2007;356:1235-40.
10. Waner M. Recent developments in lasers and the treatment of birthmarks. *Archives of Disease in Childhood* 2003;88:372-4.
11. Anti-Thrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Sitio web de la Clinical Trial Service Unit: www.ctsu.ox.ac.uk/projects/att.
12. Lin CWC, Moseley AM, Refshauge KM. Rehabilitation for ankle fractures in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Número 3. Art. n.º: CD005595.
13. Lindley RI. Comunicación personal, 2005.
14. Sandercock PAG, Counsell C, Kamal AK. Anticoagulants for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Número 4. Art. n.º: CD000024.
15. Schmidt B, Roberts RS, Davis P, *et al.*; for the Caffeine for Apnea of Prematurity Trial Group. Long-term effects of caffeine therapy for apnea of prematurity. *New England Journal of Medicine* 2007;357:1893-902.
16. Caffeine citrate (comentario) en *Neonatal Formulary* 5. Se puede consultar en: www.blackwellpublishing.com/medicine/bmj/nnf5/pdfs/comment/caffeine1.pdf.
17. Kenyon S, Pike K, Jones DR, *et al.* Childhood outcomes after prescription of antibiotics to pregnant women with spontaneous preterm labour: 7-year follow-up of the ORACLE II trial. *Lancet* 2008;372:1319-27.
18. Kenyon S, Pike K, Jones DR, *et al.* Childhood outcomes after prescription of antibiotics to pregnant women with spontaneous preterm labour: 7-year follow-up of the ORACLE II trial. *Lancet* 2008;372:1319-27.
19. Erythromycin (comentario) en: *Neonatal Formulary* 5. Se puede consultar en: www.blackwellpublishing.com/medicine/bmj/nnf5/pdfs/commentary/erythromycin.pdf.

REFERENCIAS

20. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2011;305:569-75.
21. General Medical Council. *Good Medical Practice*. Londres: GMC, 2006, pág. 13.
22. Ashcroft R. Giving medicine a fair trial. *BMJ* 2000; 320:1686.
23. Pritchard-Jones K, Dixon-Woods M, Naafs-Wilstra M, et al. Improving recruitment to clinical trials for cancer in childhood. *Lancet Oncology* 2008;9:392-9.
24. Equator Network, centro de recursos para la presentación correcta de informes sobre estudios de investigación sanitaria www.equator-network.org.
25. Smithells RW. Iatrogenic hazards and their effects. *Postgraduate Medical Journal* 1975;15:39-52.

Capítulo 6. Pruebas imparciales de los tratamientos

1. Hopkins WA. Patulin in the common cold. IV. Biological properties: extended trial in the common cold. *Lancet* 1943;ii:631-5.
2. Sanders TAB, Woolfe R, Rantzen E. Controlled evaluation of slimming diets: use of television for recruitment. *Lancet* 1990;336:918-20.
3. Glasziou P, Chalmers I, Rawlins M, et al. When are randomised trials unnecessary? Picking signal from noise. *BMJ* 2007;334: 349-51.
4. Pocock SJ. Randomised clinical trials. *BMJ* 1977;1:1661.
5. Balfour TG. Citado en West C (1854). *Lectures on the Diseases of Infancy and Childhood*. Londres: Longman, Brown, Green and Longmans, pág. 600.
6. King G, Gakidou E, Imai K, et al. Public policy for the poor? A randomised assessment of the Mexican universal health insurance programme. *Lancet* 2009;373:1447-54.
7. Peto J, Eden OB, Lilleyman J, et al. Improvement in treatments for children with acute lymphoblastic leukaemia: The Medical Research Council UKALL Trials, 1972-84. *Lancet* 1986;i:408-11.
8. Noseworthy JH, Ebers GC, Vandervoort MK, et al. The impact of blinding on the results of a randomized, placebo-controlled multiple sclerosis clinical trial. *Neurology* 1994;44:16-20.
9. Moseley JB, O'Malley K, Petersen NJ, et al. A controlled trial of arthroscopic surgery for osteoarthritis of the knee. *New England Journal of Medicine* 2002;347:81-8.
10. Venning GR. Validity of anecdotal reports of suspected adverse drug reactions: the problem of false alarms. *BMJ* 1982;284:249-54.
11. McLernon DJ, Bond CM, Hannaford PC, et al on behalf of the Yellow Card Collaborative. Adverse drug reaction reporting in the UK: a retrospective observational comparison of Yellow Card reports submitted by patients and healthcare professionals. *Drug Safety* 2010;33:775-88.
12. Kocher T. Ueber Kropfexstirpation und ihre Folgen. *Archiv für Klinische Chirurgie* 1883;29:254-337.
13. Silverman WA, Andersen DH, Blanc WA, et al. A difference in mortality rate and incidence of kernicterus among premature infants allotted to two prophylactic regimens. *Pediatrics* 1956;18:614-25.

14. Zhang J, Ding E, Song Y. Adverse effects of cyclooxygenase 2 inhibitors on renal and arrhythmia events: meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2006;296:1619-21.
15. Vandenbroucke JP, Psaty BM. Benefits and risks of drug treatments: how to combine the best evidence on benefits with the best data about adverse effects. *JAMA* 2008;300:2417-9.
16. Whittington CJ, Kendall T, Fonagy P, *et al.* Selective serotonin reuptake inhibitors in childhood depression: systematic review of published versus unpublished data. *Lancet* 2004;363:1341-5.

Capítulo 7. Debe tenerse en cuenta la intervención del azar

1. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009;373:1849-60.
2. CRASH trial collaborators. Final results of MRC CRASH, a randomised placebo-controlled trial of intravenous corticosteroid in adults with head injury – outcomes at 6 months. *Lancet* 2005;365:1957-9.
3. CRASH-2 trial collaborators. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2010;376:23-32.
4. Askie LM, Brocklehurst P, Darlow BA, *et al* and the NeOProM Collaborative Group. NeOProM: Neonatal Oxygenation Prospective Meta-analysis Collaboration study protocol. *BMC Pediatrics* 2011; 11:6.

Capítulo 8. Evaluación de toda la evidencia científica pertinente y fiable

1. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet* 1988;332:349-60.
2. Reynolds LA, Tansey EM, eds. *Prenatal corticosteroids for reducing morbidity and mortality after preterm birth*. Londres: Wellcome Trust Centre for the History of Medicine, 2005.
3. Dickersin K, Chalmers I. Recognising, investigating and dealing with incomplete and biased reporting of clinical research: from Francis Bacon to the World Health Organisation. James Lind Library 2010 (www.jameslindlibrary.org).
4. Cowley AJ, Skene A, Stainer K, *et al.* The effect of lorainide on arrhythmias and survival in patients with acute myocardial infarction: an example of publication bias. *International Journal of Cardiology* 1993;40:161-6.
5. Moore T. *Deadly Medicine*. Nueva York: Simon and Schuster, 1995
6. Stjernswärd J. Decreased survival related to irradiation postoperatively in early operable breast cancer. *Lancet* 1974;ii:1285-6.
7. Stjernswärd J. Meta-analysis as a manifestation of 'bondförfu' ('peasant sense'). JLL Bulletin: Commentaries on the history of treatment evaluation 2009 (www.jameslindlibrary.org).
8. Fugh-Berman AJ. The haunting of medical journals: how ghostwriting sold "HRT". *PLoS Medicine* 2010;7(9):e1000335.

REFERENCIAS

9. Whittington CJ, Kendall T, Fonagy P, *et al.* Selective serotonin-reuptake inhibitors in childhood depression: systematic review of published versus unpublished data. *Lancet* 2004;363:1341-5.
10. Spielmans GI, Biehn TL, Sawrey DL. A case study of salami slicing: pooled analysis of duloxetine for depression. *Psychotherapy and Psychosomatics* 2010;79:97-106.
11. Antman EM, Lau J, Kupelnick B, *et al.* A comparison of results of meta-analysis of randomized control trials and recommendations of clinical experts. *JAMA* 1992;268:240-8.
12. Natanson C, Kern SJ, Lurie P, *et al.* Cell-free hemoglobin-based blood substitutes and risk of myocardial infarction and death: a meta-analysis. *JAMA* 2008;299(19):2304-12.
13. Chalmers I. TGN1412 and *The Lancet's* solicitation of reports of phase 1 trials. *Lancet* 2006;368:2206-7.
14. Jack A. Call to release human drug trial data. *Financial Times*, 8 de agosto de 2006.
15. Kenter MJH, Cohen AF. Establishing risk of human experimentation with drugs: lessons from TGN1412. *Lancet* 2006;368:1387-91.
16. McLellan F. 1966 and all that – when is a literature search done? *Lancet* 2001;358:646.
17. Horn J, Limburg M. Calcium antagonists for acute ischemic stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000, Número 1. Art. n.º: CD001928.
18. Horn J, de Haan RJ, Vermeulen M, *et al.* Nimodipine in animal model experiments of focal cerebral ischemia: a systematic review. *Stroke* 2001;32:2433-8.
19. O'Collins VE, Macleod MR, Donnan GA, *et al.* 1,026 experimental treatments in acute stroke. *Annals of Neurology* 2006;59:467-77.
20. CRASH trial collaborators. Final results of MRC CRASH, a randomised placebo-controlled trial of intravenous corticosteroid in adults with head injury – outcomes at 6 months. *Lancet* 2005;365:1957-9.

Capítulo 9. Reglamentación la evaluación de los tratamientos: ¿ayuda u obstáculo?

1. “Emanuel EJ, Meniko” J. Reforming the regulations governing research with human subjects. *New England Journal of Medicine* 2011;10.1056/NEJMsbl1106942.NEJM.org.
2. Chalmers I, Lindley R. Double standards on informed consent to treatment. En: Doyal L, Tobias JS, eds. *Informed consent in medical research*. Londres: BMJ Books 2001, págs. 266-75.
3. Fallowfield L, Jenkins V, Farewell V, *et al.* Efficacy of a Cancer Research UK communicating skills training model for oncologists: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;359:650-6.
4. Chalmers I. Regulation of therapeutic research is compromising the interests of patients. *International Journal of Pharmaceutical Medicine* 2007;21:395-404.
5. Roberts I, Prieto-Marino D, Shakur H, *et al.* Effect of consent rituals on mortality in emergency care research. *Lancet* 2011;377:1071-2.

Capítulo 10. Investigación: buena, mala e innecesaria

1. Equator Network, centro de recursos para la presentación correcta de informes sobre estudios de investigación sanitaria: www.equator-network.org.
2. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet* 1998;351:1379-87.
3. Cina CS, Clase CM, Haynes RB. Carotid endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 1999, Número 3. Art. n.º: CD001081.
4. The Magpie Trial Collaborative Group. Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;359:1877-90.
5. Duley L, Gülmözoglu AM, Henderson-Smart DJ. Magnesium sulphate and other anticonvulsants for women with pre-eclampsia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Número 2. Art. n.º: CD000025.
6. Global Report. UNAIDS report on the Global AIDS epidemic 2010: www.unaids.org/globalreport/Global_report.htm.
7. Grimwade K, Swingle G. Cotrimoxazole prophylaxis for opportunistic infections in adults with HIV. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Número 3. Art. n.º: CD003108.
8. Chintu C, Bhat GJ, Walker AS, *et al.* Co-trimoxazole as prophylaxis against opportunistic infections in HIV-infected Zambian children (CHAP): a double blind randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:1865-71.
9. MRC News Release. Antibiotic drug almost halves AIDS-related death in children. Londres: MRC, 19 de noviembre de 2004.
10. Organización Mundial de la Salud y UNICEF. *Co-trimoxazole prophylaxis for HIV-exposed and HIV-infected infants and children: practical approaches to implementation and scale up*. OMS y UNICEF, 2009.
11. Soares K, McGrath J, Adams C. Evidence and tardive dyskinesia. *Lancet* 1996;347:1696-7.
12. Thornley B, Adams C. Content and quality of 2000 controlled trials in schizophrenia over 50 years. *BMJ* 1998;317:1181-4.
13. Howell CJ, Chalmers I. A review of prospectively controlled comparisons of epidural with non-epidural forms of pain relief during labour. *International Journal of Obstetric Anesthesia* 1992;1:93-110.
14. Horn J, Limburg M. Calcium antagonists for acute ischemic stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000, Número 1. Art. n.º: CD001928.
15. Horn J, de Haan RJ, Vermeulen RD, Luiten PGM, *et al.* Nimodipine in animal model experiments of focal cerebral ischemia: a systematic review. *Stroke* 2001;32:2433-8.
16. Fergusson D, Glass KC, Hutton B, *et al.* Randomized controlled trials of aprotinin in cardiac surgery: using clinical equipoise to stop the bleeding. *Clinical Trials* 2005;2:218-32.
17. Tallon D, Chard J, Dieppe P. Relation between agendas of the research community and the research consumer. *Lancet* 2000;355:2037-40.

REFERENCIAS

18. Cream J, Cayton H. New drugs for Alzheimer's disease – a consumer perspective. *CPD Bulletin Old Age Psychiatry* 2001;2:80-2.
19. Cohen CI, D'Onofrio A, Larkin L, *et al.* A comparison of consumer and provider preferences for research on homeless veterans. *Community Mental Health Journal* 1999;35:273-9.
20. Griffiths KM, Jorm AF, Christensen H, *et al.* Research priorities in mental health, Part 2: an evaluation of the current research effort against stakeholders' priorities. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 2002;36:327-39.
21. Oliver S, Gray J. *A bibliography of research reports about patients', clinicians' and researchers' priorities for new research.* Londres: James Lind Alliance, diciembre de 2006.
22. Chalmers I. Current controlled trials: an opportunity to help improve the quality of clinical research. *Current Controlled Trials in Cardiovascular Medicine* 2000;1:3-8. Se puede consultar en: <http://cvm.controlled-trials.com/content/1/1/3>.
23. Editorial. Safeguarding participants in controlled trials. *Lancet* 2000;355:1455-63.
24. Fugh-Berman A. The haunting of medical journals: how ghostwriting sold "HRT". *PLoS Medicine* 2010;7(9). e10000335.
25. Heimans L, van Hylckama V, Dekker FW. Are claims of advertisements in medical journals supported by RCTs? *Netherlands Journal of Medicine* 2010;68:46-9.
26. Lexchin J, Bero LA, Djulbeovic B, *et al.* Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: systematic review. *BMJ* 2003;326:1167-76.
27. Weatherall D. Academia and industry: increasingly uneasy bedfellows. *Lancet* 2000;355:1574.
28. Angell M. Is academic medicine for sale? *New England Journal of Medicine* 2000;342:1516-8.
29. Grant J, Green L, Mason B. From bench to bedside: Comroe and Dripps revisited. HERG Research Report No. 30. Uxbridge, Middlesex: Brunel University Health Economics Research Group, 2003.
30. Pound P, Ebrahim S, Sandercock P, *et al.* Reviewing Animal Trials Systematically (RATS) Group. Where is the evidence that animal research benefits humans? *BMJ* 2004;328:514-7.
31. Weatherall D. The quiet art revisited. *Lancet* 2011;377:1912-13.
32. Pirmohamed M. Cited in Mayor S. Fitting the drug to the patient. *BMJ* 2007;334:452-3.
33. Editorial. The human genome at ten. *Nature* 2010;464:649-50.
34. Mackillop WJ, Palmer MJ, O'Sullivan B, *et al.* Clinical trials in cancer: the role of surrogate patients in defining what constitutes an ethically acceptable clinical experiment. *British Journal of Cancer* 1989;59:388-95.
35. The Psoriasis Association: www.psoriasis-association.org.uk
36. National Psoriasis Association. Estadísticas sobre la psoriasis: www.psoriasis.org/netcommunity/learn_statistics.org/netcommunity/learn_statistics.

37. Jobling R. Therapeutic research into psoriasis: patients' perspectives, priorities and interests. En: Rawlins M, Littlejohns P, ed. *Delivering quality in the NHS 2005*. Abingdon: Radcliffe Publishing Ltd, págs. 53-6.

Capítulo 11. La realización de la investigación correcta es asunto de todos

1. Oliver S, Clarke-Jones L, Rees R, *et al.* Involving consumers in research and development agenda setting for the NHS: developing an evidence-based approach. *Health Technology Assessment Report* 2004;8(15).
2. NIHR Guy's and St. Thomas' and King's College London's Biomedical Research Centre. *Involving users in the research process: a 'how to' guide for researchers*. Versión 1, abril de 2010. Se puede consultar en: www.biomedicalresearchcentre.org.
3. Cartwright J, Crowe S. *Patient and public involvement toolkit*. Londres: Wiley-Blackwell y BMJI Books, 2011.
4. European Science Foundation/EMRC. *Implementation of medical research in clinical practice – a growing challenge*. Estrasburgo: ESF, 2011.
5. Hanley B, Truesdale A, King A, *et al.* Involving consumers in designing, conducting, and interpreting randomised controlled trials: questionnaire survey. *BMJ* 2001;322:519-23.
6. Koops L, Lindley RI. Thrombolysis for acute ischaemic stroke: consumer involvement in design of new randomised controlled trial. *BMJ* 2002;325:415-7.
7. Staley K. *Exploring impact: public involvement in NHS, public health and social care research*. Eastleigh: INVOLVE, 2009. Se puede consultar en: www.invo.org.uk.
8. Petit-Zeman S, Firkins L, Scadding JW. The James Lind Alliance: tackling research mismatches. *Lancet* 2010;376:667-9.
9. Patient Partner Project. An EU programme 'Identifying the needs for patients partnering in clinical research': www.patientpartner-europe.eu.
10. Thornton H, Edwards A, Elwyn G. Evolving the multiple roles of 'patients' in health-care research: reflections after involvement in a trial of shared decision-making. *Health Expectations* 2003;6:189-97.
11. Dixon-Woods M, Agarwal S, Young B *et al.* Integrative approaches to qualitative and quantitative evidence. NHS Health Development Agency, 2004.
12. Kushner R. *Breast cancer: a personal history and an investigative report*. Nueva York: Harcourt Brace Jovanovitch, 1975.
13. Lerner BH. *The breast cancer wars: hope, fear, and the pursuit of a cure in twentieth-century America*. Nueva York: Oxford University Press, 2003.
14. Institute of Medical Ethics Working Party on the ethical implications of AIDS: AIDS, ethics, and clinical trials. *BMJ* 1992;305:699-701.
15. Thornton H. The patient's role in research. [Artículo presentado en la conferencia de *The Lancet* "Challenge of Breast Cancer", Brugge, abril de 1994]. En: Health Committee Third Report. *Breast cancer services. Volume II. Minutes of evidence and appendices*. Londres: HMSO, julio de 1995, 112-4.
16. Concorde Coordinating Committee. Concorde: MRC/ANRS randomised double-blind controlled trial of immediate and deferred zidovudine in symptom-free HIV infection. *Lancet* 1994;343:871-81.

REFERENCIAS

17. Perekhodoff K, Alves TL. *Patient and consumer organisations at the European Medicines Agency: financial disclosure and transparency*. Amsterdam: Health Action International, 2010. Se puede consultar en www.haieurope.org.
18. Herxheimer A. Relationships between the pharmaceutical industry and patients' organisations. *BMJ* 2003;326:1208-10.
19. Consumers' Association. Who's injecting the cash? *Which?* Abril de 2003, págs. 24-25.
20. Kooops L, Lindley RI. Thrombolysis for acute ischaemic stroke: consumer involvement in design of new randomised controlled trial. *BMJ* 2002;325:415-7.
21. Donovan J, Mills N, Smith M, *et al* for the ProtecT Study Group. Quality improvement report: improving design and conduct of randomised trials by embedding them in qualitative research: ProtecT (prostate testing for cancer and treatment) study. *BMJ* 2002;325:766-70.

Capítulo 12. Entonces, ¿cómo se logra una mejor atención sanitaria?

1. Edwards A, Elwyn G, Atwell C, *et al*. Shared decision making and risk communication in general practice – a study incorporating systematic literature reviews, psychometric evaluation of outcome measures, and quantitative, qualitative and health economic analyses of a cluster randomised trial of professional skill development. Informe para el programa Health in Partnership, Departamento de Salud del Reino Unido. Cardiff: Departamento de Medicina General. Facultad de Medicina de la Universidad de Gales, 2002.
2. Farrell C, ed. *Patient and public involvement in health: The evidence for policy implementation. A summary of the results of the Health in Partnership research programme*. Londres: Departamento de Publicaciones sobre la Salud, abril de 2004. Se puede consultar en: www.dh.gov.uk/en/Publication-sandstatistics/Publications/PublicationsPolicyAndGuidance/DH4082332.
3. Adaptado de Marshall T. Prevention of cardiovascular disease. Risk and benefit calculator. Se puede consultar en: www.haps.bham.ac.uk/publichealth/cardiovascular/index.shtml.
4. Evans I, Thornton H. Transparency in numbers: the dangers of statistical illiteracy. *Journal of the Royal Society of Medicine* 2009;102:354-6.
5. Irwig L, Irwig J, Trevena L, *et al*. *Smart health choices: making sense of health advice*. Londres: Hammersmith Press, 2008.
6. Sitio web de Salzburg Global Seminar: www.salzburgglobal.org.
7. Salzburg statement on shared decision making: Salzburg Global Seminar. *BMJ* 2011;342:d1745. Se puede consultar en: www.bmj.com/content/342/bmj.d1745.full.

Capítulo 13. Investigación por las razones correctas: proyecto para un futuro mejor

1. Chalmers I, Glasziou P. Avoidable waste in the production and reporting of research evidence. *Lancet* 2009;374:86-89.
2. Roberts I, Yates D, Sandercock P, *et al*; CRASH trial collaborators. Effect of intravenous corticosteroids on death within 14 days in 10008 adults with clinically significant head injury (MRC CRASH trial): randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:1321-8.

3. Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers. Human albumin administration in critically ill patients: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* 1998;317:235-40.
4. Finfer S, Bellomo R, Bryce N, et al (SAFE Study Investigators). A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *New England Journal of Medicine* 2004;350:2247-56.
5. Edwards A, Elwyn G, Atwell C, et al. Shared decision making and risk communication in general practice – a study incorporating systematic literature reviews, psychometric evaluation of outcome measures, and quantitative, qualitative and health economic analyses of a cluster randomised trial of professional skill development. Informe para el programa Health in Partnership, Departamento de Salud del Reino Unido. Cardiff: Departamento de Medicina General. Facultad de Medicina de la Universidad de Gales, 2002.
6. Farrell C, ed. *Patient and public involvement in health: The evidence for policy implementation. A summary of the results of the Health in Partnership research programme*. Londres: Departamento de Publicaciones sobre la Salud, abril de 2004. Se puede consultar en: www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/PublicationsPolicyAndGuidance/DH_4082332.
7. Donovan J, Mills N, Smith M, et al for the ProtecT Study Group. Improving design and conduct of randomised trials by embedding them in qualitative research: ProtecT (prostate testing for cancer and treatment) study. *BMJ* 2002;325:766-70.
8. Dickersin K, Chalmers I. Recognising, investigating and dealing with incomplete and biased reporting of clinical research: from Francis Bacon to the World Health Organization. James Lind Library, 2010 (www.jameslindlibrary.org).
9. Chan A-W, Hróbjartsson A, Haahr MT, Gøtzsche PC, Altman DG. Empirical evidence for selective reporting of outcomes in randomized trials: comparison of protocols to published articles. *JAMA* 2004;291:2457-65.
10. Chan AW, Altman DG. Epidemiology and reporting of randomised trials published in PubMed journals. *Lancet* 2005;365:1159-62.
11. Glasziou P, Meats E, Heneghan C, Shepperd S. What is missing from descriptions of treatment in trials and reviews? *BMJ* 2008;336:1472-4.
12. Clarke M, Hopewell S, Chalmers I. Clinical trials should begin and end with systematic reviews of relevant evidence: 12 years and waiting. *Lancet* 2010;376:20-21.

Recursos adicionales pertinentes

¿DESEA MÁS INFORMACIÓN GENERAL SOBRE CÓMO SE PRUEBAN LOS TRATAMIENTOS?

Sitios web

Testing Treatments Interactive

www.testingtreatments.org es el sitio donde encontrará una versión electrónica gratuita de la segunda edición de *Cómo se prueban los tratamientos*, y donde en los próximos años se añadirán traducciones y otros materiales. En el sitio se puede consultar la versión original en inglés de *Cómo se prueban los tratamientos*, así como sus traducciones al árabe, chino, alemán, polaco y español.

James Lind Library (Biblioteca James Lind)

www.jameslindlibrary.org

Cochrane Collaboration (Colaboración Cochrane)

www.cochrane.org

NHS Choices

www.nhs.uk (escriba “research” en la ventana de búsqueda)

UK Clinical Research Collaboration (Colaboración en Investigación Clínica del Reino Unido)

www.ukcrc.org

Healthtalkonline

www.healthtalkonline.org

US National Cancer Institute (Instituto Nacional del Cáncer de los EE. UU.)

Material educativo sobre los ensayos clínicos

<http://cancertrials.nci.nih.gov/clinicaltrials/learning>

Libros

Ben Goldacre. *Bad science*. Londres: Harper Perennial, 2009.

Bengt D Furberg, Curt D Furberg. *Evaluating clinical research: all that glitters is not gold*. 2ª edición. New York: Springer, 2007.

Steven Woloshin, Lisa Schwartz, Gilbert Welch. *Know your chances: understanding health statistics*. Berkeley: University of California Press, 2008. Se puede consultar en forma gratuita en www.jameslindlibrary.org.

Les Irwig, Judy Irwig, Lyndal Trevena, Melissa Sweet. *Smart health choices: making sense of health advice*. London: Hammersmith Press, 2008. Se puede consultar en forma gratuita en www.jameslindlibrary.org.

Trish Greenhalgh. *How to read a paper: the basics of evidence-based medicine*.

4ª. edición. Oxford y Londres: Wiley-Blackwell and BMJI Books, 2010.

H Gilbert Welch, Lisa M. Schwartz, Steven Woloshin. *Overdiagnosed: making people sick in the pursuit of health*. Boston: Beacon Press, 2011.

¿DESEA INFORMACIÓN SOBRE LO QUE SE CONOCE ACERCA DE LOS EFECTOS DE LOS TRATAMIENTOS?

Cochrane Library (Biblioteca Cochrane)

www.thecochranelibrary.com

NHS Evidence

www.evidence.nhs.uk

Informed Health Online (Información para la salud en línea)

www.informedhealthonline.org

¿DESEA INFORMACIÓN SOBRE LO QUE NO SE CONOCE ACERCA DE LOS EFECTOS DE LOS TRATAMIENTOS?

UK Database of Uncertainties about the Effects of Treatments

(UK DUETs, Base de Datos de las Incertidumbres sobre los Efectos de los Tratamientos del Reino Unido)

www.evidence.nhs.uk

¿DESEA INFORMACIÓN SOBRE LAS INVESTIGACIONES ACTUALES QUE ABORDAN LAS INCERTIDUMBRES ACERCA DE LOS EFECTOS DE LOS TRATAMIENTOS?

WHO International Clinical Trials Registry Platform (Plataforma del Registro Internacional de Ensayos Clínicos de la OMS)

www.who.int/trialsearch

EU Clinical Trials Register (Registro de Ensayos Clínicos de la UE)

www.clinicaltrials.gov

US National Institutes of Health Clinical Trials Registry (Registro de Ensayos Clínicos de los Institutos Nacionales de Salud de los EE. UU.)

<https://www.clinicaltrialsregister.eu>

Australian Cancer Trials (Ensayos sobre Cáncer de Australia)

www.australiancancertrials.gov.au

¿DESEA COLABORAR PARA MEJORAR LA PERTINENCIA Y LA CALIDAD DE LA INVESTIGACIÓN SOBRE LOS EFECTOS DE LOS TRATAMIENTOS?

James Lind Alliance (Alianza James Lind)

www.lindalliance.org

Promueve el trabajo de colaboración entre pacientes y médicos para identificar y priorizar las incertidumbres importantes sobre los efectos de los tratamientos.

National Institute for Health Research (Instituto Nacional de Investigación en Salud) NIHR Health Technology Assessment (Evaluación de Tecnologías de la Salud del NIHR)

www.nchta.org

Promueve activamente la participación de los usuarios de servicios en todas las etapas de su labor.

NIHR Clinical Research Network Coordinating Centre (Centro de Coordinación de la Red de Investigaciones Clínicas del NIHR)

www.crncc.nihr.ac.uk/ppi

Trabaja para lograr que pacientes, cuidadores y el público participen activamente como voluntarios en estudios clínicos y como investigadores.

Cochrane Consumer Network (Red Cochrane para los Consumidores)

www.cochrane.org/consumers/homepage.htm

Fomenta las aportaciones de los pacientes en las revisiones sistemáticas de los tratamientos preparadas por la Cochrane Collaboration.

UK Clinical Research Network (Red de Investigación Clínica del Reino Unido) www.ukcrn.org.uk

¿DESEA CAPACITACIÓN SOBRE LA EVALUACIÓN DE LAS INVESTIGACIONES?

Critical Appraisal Skills Programme (Programa de Técnicas en Valoración Crítica) www.casp-uk.net

Organiza talleres y otros recursos con el fin de ayudar a las personas a adquirir las técnicas para encontrar y entender los datos obtenidos en las investigaciones

United States Cochrane Center (Centro Cochrane de los Estados Unidos):

Understanding Evidence-based Healthcare: A Foundation for Action [http://](http://us.cochrane.org/understanding-evidence-based-healthcare-foundation-action)

us.cochrane.org/understanding-evidence-based-healthcare-foundation-action

Cibercurso diseñado para ayudar a las personas a entender los principios básicos de los conceptos y las capacidades de la atención sanitaria basada en la evidencia.

¿DESEA SABER MÁS ACERCA DE LA TOMA DE DECISIONES COMPARTIDA?

The Foundation for Informed Medical Decision Making (Fundación para la Toma de Decisiones Médicas Informadas)

www.informedmedicaldecisions.org

Dartmouth-Hitchcock Medical Center: Center for Shared Decision Making (Centro Médico Dartmouth-Hitchcock: Centro para la Toma de Decisiones Compartida)

http://patients.dartmouth-hitchcock.org/shared_decision_making.html

Declaración de Salzburgo

www.bmj.com/content/342/bmj.d1745.full www.salzburgglobal.org

¿DESEA INFORMACIÓN IMPARCIAL ACERCA DE LA INVESTIGACIÓN CON ANIMALES?

www.sabre.org.uk www.camarades.info

Lista de viñetas por capítulo

Introducción

- pág. xxi **No esté tan seguro**
Xenophanes, siglo VI AEC
Charlie ("Peanuts") Brown, siglo XX EC
Susser M. *Causal thinking in the health sciences*. Oxford: Oxford University Press, 1983.

Capítulo 1. Es nuevo, ¿pero es mejor?

- pág. 2 **Las anécdotas son simplemente anécdotas**
Prólogo de Ross N. En: Ernst E, ed. *Healing, hype, or harm? A critical analysis of complementary or alternative medicine*. Exeter: Societas, 2008:vi-vii.
- pág. 4 **Una trágica epidemia de ceguera en los bebés**
Silverman WA. *Human experimentation: a guided step into the unknown*. Oxford: Oxford University Press, 1985:vii-viii.
- pág. 11 **Que la vorágine no nos succione**
Cooper J. Herceptin (rapid response). *BMJ*.
Publicado el 29 de noviembre de 2006 en www.bmj.com

Capítulo 2. Efectos esperados que no se materializan

- pág. 17 **Cómo no iba a estar confundida**
Huntingford CA. Confusion over benefits of hormone replacement therapy. *Lancet* 2004;363:332.

Capítulo 3. Más no necesariamente significa mejor

- pág. 22 **Por qué hacemos lo que hacemos**
Parmar MS. We do things because (rapid response). *BMJ*.
Publicado el 1 de marzo de 2004 en www.bmj.com.
- pág. 23 **El tratamiento drástico no siempre es el mejor**
Brewin T in Rees G, ed. *The friendly professional: selected writings of Thurstan Brewin*. Bognor Regis: Eurocommunica, 1996.
- pág. 24 **Mastectomía radical clásica (de Halsted)/Mastectomías radicales ampliadas**
Adaptado de Lerner BH. *The breast cancer wars: hope, fear and the pursuit of a cure in twentieth-century America*. Nueva York: Oxford University Press, 2003.

- pág. 26 **¿Qué es la asignación aleatoria? Una explicación sencilla**
Harrison J. Presentation to Consumers' Advisory Group for Clinical Trials, 1995.
- pág. 29 **En busca de evidencia científica imparcial**
Adaptado de Kolata G, Eichenwald K. Health business thrives on unproven treatment, leaving science behind.
Informe especial del New York Times 1, 2 de octubre de 1999.

Capítulo 4. Antes no necesariamente significa mejor

- pág. 31 **De persona a paciente**
Cochrane AL, Holland WW. Validation of screening procedures.
British Medical Bulletin 1971;27:3-8.
- pág. 35 **La detección temprana no siempre es beneficiosa**
Morris JK. Screening for neuroblastoma in children.
Journal of Medical Screening 2002;9:56.
- pág. 39 **Sobrediagnóstico del cáncer de próstata**
Chapman S, Barratt A, Stockler M. Let sleeping dogs lie?
What men should know before getting tested for prostate cancer.
Sydney: Sydney University Press, 2010: pág. 25.
- pág. 40 **Declaraciones del descubridor del PSA**
Ablin RJ. The great prostate mistake. *New York Times*, 10 de marzo de 2010.
- pág. 42 **La venta del cribado**
Woloshin S, Schwartz LM. Numbers needed to decide.
Journal of the National Cancer Institute 2009;101:1163-5.
- pág. 44 **No juegue al póquer con sus genes**
Sense About Science. Making sense of testing: a guide to why scans and other health tests for well people aren't always a good idea.
Londres; *Sense About Science* 2008, pág. 7. Se puede consultar en www.senseaboutscience.org
- pág. 46 **El circo del cribado**
Warlow C. The new religion: screening at your parish church. *BMJ* 2009;338:b1940.

Capítulo 5. Cómo enfrentar la incertidumbre acerca de los efectos de los tratamientos

- pág. 53 **El progreso gradual no llega a los titulares**
Goldacre B. *Bad Science*. Londres: Fourth Estate, 2008, pág. 219.
- pág. 56 **Enfrentar las incertidumbres: una cuestión de vida o muerte**
Chalmers I. Addressing uncertainties about the effects of treatments offered to NHS patients: whose responsibility? *Journal of the Royal Society of Medicine* 2007;100:440.
- pág. 57 **Abordar la incertidumbre es un deber profesional**
De: Medical Research Council response to Royal College of Physicians consultation on medical professionalism. 2005.

- pág. 59 **Los médicos hablan sobre las conjeturas al prescribir**
Adaptado de Petit-Zeman S. *Doctor, what's wrong? Making the NHS human again*. Londres: Routledge, 2005, págs. 79-80.
- pág. 61 **¿Pueden los pacientes hacer frente a la incertidumbre?**
Evans I. More nearly certain.
Journal of the Royal Society of Medicine 2005;98:195-6.

Capítulo 6. Pruebas imparciales de los tratamientos

- pág. 65 **La cura equivocada**
James Stuart, King of Great Britaine, France and Ireland. A counterblaste to tobacco. En: *The workes of the most high and mightie prince, James*. Publicado por James, Obispo de Winton y Deán de la Capilla Real de sus Majestades. Londres: impreso por Robert Barker and John Bill, printers to the Kings most excellent Majestie, 1616: págs. 214-222.
- pág. 66 **Ver para creer**
Asher R. Talking sense (Lettsomian lecture, 16 de febrero de 1959). *Transactions of the Medical Society of London*, vol LXXV, 1958-59. Reproducido en: Jones, FA, ed. *Richard Asher talking sense*. Londres: Pitman Medical, 1972.
- pág. 82 **El programa de la tarjeta amarilla**
Bowser A. A patient's view of the Yellow Card Scheme. En: *Medicines & Medical Devices Regulation: what you need to know*. Londres: MHRA, 2008. Se puede consultar en www.mhra.gov.uk.

Capítulo 7. La necesidad de tener en cuenta la intervención del azar

- pág. 89 **¿Qué significa “estadísticamente significativo”?**
Spiegelhalter D, citado en: *Making Sense of Statistics*. 2010. www.senseaboutscience.org.

Capítulo 8. Evaluación de toda la evidencia científica pertinente y fiable

- pág. 93 **¿Por qué empezaron?**
Robinson KA, Goodman SN. A systematic examination of the citation of prior research in reports of randomized, controlled trials. *Annals of Internal Medicine* 2011;154:50-55.
- pág. 94 **Síntesis de la información de la investigación**
Rayleigh, Lord. En: *Report of the fifty-fourth meeting of the British Association for the Advancement of Science; held at Montreal in August and September 1884*. Londres: John Murray, 1884: págs. 3-23.
- pág. 95 **La importancia de las revisiones sistemáticas**
Moher D, Liberati A, Tetzlaff, Altman DG. The PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement (www.equator-network.org), 2009.
- pág. 97 **Medicina basada en la comercialización**
Spielmanns GL, Parry PI. *From Evidence-based Medicine to Marketing-based Medicine: Evidence from Internal Industry Documents*. *Journal of Bioethical Inquiry* 2010;7(1):13-29. Se puede consultar en Internet en: <http://tinyurl.com/Spielmanns>.

- pág. 100 **La ciencia es acumulativa, pero los científicos no acumulan evidencia científica**
Goldacre B. Bad Science: How pools of blood trials could save lives. *The Guardian*, 10 de mayo de 2008, pág. 16.
- pág. 102 **¿Podría haberse evitado la muerte si primero se hubiera verificado la evidencia científica?**
Perkins E. Johns Hopkins Tragedy. *Information Today* 2001;18:51.54.
- pág. 103 **Instrucciones emitidas por los editores de la revista médica *The Lancet* a los autores para situar el contexto los resultados de las investigaciones** Clark S, Horton R. Putting research in context – revisited. *Lancet* 2010;376:10-11.

Capítulo 9. Reglamentación de la evaluación de los tratamientos: ¿ayuda u obstáculo?

- pág. 105 **¿Quién dice que la investigación médica es nociva para la salud?**
Hope T. *Medical ethics: a very short introduction*. Oxford: Oxford University Press, 2004, pág. 99.
- pág. 108 **En un mundo ideal**
Goldacre B. Pharmaco-epidemiology would be fascinating enough even if society didn't manage it really really badly. *The Guardian*, 17 de julio de 2010. Se puede consultar en Internet en: www.badsience.net/2010/07/pharmaco-epidemiologywould-be-fascinating-enough-even-if-society-didnt-manage-it-really-really-badly.
- pág. 109 **Ética tendenciosa**
Lantos J. Ethical issues – how can we distinguish clinical research from innovative therapy? *American Journal of Pediatric Hematology/Oncology* 1994; 16: 72-75.
- pág. 110 **Replanteamiento del consentimiento informado**
Manson NC, O'Neill O. *Rethinking informed consent in bioethics*. Cambridge: Cambridge University Press, 2007, pág. 200.
- pág. 111 **Aplicación del sentido común para el consentimiento informado en la buena práctica médica**
Gill R. How to seek consent and gain understanding. *BMJ* 2010;341:c4000.
- pág. p 113 **¿Delicadeza académica o elección sensata?**
Harrison J. Testing times for clinical research. *Lancet* 2006; 368:909-910.
- pág. 114 **Lo que debe hacer la reglamentación de la investigación**
Ashcroft, R. Giving medicine a fair trial. *BMJ* 2000;320:1686.

Capítulo 10. Investigación: buena, mala e innecesaria

- pág. 117 **Mi experiencia con el estudio Magpie**
Comunicado de prensa de MRC. Magnesium sulphate halves risk of eclampsia and can save lives of pregnant women. Londres: MRC, 31 de mayo de 2002.

- pág. 124 **Repercusiones de los medicamentos de imitación en Canadá**
Morgan SG, Bassett KL, Wright JM, *et al.* 'Breakthrough' drugs and growth in expenditure on prescription drugs in Canada. *BMJ* 2005;331:815-6.
- pág. 125 **Médicos y compañías farmacéuticas**
Angell M. Drug companies & doctors: a story of corruption. *New York Review of Books*, 15 de enero de 2009.
- pág. 126 **¿El cazador cazado?**
Sackett DL, Oxman AD. HARLOT plc: an amalgamation of the world's two oldest professions. *BMJ* 2003;327:1442-5.
- pág. 127 **Todo lo que se necesita es encontrar el gen**
Iannucci A. *The Audacity of Hype*. Londres: Little, Brown, 2009, págs. 270-1
- pág. 128 **La investigación no ayuda a los pacientes con psoriasis**
Jobling R. Therapeutic research into psoriasis: patients' perspectives, priorities and interests. En: Rawlins M, Littlejohns P, eds. *Delivering quality in the NHS 2005*. Abingdon: Radcliffe Publishing Ltd, págs. 53-6.

Capítulo 11. Es deber de todos asegurar que se hagan las investigaciones correctas

- pág. 131 **La elección de los pacientes: David y Goliat**
Refractor. Patients' choice: David and Goliath. *Lancet* 2001;358:768.
- pág. 132 **Una asociación clave**
Professor Dame Sally Davies. Prólogo para Staley K. *Exploring impact: public involvement in NHS, public health and social care research*. Eastleigh: INVOLVE, 2009.
- pág. 134 **Los legos ayudan a reflexionar sobre el sida**
Epstein S. *Impure science: AIDS, activism and the politics of knowledge*. Londres: University of California Press, 1996.
- pág. 137 **El poder de la insistencia y los fármacos nuevos**
Wilson PM, Booth AM, Eastwood A. Deconstructing media coverage of trastuzumab (Herceptin): an analysis of national newspaper coverage. *Journal of the Royal Society of Medicine* 2008;101:125-132.
- pág. 138 **Participación de los ciudadanos para mejorar la atención sanitaria**
Moynihan R. Power to the people. *BMJ* 2011;342:d2002.

Capítulo 12. Entonces, ¿cómo se logra una mejor atención sanitaria?

- pág. 144 **Toma de decisiones compartida**
Thornton H. Evidence-based healthcare. What roles for patients?
En: Edwards A, Elwyn G, eds. *Shared decision-making in health care. Achieving evidence-based patient choice*. Segunda edición. Oxford: Oxford University Press, 2009, pág. 39.
- p 151 **No dejarse engañar por las estadísticas atractivas**
Goldacre B. *Bad Science*. Londres: Fourth Estate, 2008, págs. 239-40.
- p 157 **¿Quién tiene diabetes?**
Welch HG, Schwartz LM, Woloshin S. *Overdiagnosed: making people sick in the pursuit of health*. Boston: Beacon Press, 2011, págs. 17-18.

Recopilación de los puntos clave

Capítulo 1. Es nuevo, ¿pero es mejor?

- Es necesario probar los nuevos tratamientos, porque las probabilidades de que sean peores son iguales a las que sean mejores que los tratamientos existentes.
- Los estudios sesgados o tendenciosos (parciales) pueden ocasionar el sufrimiento y la muerte de los pacientes.
- El hecho de que un tratamiento haya sido autorizado no garantiza que sea seguro.
- Los efectos colaterales de los tratamientos a menudo aparecen después de un tiempo.
- Frecuentemente se exageran los efectos beneficiosos de los tratamientos mientras que se les resta importancia a los efectos perjudiciales.

Capítulo 2. Efectos esperados que no se materializan

- Ni la teoría ni la opinión profesional son una guía fiable de tratamientos inocuos y eficaces.
- Solo porque un tratamiento está “establecido” no significa que es más beneficioso que perjudicial.
- Aun cuando los pacientes no sufran por recibir tratamientos que no se han probado adecuadamente, su uso puede ser un desperdicio de los recursos individuales y comunitarios.

Capítulo 3. Más no necesariamente significa mejor

- El tratamiento más intensivo no necesariamente es beneficioso y, en algunos casos, puede hacer más mal que bien.

Capítulo 4. Antes no necesariamente significa mejor

- El diagnóstico más temprano no necesariamente conduce a mejores desenlaces; a veces empeora la situación.
- Los programas de cribado solo deben introducirse si están basados en la evidencia científica sólida de sus efectos.
- No introducir un programa de cribado puede ser la mejor opción.
- Se debe proporcionar información equilibrada a las personas a quienes se les ofrece el cribado.
- A menudo, se exageran los beneficios del cribado.
- Los daños del cribado con frecuencia se minimizan o se ignoran.
- Es esencial una buena comunicación sobre los beneficios, los daños y los riesgos del cribado.

Capítulo 5. Cómo enfrentar la incertidumbre acerca de los efectos de los tratamientos

- Los efectos drásticos de los tratamientos son poco frecuentes.
- Las incertidumbres acerca de los efectos de los tratamientos son muy comunes.
- Pequeñas diferencias en los efectos de los distintos tratamientos son habituales, y es importante detectarlas de un modo fiable.
- Cuando nadie tiene la respuesta a una incertidumbre importante acerca de los efectos de un tratamiento, es necesario tomar medidas para reducir dicha incertidumbre.
- Queda mucho por hacer para ayudar a que los pacientes contribuyan a reducir las incertidumbres sobre los efectos de los tratamientos.

Capítulo 6. Pruebas imparciales de los tratamientos

- Las pruebas imparciales son necesarias porque, de otro modo, en algunos casos concluiríamos que los tratamientos son útiles cuando no lo son y viceversa.
- Las comparaciones son fundamentales para todas las pruebas imparciales de los tratamientos.
- Es fundamental el principio de que se compare “algo con su similar” cuando se realizan comparaciones entre tratamientos (o entre un tratamiento y ningún tratamiento).
- Se debe intentar limitar el sesgo al evaluar los resultados de los tratamientos.

Capítulo 7. La necesidad de tener en cuenta la intervención del azar

- Se debe tener en cuenta la “intervención del azar” mediante la evaluación de la confianza que se puede otorgar a la calidad y la cantidad de la evidencia científica disponible.

Capítulo 8. Evaluación de toda la evidencia científica pertinente y fiable

- Un único estudio rara vez proporciona suficiente evidencia científica para orientar las elecciones de tratamiento en la atención sanitaria.
- Las evaluaciones de los beneficios relativos de los tratamientos alternativos deben estar basadas en revisiones sistemáticas de toda la evidencia científica pertinente y fiable.
- Como sucede en los estudios individuales que prueban tratamientos, se deben tomar medidas para disminuir las influencias engañosas de los sesgos y la intervención del azar.
- El hecho de no tener en cuenta los hallazgos de las revisiones sistemáticas ha causado un daño evitable a los pacientes y ha desperdiciado recursos en la atención sanitaria y la investigación.

Capítulo 9. Reglamentación de la evaluación de los tratamientos: ¿ayuda u obstáculo?

- La reglamentación de la investigación es innecesariamente compleja.

- Los sistemas actuales de reglamentación de la investigación desalientan la realización de pruebas imparciales de los tratamientos que mejorarían la atención sanitaria.
- A pesar de los rigurosos requisitos de la reglamentación impuestos a los investigadores, los sistemas de reglamentación hacen poco para lograr que los estudios propuestos sean genuinamente necesarios.
- La reglamentación de la investigación se ocupa poco de la supervisión y el seguimiento de la investigación aprobada.

Capítulo 10. Investigación: buena, mala e innecesaria

- La investigación innecesaria es un desperdicio de tiempo, esfuerzo, dinero y otros recursos; también es contraria a la ética y potencialmente perjudicial para los pacientes.
- La investigación nueva solo debe realizarse si una revisión actualizada de la investigación precedente indica que es necesaria, y solo después de que se la haya registrado.
- Debe usarse la evidencia científica de las investigaciones nuevas para actualizar una revisión de toda la evidencia científica pertinente.
- Gran parte de las investigaciones son de mala calidad y se realizan por razones cuestionables.
- Existen influencias perversas en el programa de investigación tanto de la industria como de los círculos académicos.
- Generalmente no se abordan aquellas cuestiones que importan a los pacientes.

Capítulo 11. Es deber de todos asegurar que se hagan las investigaciones correctas

- El trabajo conjunto de pacientes e investigadores puede ayudar a reconocer y reducir las incertidumbres en torno a los tratamientos.
- Las aportaciones de los pacientes pueden contribuir a una mejor investigación.
- En algunos casos, los pacientes inadvertidamente ponen en peligro la realización de pruebas imparciales de los tratamientos.
- Las relaciones entre las organizaciones de pacientes y la industria farmacéutica pueden producir información distorsionada sobre los efectos de los tratamientos.
- Para contribuir eficazmente, los pacientes necesitan mejores conocimientos generales acerca de la investigación y un acceso más fácil a la información imparcial.
- No existe un único “camino correcto” para lograr una participación de colaboración en la investigación.
- La participación de los pacientes debe ser adecuada para el propósito concreto de la investigación.
- Los métodos de participación de los pacientes están en continua evolución.

Índice

A

Ablin RJ. 40

accidentes cerebrovasculares

aspirina 54

Avandia 7

cirugía para desobstruir vasos sanguíneos 76

colaboración en el enfoque de investigación de tratamientos de emergencia 140–142

cribado para factores de riesgo 35

ejemplo de una buena investigación 115–116

ejemplo de una investigación innecesaria 120–121

endarterectomía 116–129

medicamentos para desintegrar los coágulos 56

prueba de medicamentos (desperdiciar recursos) 102–104

pruebas de cribado vascular 46–47

THS 16

Vioxx 5–7

aceite de onagra 18–20

ácido gamma linolénico

(AGL) suplementos para el eccema 19–20

ácido tranexámico, como pruebas imparciales ejemplares 90–91

afán de lucro

como motor principal de investigaciones 123–129

cribado con fines de lucro 40, 42, 46–47

demandar transparencia 167

e investigaciones farmacéuticas 97,

122–129

ensayos de medicamentos más probables que, p. ej., ensayos de fisioterapia 122–129

frente a la elección

de los pacientes 131

patrocinio de investigaciones 125–129, 139

propranolol 52–63

revisión proporcional 110

tratamientos intensivos

con fines de lucro 28–30

aleatorización telefónica/computarizada 73

“algo con su similar”,

comparar 69–84

al-Razi (físico persa) 69

analgesia epidural 119

análisis de ADN (pruebas) *ver* genética

análisis “por intención de tratar” 76

anécdotas, riesgos 2, 16

anemia perniciosa 51

aneurisma aórtico

cirugía 148

cribado 36, 46

Angell M. 125

antagonistas del calcio 121

antibióticos en el trabajo de parto prematuro 58

antígeno prostático específico (PSA) 38–39

antiinflamatorios no esteroideos (AINE) 5–7, 122

aparato de yeso, conflicto

sobre 54–55

aplicabilidad de la evidencia científica 151–152

apnea del prematuro 58

aprotinina 121

arritmias (tratamiento) 15, 97

artritis 65

artrosis de rodilla

ejemplo de una consulta para la toma de decisiones compartida 146

estudiar cuestiones que

son importantes para los pacientes 122–123

Ashcroft R. 114

Asher R. 66

Asociación de Mastectomía 134

aspirina 54

aspirina

encontrar la dosis

adecuada 21, 54

Atkins, H. 27

Australia, cribado para

el neuroblastoma 34–35

autoridades que conceden

las licencias 124

“autorización compasiva”

de medicamentos 136

Avandia 7–8

B

B12 para tratar anemia

perniciosa 51, 53

Balfour, T.G. 72

Barratt, A. 39

Base de Datos Cochrane de Revisiones

Sistemáticas 156

bebés

antibióticos y metabolismo de la

bilirrubina 83

cafeína para problemas respiratorios

CÓMO SE PRUEBAN LOS TRATAMIENTOS

- en bebés prematuros 57–58, 92, 111–112
- investigación innecesaria de la dificultad respiratoria 120
- posición para dormir de los bebés 13
- bebés prematuros
 - antibióticos en el trabajo de parto prematuro 58
 - concentración de oxígeno en la sangre 91
 - investigación innecesaria sobre la dificultad respiratoria 120
 - uso de la cafeína para problemas respiratorios 57, 81, 111
- belladona y escarlata 72
- Bendectin xx
- beneficios que no se materializan
 - aceite de onagra 18–19
 - dietilestilbestrol (DES) 15
 - posición para dormir de los bebés 13
 - solución de albúmina humana 162
 - THS (terapia hormonal sustitutiva) 16–20
 - tratamientos para la arritmia cardíaca 14–15
- betacaroteno y cáncer 154–155
- Bosk, C. 63
- Bowser, A. 82
- Bradford Hill, A. 92
- Brewin, T. 23
- C**
- cafeína para problemas respiratorios en bebés prematuros 57–58, 92, 111–114
- campanas que exhortaban “a dormir boca arriba” 14, 83
- Canadá 124
- CancerBACUP 134
- cáncer de mama
 - carcinoma ductal in situ (CDIS) 30
 - cirugía mutiladora 23–30
 - como enfermedad sistémica 25, 27
 - cribado 30, 36
 - cuestionamiento del enfoque “cuanto más, mejor” 21
 - Herceptin 9–12, 30, 137–139
 - incertidumbre profesional 59
 - investigadores-pacientes 133–136
 - revisiones sistemáticas 98
 - THS 16
 - trasplante de médula ósea 28–30
- cáncer de próstata
 - comparación de estadísticas de riesgo relativo y absoluto 150
 - cribado 38–40
 - enfoque grupal de la investigación de tratamientos 140–141
- cáncer de pulmón
 - médicos que no participarán en ensayos clínicos 129
- cáncer *ver también* cáncer de mama; leucemia;
 - cáncer de pulmón; neuroblastoma; cáncer de próstata y betacaroteno 154–155
 - a causa de DES (dietilestilbestrol) 15, 68, 83
 - participación en los ensayos 154
 - y el mito “cuanto más, mejor” 25
- carcinoma ductal in situ (CDIS) 30
- cegamiento/enmascaramiento 78–79
- Ceoxx 5, 83
- Chalmers, I. 54–55
- Chapman, S. 39
- cirugía
 - cirugía de endarterectomía carotídea 116
 - cirugía del aneurisma 148
 - cirugía mutilante para el cáncer de mama 23–30
 - cirugía para desobstruir vasos sanguíneos 76
 - revisiones sistemáticas de la cirugía de cáncer de mama 28
 - y pruebas enmascaradas 80
- cirugía mutilante para el cáncer de mama 23–30
- Clark, S. 103
- Clement-Jones, V. 134
- Cochrane, A.L. 31
- Cochrane Collaboration (Colaboración Cochrane) 131
- códigos de práctica 107
- coinvestigadores, pacientes y clínicos como 133
- colaboración
 - entre médicos y pacientes: “toma de decisiones compartida” 143–146, 158
- Comités de Ética de la Investigación (REC) 106
- comparaciones en los ensayos clínicos
 - áreas de comparación 152
 - comparación de algo con su similar 69–84
 - condiciones similares para todos en las pruebas de Lind para el escorbuto 2
 - con el mejor tratamiento actual, aun en situaciones potencialmente mortales 147
 - con placebo 73, 78, 124
 - debe estar contra el tratamiento actual más eficaz 124, 147
 - establecer grupos de comparación 71
- conflictos de intereses *ver también* interés económico
 - demandar transparencia 167
 - en fuentes de información 155
 - en las revisiones sistemáticas 98
 - organizaciones de pacientes y la industria farmacéutica 139
- conjeturas, médicos y xiv, 59
- consentimiento informado 110–113
- “controles históricos” en pruebas 71
- Cooper, J. 11
- cotrimoxazol 117–118
- cribado
 - cribado con fines de lucro 40, 42, 46–47

- cribado de fenilcetonuria (FCN) 35
- cribado para el aneurisma aórtico
 - abdominal 36, 46
- cribado para el cáncer
 - de mama 30, 36–37
- cribado para el cáncer
 - de próstata 38–41
- cribado para el cáncer
 - de pulmón 41–48
- cribado para el neuroblastoma 32–35
- cribado por radiografía
 - de tórax 41–42
- criterios básicos para juzgar
 - la utilidad de 45
- evidentemente beneficioso 35
- falsos positivos 37, 43
- general 31–48
- ofrecer el cribado es una intervención
 - médica en sí misma 32
- ponderación de los daños
 - y beneficios 35–48
- pruebas de cribado vascular 46–47
- pruebas genéticas 43
- sobrediagnosticar 32, 33, 37, 39, 43
- cribado para el aneurisma aórtico abdominal 36, 46
- cribado para el neuroblastoma 32–35
- Crile, G. 25–26
- D**
- Davies, S. 132
- Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial 107
- Declaración de Salzburgo 158
- declaración PRISMA 95
- depresión, antidepresivos y pensamientos suicidas 84, 99
- descubrimiento accidental del tratamiento para las marcas
 - de nacimiento 52
 - aspirina 54
 - ataques cardíacos y revisiones sistemáticas 97, 99
 - Avandia 8
 - cribado para factores de riesgo 35
 - cribado vascular 46
 - desfibriladores 50
 - estrógeno sintético 15
 - Herceptin 10, 12
 - sucedáneos de la sangre 100
 - THS 17, 18
 - trastornos del ritmo cardíaco, tratamientos de 14
 - uso de oxígeno en ataques cardíacos 50
 - válvulas cardíacas mecánicas 8
 - Vioxx 5, 83
- DES (dietilestilbestrol) problemas cardíacos 15, 68, 83
- diabetes
 - Avandia 7
 - insulina que se usa para 50–51
 - sobrediagnóstico 156–158
- dieta del té *bai lin* 67
- dietas 67
- dietas para adelgazar 67
- dietilestilbestrol (DES) 15, 16, 68, 83
- diferencias significativas (concepto de estadística) 88
- dificultad respiratoria
 - en prematuros 120
- difusión en exceso de los estudios 99
- Directiva de Ensayos Clínicos 107
- discinesia tardía 118–119
- diseño de la investigación, la importancia de un buen 163
- diuréticos 21
- dosis, encontrar el equilibrio correcto
 - aspirina 21, 54
 - diuréticos 21
 - morfina 70
- E**
- eccema, suplementos de AGL 18–20
- eclampsia 56, 116
- “efecto placebo” viii, 66
- efectos adversos *ver también* efectos colaterales; efectos negativos inesperados
 - efectos drásticos 70
 - sospechas 80
- efectos colaterales
 - descubrimientos inesperados (Viagra) 68
 - efectos colaterales a largo plazo 81
 - estrógeno sintético 15
 - pruebas imparciales necesarias para identificar 68–69
 - tratamientos para el cáncer de próstata 38
- efectos colaterales a largo plazo 81
- efectos drásticos de los tratamientos 50–51
- efectos negativos inesperados *ver también* efectos colaterales
 - Avandia 7, 8
 - ceguera en bebés a causa de la administración incorrecta de oxígeno suplementario 4
 - sospechas sobre 80–84
 - talidomida 4
 - válvulas cardíacas mecánicas 8–12
 - Vioxx 5–7
- eficacia de los tratamientos
 - dudas acerca de 50–63
 - inocuidad frente a eficacia, aceite de onagra 19–20
 - ofrecer tratamientos inciertos como parte del estudio para identificar 60
 - tratamientos eficaces comprobados no deben ocultarse 78, 101, 119
 - tratamientos eficaces rechazados debido a la ausencia de metanálisis 120
- Eichenwald, K. 29
- el mito “cuanto más, mejor” 21–30
- el ofrecimiento del cribado es en sí una intervención médica 32
- el “poder de la insistencia” 137
- embarazo y nacimiento
 - analgesia epidural 119
 - antibióticos en el trabajo de parto prematuro 58
 - antibióticos y metabolismo

CÓMO SE PRUEBAN LOS TRATAMIENTOS

- de la bilirrubina en neonatos 83
- Bendectin xx
- preclampsia 56, 116
- uso de la cafeína para problemas respiratorios en bebés prematuros 57, 92, 111
- endarterectomía carotídea 116
- enfermedades potencialmente mortales, recurrir a "todo" 147
- enfermedades que ceden espontáneamente 32, 64, 158
- enmascaramiento/cegamiento 79
- ensayo multinacional 91
- ensayos aleatorizados por grupo 75
- ensayos aleatorizados y cirugía para el cáncer de mama 26–28
- ensayos clínicos
 - ensayos aleatorizados por grupo 75
 - ensayos de un solo paciente 152
- ensayos clínicos, como tratamiento 60–63
- ensayos clínicos de medicamentos
 - predominio de medicamentos sobre otros tipos de tratamiento 122
 - reglamentación 107
- ensayos cruzados 74–75
- ensayos de un solo paciente 152
- ensayos n de 1 152
- Epstein, S. 134
- escarlantina y belladona 72
- escritura fantasma o por encargo 124–126
- esquizofrenia 118
- estadística
 - comprensión de los pacientes 148–158
 - intervalos de confianza 87–91
 - ley de los grandes números 85
 - significación estadística 88–91
- Estados Unidos
 - Avandia 8
 - Junta de Revisión Institucional (IRB) 106
 - opinión de médicos estadounidenses y británicos sobre los aparatos de yeso 54–55
 - pacientes activistas 133–142
 - pruebas de medicamentos contra el sida 134–135
 - trasplante de médula ósea 28
 - tratamientos para las arritmias cardíacas 15, 97
 - y cribado de cáncer de próstata 39–48
- esteroides y partos prematuros 93, 120
- estrógeno, sintético 15
- estudio de la Agencia Europea del Medicamento 139
- estudio Magpie 117
- estudios de laboratorio, a costa de las prioridades de los pacientes 126–127, 160
- estudios previos, teniendo en cuenta - *ver también* revisiones sistemáticas 93
- estudios únicos, difícilmente suficientes 92–104
- ética
 - comités de ética 106–114
 - ética tendenciosa; uso clínico frente a la investigación 109
 - revisión proporcional 110
 - y la incertidumbre 60
 - y la reglamentación 105
- 'etiquetar' a la gente con una 'enfermedad' 156–158
- Evans, I. 61
- evolución natural de la enfermedad 64–84
- extirpación de la glándula tiroidea, efectos inesperados 82–84
- F
 - falsos positivos - *ver también* sobrediagnóstico 37, 43
 - fenilcetonuria (FCN) cribado 35
 - fiabilidad de la información 154–158
 - fibrilación ventricular 50
 - fibrosis quística 128
 - fijación de precios de los medicamentos 124
 - Fisher, B. 25–26
 - frecuencias, una mejor forma de presentar las estadísticas 149
- G
 - genética
 - investigación genética, (erróneo) esperanzas de 127
 - pruebas genéticas 43, 153
 - Gill, R. 111
 - Goldacre, B., también autor del prólogo página ix 53, 108, 151
 - Goodman, S.N. 93
 - Good Medical Practice* (GMC) 60
 - gráficos de presentación de estadísticas 148
 - grandes números, ley de 85–86
 - grupos de tratamiento, establecer 73
- H
 - hacerse ilusiones 65
 - Harrison, J. 26, 113
 - hemangioma (hemangiomias en fresa) 52
 - hemorragia y estudio del ácido tranexámico, como prueba imparcial ejemplar 90
 - Herceptin 9–12, 30, 137
 - hexametonio 102
 - Hill, A.B. 92
 - Holland, W.W. 31
 - homeopatía x
 - Hope, T. 105
 - Horton, R. 103
 - Huntingford, C.A. 17
- I
 - Iannucci, A. 127
 - imatinib 51
 - incertidumbre 50–63
 - enfrentar 56, 60, 165
 - fomentar la honestidad acerca de 165
 - inevitabilidad de xix
 - intervalos de confianza 87
 - profesionalismo al referirse a 57, 63, 112
 - sobre los tratamientos 54–55
 - tratamientos inciertos - uso clínico en comparación con pruebas objetivas adecuadas 59, 62, 107, 108, 109, 166

ÍNDICE

- industria farmacéutica 125–126
 realizar investigaciones 123–129
 supresión de resultados de las
 investigaciones 96
 y médicos 125
- información equilibrada, necesidad de 38, 147,
 154
- insulina 50–51
- intereses creados 98–99
- interferón 136, 139
- intervalos de confianza 87–88
- intervención del azar 85–91, 98
- intervención del azar, reducir
 en estudios 85–91
 en revisiones sistemáticas 98
- investigación buena, ejemplos
 de 115–129
- investigación innecesaria 120
- investigación mala (ejemplos) 118–129
- investigación multicéntrica 89–91
- J**
- James Lind Alliance 131
- Japón
 cirugías mamarias mutilantes 28
 cribado para el neuroblastoma 32–35
- Jobling, R. 128
- Johns Hopkins, tragedia de 102
- Junta de Revisión Institucional (IRB) 106
- K**
- Kocher, T. 82–83
- Kolata, G. 29
- Kushner, R. 27, 133–135
- L**
- Lantos, J. 109
- Lerner, B.H. 2
- leucemia
 comparación entre niños
 estadounidenses y británicos 77–78
 ensayos aleatorizados 61
 leucemia mieloide crónica e imatinib 51
- ley de Franklin xix
- ley de protección de la información 107, 108
- leyes y reglamentaciones de investigaciones
 médicas 107
- Lind, J. 1–2, 69, 131
- linfedema 30, 60
- lorcainida 97
- M**
- magnetismo animal 79
- mamografía 36–37
- manchas de nacimiento
 hemangiomas en fresa 52
 manchas en vino de Oporto 51, 54
- manchas en vino de Oporto, tratamiento con
 láser de 51, 54
- manipulación 97, 98–99
- Manson, N.C. 110
- mastectomías 23–30
- mastectomías de Halsted 24
- mastectomías radicales 24, 134
 aleatorización telefónica/computarizada 74
 asignación aleatoria (“aleatorización”)
 26, 73–84
- como característica clave de las pruebas
 objetivas 74
- ensayos aleatorizados por grupos 75
- ensayos cruzados aleatorizados 74–75
- métodos de aleatorización 74–84
- no utilizados en anuncios publicitarios
 125–126
- medicamento de imitación 123–129
- medicamentos para desintegrar los coágulos 56
- medicamentos para la esclerosis múltiple 136, 139
- medicina académica 126–129
 medicina basada en la comercialización 97,
 125
- medios masivos de comunicación, intervención
 en la información médica errónea x
- mejorar sin tratamiento, evolución natural 32,
 64, 157
- mesmerismo 79
- metabolismo de la bilirrubina 83
- metanálisis acumulativo - *ver también* revisiones
 sistemáticas 100, 122
- metanálisis - *ver también* revisiones sistemáticas
 91, 98, 100
- Moher, D. 95
- morfina 70
- Morgan, S.G. 124
- Morris, J.K. 35
- mortinatalidad, estrógeno sintético no previene
 15–20
- motivos de los investigadores x, 106
- Moynihan, R. 138
- muerte súbita del lactante relacionada con la
 posición para dormir 13–20, 83
- N**
- neumotórax (pulmón colapsado), tratamiento
 de 70
- NHS Choices 156
- NICE (Instituto Nacional para la Salud y la
 Excelencia Clínica del Reino Unido) 10
- nimodipino 121
- no se deben ocultar tratamientos eficaces
 conocidos 78, 101, 120
- Nueva Zelanda
 fijar precios de los medicamentos 124
- Herceptin 10–12
- “nuevos” tratamientos, no necesariamente
 mejorados 3, 78–79
- O**
- objetivos de los pacientes, importancia de los
 119–120, 122–123, 126–127, 128, 165
- O'Neill, O. 110
- optimismo, efectos beneficiosos del *ver también*
 efecto placebo 65–84
- Organismo Regulador de Medicamentos y
 Productos Sanitarios (MHRA) 20, 82
- organizaciones de pacientes
 compañías farmacéuticas que han
 establecido organizaciones de
 pacientes para cabildear 139
- conflicto de intereses con la industria
 farmacéutica 136
- organizaciones de pacientes en los
 ensayos clínicos 132, 137–139
- presionar para una mejor investigación 27

CÓMO SE PRUEBAN LOS TRATAMIENTOS

Organización Mundial de la Salud, y criterios para las pruebas de cribado 45

ortopedia, colocar yeso o no 54–55

Oxman, A.D. 126

P

pacientes

el sobrediagnóstico convierte a las

personas 31, 33, 37, 44, 156

exigir trasplante de médula ósea 28–30

incentivar la participación en ensayos

adecuados 59, 62, 107, 108, 166

investigadores-pacientes 133

lidiar con la incertidumbre 61

pacientes activistas 27, 133–142

participación de los pacientes
comprometen las pruebas imparciales
136–142

toma de decisiones compartida con

médicos 143–145, 158

y crear una mejor investigación 130–136

Parmar, M.S. 22

paroxetina (Seroxat) 99

partos, analgesia epidural en 119–129

patrocinio de investigaciones 125, 139

pensar en positivo, beneficios de 66–67

pérdidas en investigación médica 160, 166

Perkins, E. 102

Petit-Zeman, S. 59

Peto, R. 28

PHARMAC (Agencia de Gestión Farmacéutica de Nueva Zelanda) 10–12

Pirsig, R.M. viii

placebos, intervención en pruebas imparciales
73, 78–84, 124

posición para dormir, bebés 13–14, 83

preclampsia, investigación de 56, 116

preguntas correctas, hacer 61

prioridades en la investigación, distorsionadas
122–129

probabilidades, la importancia de comprender
xxii, 89

probar un negativo, imposibilidad de xx
profesionales de las ciencias sociales, incluidos
en los equipos de investigaciones clínicas
140–141

programa de la tarjeta amarilla 82

protocolos de investigación, a partir de 77
y de revisiones sistemáticas de 96
y reglamentación de 106

proyecto para un futuro mejor 164–167

prueba del talón 36

pruebas doble ciego 79–84

pruebas genéticas 43–48, 153

pruebas imparciales, principios de 64–84

ácido tranexámico después

de un traumatismo, un buen

ejemplo de prueba imparcial 90

asignación imparcial a los grupos de
tratamiento 73

comparación de algo con su similar
69–84

los pacientes corren mayor riesgo cuando
no participan en una 59

participación de los pacientes

comprometen las pruebas imparciales
136–142

por qué son necesarios 1

provisión de tratamiento como parte
de 60–63

tratamientos inciertos: uso clínico frente
a pruebas imparciales adecuadas 59,
62, 107–114, 108, 166

pruebas para escorbuto 1–2, 69

pruebas tendenciosas, estudios de esquizofrenia
como ejemplos 118

psicología y respuesta al tratamiento 66–67

psoriasis 128, 129

“publicación fragmentada” 99

publicación incompleta de los resultados de las
investigaciones 96, 163, 166

publicar resultados, la importancia de 163, 166

publicidad 97, 125–126

PubMed Health 156

pus, drenaje de 50

R

radiografías de tórax para el cribado 41–42

Rayleigh, Lord 94

reclutamiento de participantes del estudio 29,
111, 154

recuperación sin tratamiento (evolución natural)
32, 64–84, 157

reducción absoluta del riesgo 150

reemplazo de cadera 53–54, 70

registro de tratamientos, estandarización de 62

regulación de la investigación médica 105

“reloj de la enfermedad” 34

remisión/regresión espontánea 32, 64–84
rescate con células madre 28–30

en lesión cerebral traumática 56, 89, 92,
103–104, 161

revisiones sistemáticas 94–104

Base de Datos Cochrane de Revisiones
Sistemáticas (Cochrane Database of
Systematic Reviews) 156

de ensayos con nimodipino 121

de estudios de cirugía para
el cáncer de mama 28

de estudios de cribado para
el cáncer de mama 37

del tratamiento del trasplante de médula
ósea 30

diseminación 165

general x, 94–104

prácticas actuales 164

si se lleva a cabo adecuadamente se
reduce la investigación innecesaria
120–129

riesgo

cocientes de riesgos 85

conceptos que no se enseñan

correctamente en las escuelas xix

probabilidades, la importancia de
comprender xxii, 89

reducción del riesgo relativo y absoluto
150

Robinson, K.A. 93

rofecoxib (Vioxx) 5–12, 83

rosiglitazona (Avandia) 7–12

ÍNDICE

Ross, N. 2

rosuvastatina 81

S

Sackett, D.L. 126

sangría 69

Schwartz, L.M. 42, 157

seguimiento, en comparación de tratamientos 76, 83

seguridad contra efectividad, aceite de onagra 18–20

Seroxat 99

sesgo de anticipación diagnóstica 34

sesgo de duración de la enfermedad 33

sesgo de publicación 97, 163, 166

sesgo de verificación 66

sesgo *ver también* pruebas imparciales
comparación de algo con su similar 69–84

difusión incompleta de las investigaciones 96, 163

educación sobre los efectos 164

e intereses creados 98–99

ética tendenciosa; uso clínico frente a la investigación 109

manipulación 97, 98–99

“publicación fragmentada”, 99

reducción de los sesgos en las revisiones sistemáticas 95–96

sesgo de adelanto del diagnóstico y sesgo

de duración de la enfermedad 34–35

sesgo de publicación 97, 163, 166

sesgo de verificación 66

sildenafil (Viagra) 68

Silverman, W.A. xviii, 4

sistema de puntuación, deficiencia 129

sistemas informáticos de salud 62

sitio web del IQWiG 156

Smart Health Choices 156

sobrediagnóstico

cáncer de mama 38

cáncer de próstata 39

cáncer de pulmón 43

diabetes 157–158

general 157

neuroblastoma 32, 33

solución de albúmina humana 162

Spiegelhalter, D. 89

Spock, Dr. Benjamin 13, 83

Stockler, M. 39

subjetividad al evaluar los resultados 80

sulfato de magnesio en preclampsia 56, 116

suplementos de revistas 125

suprimir resultados de las investigaciones 96

Susser, M. xx

T

tabaco 65

talidomida 4–12, 70, 82

TC helicoidal 43

técnica del beso de la madre 52

terapia hormonal sustitutiva (THS) 16–20, 72

Thornton, H. 144

tiempo de supervivencia, sesgado por fecha de diagnóstico 33

toma de decisiones compartida 143–146,

158–159

tomografía computarizada (TC) 43, 47–48
toxemia del embarazo, investigaciones de 56, 116

trabajo de parto, analgesia epidural en el 119–120

transfusiones sanguíneas 50

trasplante de médula ósea 28–30

trastornos psiquiátricos, investigación de 118–129

trastuzumab (Herceptin) 9–12, 30, 137

tratamiento con láser de las manchas en vino de Oporto 51, 54

tratamientos innecesarios, evitar *ver también*
sobrediagnóstico 156

tratamientos sistémicos 25

tumorectomías 25

cribado para el cáncer de pulmón 41

investigar tratamientos empleando
“controles históricos” 71

U

universidades e investigación clínica 126

V

válvula cardíaca de Björk-Shiley 8–9

válvulas cardíacas mecánicas 8–9

“venta del cribado” 42, 46–47

Veronesi, U. 27

ver para creer 66, 80

aceite de onagra 18–20

dietilestilbestrol (DES) 15

solución de albúmina humana 162

teorías no verificadas de

sobrediagnóstico, posición para

dormir de los bebés

y daños relacionados 13

terapia hormonal sustitutiva (THS)

16–20

tratamientos para las arritmias cardíacas 14–20

Viagra 68

“vigilancia activa” reemplaza el término

“conducta expectante” 140, 141

VIH/sida

participación de los pacientes en estudios 133–135

VIH en niños 117

Vioxx 5–12, 83

vitamina B12 para el tratamiento
de la anemia perniciosa 51, 53

voluntarios sanos, riesgos de 101

W

Warlow, C. 47

Weatherall, D. 127

Welch, H.G. 157

Westgate, B. 134

Wikipedia 155

Wilson, P.M. 137

Woloshin, S. 42, 157

Z

zidovudina 135



Organización
Panamericana
de la Salud



Organización
Mundial de la Salud
OFICINA REGIONAL PARA LAS
Américas



9 789275 318478