

COMO SE PRUEBAN LOS TRATAMIENTOS

Una mejor investigación
para una mejor
atención de salud



**Organización
Panamericana
de la Salud**

Oficina Regional de la
Organización Mundial de la Salud

Imogen Evans, Hazel Thornton e
Iain Chalmers

Prefacio por Nick Ross

Cómo se prueban los tratamientos

Una mejor investigación para una mejor atención de salud

Imogen Evans, Hazel Thornton e Iain Chalmers

Edición original en inglés:
Testing Treatments: Better Research for Better Healthcare
Copyright © 2006 Imogen Evans, Hazel Thornton and Iain Chalmers

La versión original en inglés fue publicada por la Biblioteca Británica (The British Library) y desde entonces el libro ha tenido gran acogida y ha sido traducido a varios idiomas, siendo adoptado como libro de texto.

Los autores y la OPS se complacen en poner a su disposición esta traducción al español. Confiamos que su disponibilidad gratuita resulte útil e invitamos a los lectores a enviarnos sus comentarios al correo electrónico testingtreatments@jameslindlibrary.org

Esta versión en español ha sido producida con permiso expreso dado por los autores al Equipo de Promoción y Desarrollo de la investigación de la Organización Panamericana de la Salud (OPS). El libro no se vende. Esta y otras versiones del libro están disponibles en forma gratuita en: <http://www.jameslindlibrary.org/tt-downloads.html>

Imogen Evans, Hazel Thornton, e Iain Chalmers

ISBN: 978-92-75-33265-8

Reconocimiento-No comercial-Sin obras derivadas 3.0 Unported

Usted es libre de: copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra

Bajo las condiciones siguientes:

Reconocimiento. Debe reconocer los créditos de la obra de la manera especificada por el autor o el licenciador (pero no de una manera que sugiera que tiene su apoyo o apoyan el uso que hace de su obra).

No comercial. No puede utilizar esta obra para fines comerciales.

Sin obras derivadas. No se puede alterar, transformar o generar una obra derivada a partir de esta obra.

- Al reutilizar o distribuir la obra, tiene que dejar bien claro los términos de la licencia de esta obra.
- alguna de estas condiciones puede no aplicarse si se obtiene el permiso del titular de los derechos de autor
- Nada en esta licencia menoscaba o restringe los derechos morales del autor.

Advertencia: Los derechos derivados de usos legítimos u otras limitaciones reconocidas por ley no se ven afectados por lo anterior. Esto es un resumen fácilmente legible del texto legal (la licencia completa).

http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/deed.es_CO

Esta publicación ha sido financiada por fondos aportados por la Agencia Española de Cooperación Internacional para el Desarrollo – AECID, a la Organización Panamericana de la Salud.

Cómo se prueban los tratamientos

Una mejor investigación para una mejor atención de salud

Imogen Evans, Hazel Thornton e Iain Chalmers

Publicado originalmente por:

The British Library (Biblioteca Británica)

Objetivos:

1. Promover una evaluación pública más crítica de los efectos de los tratamientos.
2. Contribuir a que los pacientes y los profesionales sostengan un diálogo mejor informado acerca de las opciones terapéuticas.
3. Aumentar los conocimientos y la participación del público en las pruebas sobre los tratamientos.

Dirigido a:

1. Pacientes y lectores generales
2. Profesionales de la salud

CONTENIDO

AGRADECIMIENTOS	7
PREFACIO	9
INTRODUCCIÓN	11
1. ES NUEVO PERO NO ES MEJOR... O INCLUSO RESULTA PEOR	1
2. SE USA PERO NO SE HA PROBADO ADECUADAMENTE	15
3. CONCEPTOS BÁSICOS SOBRE LAS PRUEBAS IMPARCIALES DE LOS TRATAMIENTOS	30
4. CÓMO ENFRENTAR LA INCERTIDUMBRE ACERCA DE LOS EFECTOS DE LOS TRATAMIENTOS	47
5. INVESTIGACIÓN CLÍNICA: LA BUENA, LA MALA Y LA INNECESARIA	66
6. MENOS INVESTIGACIÓN, MEJOR INVESTIGACIÓN E INVESTIGACIÓN POR LAS RAZONES CORRECTAS	73
7. MEJORAR LAS PRUEBAS DE LOS TRATAMIENTOS ES ASUNTO DE TODOS	83
8. PROYECTO PARA UNA REVOLUCIÓN	103
RECURSOS ADICIONALES	110
REFERENCIAS	112

Los autores dedican este libro a la memoria de William Silverman (1917-2004), quien los alentó una y otra vez a desafiar a la autoridad.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a Richard Ashcroft, Patricia Atkinson, Hilda Bastian, Michael Baum, Joan Box, Noreen Caine, Harry Cayton, Jan Chalmers, Theo Chalmers, Alison Chapple, Mike Clarke, John Critchlow, Ben Djulbegovic, Robin Fox, Jo Garcia, Paul Glasziou, Bec Hanley, Elina Hemminki, Andrew Herxheimer, Tony Hope, Les Irwig, Debbie Kennett, Richard Lindley, Margaret McCartney, Wilson Ng, Ann Oakley, Michael Parker, Sophie Petit-Zeman, Uccio Querci della Rovere, Nick Ross, Eileen y David Ruxton, Harvey Schipper, Lara Speicher y Belinda Wilkinson sus útiles observaciones sobre los borradores preliminares del manuscrito. Iain Chalmers agradece su apoyo al Consejo de Investigación Médica (MRC) y al Programa de Investigación y Desarrollo del Servicio Nacional de Salud (NHS) del Reino Unido.

PREFACIO

Este libro es bueno para nuestra salud. Arroja luz sobre los misterios de cómo se toman algunas decisiones de vida o muerte. Demuestra cómo esos juicios a menudo adolecen de graves defectos, y desafía a los médicos de todo el mundo para que modifiquen su manera de actuar.

Empero, lo hace sin alarmas innecesarias, y expresa una sincera admiración por muchos de los logros de la medicina moderna. En todo momento, pretende mejorar el ejercicio de la medicina, no desacreditarlo.

Mi primer contacto con la despreocupación inveterada que afecta a la medicina se produjo en los años ochenta, cuando me invitaron a participar como miembro lego de un cuadro de consenso que se estableció para valorar las mejores prácticas en el tratamiento del cáncer de mama. Me quedé estupefacto (como tal vez lo estarán ustedes, cuando lean más al respecto en el capítulo 2). Recogimos las opiniones de investigadores y médicos destacados; descubrimos que algunos de los médicos más eminentes se guiaban por presentimientos o por meros prejuicios, y que las probabilidades de una mujer de sobrevivir, o de quedar desfigurada por una operación, dependían en gran medida de quién la trataba y cuáles eran esos prejuicios. Un cirujano estaba a favor de la mutilación heroica, otro prefería la simple extirpación del tumor, un tercero optaba por la radioterapia intensiva y así sucesivamente. Fue como si la era del método científico los hubiera pasado de largo.

En efecto, así había sido para varios de ellos, y así es para numerosos médicos hasta la fecha. Aunque las cosas han mejorado, muchos médicos talentosos, sinceros y capaces albergan una sorprendente ignorancia sobre lo que constituyen los datos probatorios científicos sólidos. Hacen lo que hacen porque fue lo que les enseñaron en la escuela de medicina, porque lo hacen otros médicos o porque, en su experiencia, funciona. Pero la experiencia personal, aunque seductora, a menudo es terriblemente engañosa, como lo demuestra este libro con brutal claridad.

Algunos médicos opinan que es ingenuo querer aplicar el rigor científico al tratamiento de pacientes de forma individual. La medicina, afirman, es a la vez una ciencia y un arte. Sin embargo, por noble que esto suene, es una contradicción. Desde luego, el conocimiento médico es finito y, ante un determinado individuo, las complejidades son casi infinitas, de manera que siempre hay un elemento de incertidumbre. En la práctica, la buena medicina por lo común requiere buenas conjeturas. Sin embargo, en el pasado, con demasiada frecuencia muchos profesionales de la medicina han perdido de vista lo que distingue a las conjeturas de los datos probatorios convincentes. A veces incluso proclaman su certeza, cuando en realidad hay un alto grado de duda. Pasan por alto la información fiable porque no saben bien a bien cómo interpretarla.

Este libro explica la diferencia entre la experiencia personal y las formas mejores, aunque más complejas, de distinguir entre lo que funciona y lo que no funciona, entre lo que es inocuo y lo que no lo es. En la medida de lo posible, evita los términos técnicos y utiliza expresiones llanas, como “pruebas imparciales”. Advierte que la ciencia, como todo lo humano, es susceptible de errores y sesgos, ya sea por equivocación, por vanidad o por las exigencias del mercado, lo cual resulta especialmente pernicioso en la medicina. Por otra parte, les recuerda a los lectores que, pese a todo, es el enfoque meticuloso de la ciencia lo que ha dado origen a la mayoría de los adelantos más notables del conocimiento humano. Los médicos (y quienes trabajan en los medios masivos de comunicación, como yo) deben dejar de desacreditar a la investigación clínica como “experimentos con conejillos de Indias humanos”; por el contrario, hay un imperativo moral para que los profesionales de la medicina promuevan el acceso de sus pacientes a la pruebas imparciales, y para que los pacientes participen en ellas.

Este libro es importante para cualquier persona que esté interesada en su propia salud o la de su familia, o en las políticas de salud. A menudo se ve a los pacientes como receptores pasivos de la atención de salud y no como participantes en ella. La tarea nos concierne tanto a nosotros, el público lego en cuyo nombre se practica la medicina y de cuyo bolsillo se paga a los médicos, como a los propios médicos y a los investigadores médicos. Si somos consumidores pasivos de la medicina, nunca mejoraremos las normas de su ejercicio. Si preferimos las respuestas simplistas, obtendremos pseudociencia. Si no exigimos que los tratamientos se sometan a pruebas rigurosas, recibiremos tratamientos inútiles y a veces peligrosos junto con lo que realmente funciona.

Este libro es una exhortación para mejorar las cosas y está dirigido ante todo a los pacientes. Pero también es un libro importante para los médicos, los estudiantes de medicina y los investigadores; sus lecciones sin duda les serán útiles. En un mundo ideal, sería lectura obligatoria para todos los periodistas y debería estar al alcance de todos los pacientes, porque si los médicos son incompetentes para juzgar las pruebas que aporta la ciencia, nosotros, cuya mortalidad depende de ello, en general somos todavía más incompetentes.

Una cosa le aseguro al lector: si el tema de cómo se prueban los tratamientos es nuevo para usted, una vez que haya leído este libro, los consejos de su médico nunca serán lo mismo que antes.

Nick Ross

Presentador de televisión y radio y periodista

12 de junio de 2005

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 la 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?* 1998¹

Los autores hemos sido colegas durante muchos años, y compartimos no solo la camaradería profesional, sino también una convicción profundamente arraigada de que los tratamientos médicos, sean nuevos o viejos, deben basarse en datos probatorios sólidos. Nuestra experiencia conjunta en los terrenos de la atención de salud y la investigación en esta materia indica que a menudo no es así. Y eso es lo que nos motivó a escribir este libro.

La curiosidad de Imoge Evans (IE) acerca de los datos probatorios que sustentaban los tratamientos que les prescribía a sus pacientes se avivó durante su trabajo como investigadora médica. Cuando se convirtió en periodista médica en *The Lancet*, fue testigo de los intentos descarados de algunas empresas farmacéuticas e investigadores de ocultar la verdad, distorsionando o adornando los resultados de sus investigaciones. En cuanto a Hazel Thornton (HT), una invitación inesperada para participar en un ensayo clínico de dudosa calidad le hizo darse cuenta de que debía participar activamente en la búsqueda de avances en el tratamiento que recibía, y no ser tan solo una receptora más o menos pasiva de la atención médica. A partir de entonces, impulsa vigorosamente la colaboración entre los profesionales de la salud y los pacientes, con el objeto de lograr que haya investigaciones útiles y que estos últimos reciban información de buena calidad. La obsesión de Iain Chalmers (IC) porque se valoren en forma rigurosa los efectos de lo que hacen los médicos a sus pacientes empezó cuando trabajaba en un campamento para refugiados palestinos: algunos de sus pacientes parecían morir porque él los atendía como le habían enseñado en la escuela de medicina. Desde entonces, ha promovido con gran empeño la postura de que las decisiones en materia sanitaria deben sustentarse en datos probatorios imparciales derivados de investigaciones pertinentes, y en particular en los resultados de las revisiones sistemáticas de ensayos clínicos comparativos.

Cada año, los estudios sobre los efectos de los tratamientos generan un alud de resultados. Lamentablemente, gran parte de esta investigación no aborda las necesidades de los pacientes, y aun cuando lo hace, las pruebas científicas que aporta a menudo son poco fiables. Esperamos que nuestro libro contribuya a una mejor comprensión de cómo los tratamientos pueden y deben probarse de manera imparcial. 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 y se diseñe con el objetivo de responder las preguntas que les importan a los pacientes y a los profesionales de la salud a quienes recurren en busca de ayuda.

En el capítulo 1, se describe cómo algunos tratamientos nuevos han tenido efectos perjudiciales inesperados, cómo los efectos anhelados de otros no llegaron a materializarse y cómo se refutaron las predicciones de que ciertos tratamientos no funcionarían. Además, algunos resultados útiles de la investigación no se han aplicado en la práctica. En el capítulo 2, destacamos el hecho de que muchos tratamientos y pruebas de detección que se usan con frecuencia no se han evaluado adecuadamente. El capítulo 3 ofrece algunos “detalles técnicos”. En él se describen las bases de cómo hacer pruebas imparciales de los tratamientos, con particular hincapié en la importancia de reducir los posibles sesgos y tener en cuenta la intervención de la casualidad o el azar. Este capítulo también introduce conceptos tales como ensayos clínicos aleatorizados y placebos. En el capítulo 4 se mencionan algunas de las muchas incertidumbres que prevalecen en casi todos los aspectos de la atención de salud y cómo enfrentarlas. El capítulo 5 contrasta las diferencias fundamentales entre la investigación buena, la mala y la innecesaria con relación a los efectos de los tratamientos. En el capítulo 6 se comenta hasta qué punto la investigación que se hace está distorsionada por las prioridades académicas y comerciales, y no aborda cuestiones que podrían tener una verdadera repercusión en el bienestar de los pacientes. El capítulo 7 detalla lo que podrían hacer los pacientes para que los tratamientos se sometan a mejores pruebas. Y en el capítulo 8 se presenta un “proyecto para una revolución” en la manera de probar los tratamientos: una serie de medidas prácticas que podrían adoptarse hoy mismo para que esto sea realidad. Cada capítulo contiene referencias a una selección de materiales de consulta. 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 sección de Recursos adicionales al final del libro ofrece más fuentes de información.

Si bien el libro describe el daño que han causado algunos tratamientos estudiados inadecuadamente, nuestra intención no es minar la confianza de los pacientes en los profesionales de la salud que los atienden. Nuestro objetivo es mejorar la comunicación y fomentar la confianza. Pero esto solo sucederá cuando los pacientes puedan ayudar a sus médicos a valorar con actitud crítica las opciones de tratamiento. Esperamos que al terminar el libro usted, lector, compartirá en cierta medida nuestro profundo interés por el tema y, en consecuencia, hará preguntas incómodas acerca de los tratamientos, reconocerá las áreas donde faltan conocimientos médicos y participará en las investigaciones a fin de obtener respuestas que nos beneficien a todos.

1. ES NUEVO PERO NO ES MEJOR... O INCLUSO RESULTA PEOR

Parecería que cada semana aparece una noticia sobre algún efecto colateral imprevisto de un medicamento, un accidente quirúrgico, una infección descontrolada o un embarazo mal atendido. Algunos críticos van más lejos: presentan a la actual medicina basada en la ciencia como un ente deshumanizando... como si la carnicería que precedió a la cirugía moderna o los venenos que alguna vez se aceptaron como medicamentos hubieran sido más humanitarios.²

LA MUERTE DE REY CARLOS II

Sir Raymond Crawford (1865-1938) escribió un relato vívido de la muerte del rey Carlos II en 1685. El rey había sufrido un ataque de apoplejía. Sus médicos de inmediato se pusieron en acción, con una diversidad de tratamientos a cual más despiadados:

“Le extrajeron 16 onzas de sangre de una vena del brazo derecho, con un buen efecto inmediato. Según la práctica aprobada en aquel tiempo, se permitió al rey quedarse en la silla donde lo sorprendieron las convulsiones. Le mantuvieron los dientes abiertos por la fuerza para que no se mordiera la lengua. El régimen consistía, según lo describe sucintamente Roger North, en lograr primero que despertara y después evitar que se durmiera. Se habían despachado mensajes urgentes a los numerosos médicos personales del rey, que acudieron con prontitud para atenderlo; se les convocó sin reparar en las distinciones de credo y postura política, y ellos acudieron. Ordenaron que se le aplicaran ventosas en los hombros sin demora, y que se realizara una escarificación profunda, con la cual lograron extraer otras ocho onzas de sangre. Se administró un potente emético de antimonio [un medicamento para provocar el vómito], pero como tan solo pudieron hacer que el rey tragara una pequeña porción, decidieron duplicar la seguridad del tratamiento con una dosis completa de Sulfato de Cinc. Le dieron purgantes potentes, complementados con una sucesión de clisteres [enemas]. Le cortaron el pelo al rape y le aplicaron sustancias vesicantes cáusticas en toda la cabeza. Y por si todo ello no fuera suficiente, también se solicitó el cauterio al rojo vivo. El Rey pidió disculpas por ‘tardar un tiempo desmedidamente largo en morir’.”

Crawford R. *Last days of Charles II*. Oxford: The Clarendon Press, 1909.

No obstante, la medicina moderna ha sido sumamente exitosa.³ El descubrimiento de medicamentos eficaces ha revolucionado el tratamiento de los ataques cardíacos y la hipertensión; también ha permitido a muchas personas con esquizofrenia abandonar los hospitales psiquiátricos para vivir en casa. La eficacia de los medicamentos para las úlceras del estómago ha hecho innecesaria la cirugía mayor, y ciertos tratamientos fútiles, como los regímenes a base de leche, hoy son historia. La vacunación de los niños ha hecho de la poliomielitis y la difteria recuerdos lejanos. Es fácil olvidar que la leucemia alguna vez fue una enfermedad casi siempre mortal, y que muchos pacientes en la actualidad viven con otros cánceres en lugar de morir de ellos. En África occidental y ecuatorial, una enfermedad llamada oncocercosis o ceguera de los ríos, causada por la larva de cierto tipo de mosca, solía dejar ciegas a muchas personas. Ahora prácticamente está erradicada, gracias al tratamiento farmacológico.

Las técnicas modernas de obtención de imágenes también han traído beneficios considerables. El ultrasonido, la tomografía computadorizada (TC) y las imágenes por resonancia magnética (IRM) han contribuido a que los pacientes se diagnostiquen con precisión y reciban el tratamiento correcto. Por ejemplo, la IRM puede revelar qué tipo de apoplejía o accidente cerebrovascular ha sufrido un paciente. Si la apoplejía se debe a un sangrado en el cerebro (accidente cerebrovascular hemorrágico), entonces la aspirina, que es útil en otros tipos de apoplejías, puede ser peligrosa. Las técnicas quirúrgicas y anestésicas también han mejorado notablemente. Las articulaciones artificiales han ayudado a innumerables personas, y los trasplantes de órganos se han vuelto comunes.

Desde luego, muchas mejoras en la salud son consecuencia de los progresos sociales y en la salud pública, como el acceso al agua potable, el saneamiento y las mejoras en la nutrición y la vivienda. Pero incluso para los escépticos sería difícil pasar por alto las notables repercusiones de la atención médica moderna. El aumento en la esperanza de vida durante el último medio siglo puede atribuirse a una mejor atención de salud, lo mismo que los años con una mejor calidad de vida para las personas con enfermedades crónicas (persistentes).⁴

Sin embargo, hasta la fecha, muchas de las decisiones médica se basan en información deficiente, y todavía hay demasiados tratamientos médicos que dañan a los pacientes y tratamientos útiles que no se usan lo suficiente (véase abajo y el capítulo 5). Es inevitable la incertidumbre acerca de los efectos y la eficacia cuando surgen tratamientos nuevos: muy rara vez los efectos de un tratamiento son contundentemente obvios. Así pues, son necesarias las pruebas imparciales, diseñadas con cuidado, para reconocer los efectos de manera fiable (véase el capítulo 3). Sin una evaluación justa e imparcial, es decir, no sesgada, se corre el riesgo de considerar útiles algunos tratamientos que son inútiles o aun perjudiciales o, por el contrario, de que los tratamientos útiles se desechen como inservibles. Las teorías no verificadas sobre los efectos de los tratamientos, por convincentes que parezcan, no bastan. Algunas teorías han predicho que ciertos tratamientos funcionarían, pero las pruebas científicas revelaron lo contrario; otras teorías predijeron confiadamente que un tratamiento no serviría cuando, de hecho, las pruebas indicaron que sí.

Cómo se prueban los tratamientos

No hay nada nuevo en ello: 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 mataba a un gran número de marineros durante los viajes largos. Demostró así que las naranjas y los limones, que contienen vitamina C, eran una cura muy eficaz. En esencia, Lind llevó a cabo lo que ahora se denomina un ensayo comparativo.

En 1747, cuando servía como cirujano de a bordo en el buque de guerra HMS *Salisbury*, Lind reunió a 12 de sus pacientes con escorbuto en etapas 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 los capítulos 3 y 4, en particular el recuadro de Harrison en el capítulo 4). En seguida, Lind les asignó a los marineros, de dos en dos, alguno 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 ganaron sin lugar a dudas, y más adelante el Almirantazgo ordenó que se abastecieran todos los buques con jugo de limón con lo cual, para fines 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 Lind demostró que estas dos autoridades estaban equivocadas. Y no es raro que las autoridades médicas se equivoquen (véase abajo y los capítulos 2, 5 y 6).

Hoy en día, con frecuencia se ponen de relieve incertidumbres similares acerca de los efectos de los tratamientos, cuando los médicos y otros profesionales de la salud difieren acerca del mejor método para tratar un padecimiento determinado (véase el capítulo 4). Al abordar estas incertidumbres, el público y los médicos pueden tener una participación destacada. 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 médicos deben cerciorarse de que sus recomendaciones terapéuticas se basan en datos probatorios sólidos, los pacientes tienen la obligación de exigirlos. Solo mediante esta asociación indispensable podrá el público tener confianza en todo lo que la medicina moderna tiene que ofrecer (véase el capítulo 7).

EFECTOS NEGATIVOS INESPERADOS

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 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 de mujeres que, tras haber sufrido abortos espontáneos y partos de niños muertos, 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 la matriz, debido a “insuficiencia placentaria”. Así pues, durante los embarazos quinto y sexto, 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, tal conclusión nunca se fundamentó en los estudios imparciales que de hecho se realizaron y publicaron durante los años en que se trató a esta paciente.⁵

Peor aún, casi 20 años después, la madre de una joven con un tumor raro de la vagina propuso que el cáncer de su hija podría deberse al DES que le habían prescrito años atrás, durante el embarazo.⁶ Desde entonces, numerosos estudios han revelado una multitud de efectos colaterales graves del DES, tanto en hombres como en mujeres que estuvieron expuestos a la hormona en el vientre de sus madres, entre ellos no solo una mayor frecuencia de cánceres, sino también anomalías raras del aparato reproductor.

Para cuando se declaró oficialmente que el DES no debe usarse en el embarazo, varios millones de hombres y mujeres habían estado expuestos a este medicamento. Dado lo que sabemos ahora, si los médicos hubieran sabido cómo reconocer las investigaciones más fiables sobre el DES que se publicaron en los años cincuenta, muchos no lo habrían prescrito. Por si fuera poco, nunca se demostró en realidad que el DES fuera eficaz para el padecimiento para el cual se prescribía. Lamentablemente, un gran número de médicos pasaron por alto esta falta de fundamentos científicos de su utilidad.⁷

Otro ejemplo escalofriante de un tratamiento médico que hizo más daño que bien es la talidomida.⁸ Este somnífero se introdujo a fines de los años cincuenta como una opción más segura que los barbitúricos que se prescribían comúnmente en esa época; a diferencia de éstos, las sobredosis de talidomida no provocaban coma. La talidomida se recomendó sobre todo a las embarazadas, en quienes también se usaba para tratar las náuseas matutinas.

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 las perspectivas de los bebés prematuros. En los siguientes años, se reconoció con pesar que varios de los cambios en 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 de 1942 y 1954. Se descubrió que este trastorno era consecuencia de la manera como 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 cómo es necesario 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.

Luego, a principios de los años sesenta, los obstetras empezaron a ver casos de recién nacidos con graves malformaciones en brazos y piernas. Esta alteración, antes muy rara, producía un acortamiento tal que las manos y los pies parecían brotar directamente del tronco. Algunos médicos en Alemania y Australia relacionaron estas malformaciones de los recién nacidos con el hecho de que las madres hubieran tomado talidomida al principio del embarazo. Una mujer alemana, madre de un bebé afectado, tuvo una participación crucial en el descubrimiento: comentó que había sentido hormigueo y debilidad en manos y pies cuando estaba tomando el medicamento, lo que puso a los médicos a pensar.

A fines 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 indemnizaciones. El número de víctimas con estas terribles anomalías fue inmenso: en los casi 50 países donde se prescribió la talidomida (en algunos de los cuales incluso se vendía sin receta médica), miles de bebés resultaron afectados. La tragedia de la talidomida conmocionó por igual a los médicos, la industria farmacéutica y los pacientes, y originó una transformación radical del proceso de desarrollo y aprobación de los medicamentos en todo el mundo.⁹

EL PROGRAMA DE LA TARJETA AMARILLA

El llamado “Programa de la tarjeta amarilla” se implantó en Gran Bretaña en 1964, después de que las malformaciones de nacimiento causadas por la talidomida pusieron de manifiesto que era en extremo importante reconocer los problemas que surgieran tras la autorización de los medicamentos. Desde entonces, se han presentado 400.000 notificaciones al CSM [sigla en inglés de Comité sobre la Inocuidad de los Medicamentos], una unidad del Departamento de Salud que recibe y analiza los resultados. Al principio, solo los médicos podían enviar notificaciones, pero se ha alentado a enfermeras, farmacéuticos, forenses, dentistas, técnicos radiólogos y optometristas para que firmen y envíen las tarjetas. Tras una revisión del programa el año pasado, ahora se invita a los pacientes y a quienes cuidan de ellos a informar sobre presuntas reacciones adversas, dentro de un programa piloto lanzado el mes pasado en: www.yellowcard.gov.uk. Usted puede no solo enviar una notificación en línea, sino también ver lo que han enviado otras personas. Esto da una buena idea sobre las tendencias respecto al uso de un determinado medicamento, aun cuando se trate de informes sobre sospechas que no se han comprobado.

McCartney M. Doctor's notes. *The Guardian*: Health 2005 Feb 8, p9.

El practolol quizá no sea tan conocido como la talidomida, pero también causó mucho daño. El practolol pertenece a un grupo de medicamentos llamados betabloqueadores, que se usan para tratar las enfermedades del corazón causadas por un suministro deficiente de sangre a ese órgano, y también para controlar las irregularidades en el ritmo cardíaco. Al aparecer los primeros betabloqueadores, hubo advertencias en sentido de que no debían usarse en los pacientes con asma porque empeoraban su dificultad para respirar. También tendían a causar la llamada “depresión por betabloqueadores”. Cuando se comercializó el practolol, que se autorizó después probarlo en animales y de ensayos clínicos breves en pacientes, se anunció que tenía un efecto más específico sobre el corazón que sus antecesores y que por ello era más seguro para los pacientes asmáticos. También causaba menos depresión. En términos generales, parecía sumamente prometedor.

No obstante, pasados cuatro años, en algunos de los pacientes que lo habían usado se puso de manifiesto un cúmulo de efectos colaterales, conocidos como el “síndrome del practolol”.¹⁰ Se presentaron complicaciones oculares, como resequedad de los ojos por una producción escasa de lágrimas, conjuntivitis y daño a la córnea que ocasionaba un deterioro de la visión. También se describieron reacciones en la piel, sordera y un padecimiento grave llamado peritonitis esclerosante, en la cual el revestimiento del abdomen, normalmente translúcido, se convierte en una masa de tejido cicatrizal fibroso que estrangula a los intestinos y otros órganos abdominales.

En retrospectiva, desde que se inició el uso clínico del practolol, los pacientes les habían notificado los síntomas oculares a sus médicos de cabecera, pero éstos no relacionaron dichas molestias con el medicamento. Tal demora para reconocerlo cobró un precio muy elevado: cuando el fabricante retiró el practolol del uso por los médicos generales en 1975, el fármaco había dejado al menos 7.000 víctimas tan solo en el Reino Unido.

Treinta años después, las leyes y reglamentos que norman la investigación de los medicamentos se han vuelto considerablemente más estrictos. ¿Podría esto suceder otra vez? Los riesgos son menores indudablemente, pero aun con las mejores prácticas para investigar los medicamentos, no puede haber una garantía absoluta de inocuidad. La historia del practolol ofrece una lección reveladora que hoy sigue siendo cierta: las observaciones de los pacientes y la vigilancia clínica siguen teniendo una importancia vital para reconocer las reacciones inesperadas a los fármacos.¹¹

EFFECTOS ESPERADOS QUE NO SE MATERIALIZAN

No piensen los lectores que solo los medicamentos pueden hacer daño; los consejos también pueden ser letales. La mayoría de las 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. Y sin embargo, con uno de sus consejos bienintencionados, el doctor Spock cometió un grave error. Con una lógica que parecía irrefutable, y sin duda 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 el costado de la cabeza [...] Creo que es preferible acostumbrar 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 manera rigurosa, ocasionó decenas de miles de casos de muerte súbita del lactante (también llamada “muerte en la cuna”) que pudieron prevenirse.¹² 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 opuesto. Cuando surgieron pruebas científicas claras de los efectos perjudiciales que tenía para los bebés el dormir boca abajo, en los años ochenta, tanto los médicos como los medios masivos de comunicación se dieron a la tarea de advertir 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 aquella lamentable recomendación del doctor Spock.

LAS RECOMENDACIONES BASADAS EN UNA TEORÍA NO VERIFICADA PUEDEN SER MORTALES

La recomendación de poner a los lactantes a dormir boca abajo ganó impulso en Estados Unidos al publicarse la edición de 1956 del libro *El primer año del bebé*, del doctor Spock. En Europa y Australasia se difundió una recomendación similar cerca de un decenio después, que fue seguida por un aumento drástico en la incidencia del síndrome de muerte súbita del lactante durante los años setenta y ochenta, así como en la proporción de bebés a los que ponían a dormir boca abajo. Si se hubiera revisado sistemáticamente la información en 1970, se habría descubierto un incremento al triple en el riesgo de muerte súbita del lactante entre los bebés que dormían boca abajo en comparación con cualquier otra posición. Sin embargo, pocos investigadores habrían estado conscientes de tales resultados, aunque se publicó un primer resumen en 1988. No fue hasta principios de años noventa, después que la incidencia de muerte súbita del lactante descendió en cerca de 70% en aquellas regiones donde los investigadores habían dado marcha atrás a la recomendación anterior, que se lanzaron campañas nacionales con el lema “a dormir boca arriba”. En el Reino Unido, esto fue 21 años después de contar con los primeros datos científicos claros del daño, y a un costo de cuando menos 11.000 muertes prevenibles de lactantes. En Estados Unidos, donde dormir boca abajo fue común durante mucho más tiempo, la mortalidad fue considerablemente mayor.

Adaptado de: Gilbert R, Salanti G, Harden M, See S.
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

La recomendación del Spock puede haber parecido lógica, pero se basaba en una teoría sin verificar. No es difícil encontrar ejemplos de los peligros que esto implica. Después de un ataque cardíaco, algunas personas presentan trastornos del ritmo del corazón llamados arritmias. Quienes las padecen tienen más probabilidades de morir en forma prematura. Ya que hay medicamentos que suprimen las arritmias, parecería lógico suponer que tales medicamentos también reducirían el riesgo de una muerte prematura después de sufrir un ataque cardíaco. De hecho, 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 examinaron por primera vez en forma sistemática los datos probatorios derivados de los ensayos, no hubo indicios de que estos medicamentos redujeran la mortalidad.¹³ Sin embargo, se les 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 Estados Unidos. Mataban a más estadounidenses cada año que los que habían muerto en combate durante toda la guerra de Viet Nam.¹⁴ Más adelante se supo que, por razones comerciales, nunca se habían publicado los resultados de algunas pruebas que indicaban que los antiarrítmicos eran letales.¹⁵

Si fuera posible limitar el grado de daño cerebral en los pacientes que sufren una apoplejía o accidente cerebrovascular, sus probabilidades de discapacidad se reducirían. En los años ochenta, el nimodipino, perteneciente a un grupo de medicamentos llamados antagonistas del calcio, se probó con ese objetivo en pacientes afectados por accidentes cerebrovasculares, y algunos experimentos en animales ofrecieron resultados alentadores. El futuro se antojaba brillante para el nimodipino a raíz de que un ensayo clínico en pacientes con accidentes cerebrovasculares, publicado en 1988, pareció indicar un efecto beneficioso. Sin embargo, los resultados de varios otros ensayos clínicos del nimodipino y otros antagonistas del calcio fueron contradictorios. Una posibilidad era que los pacientes se beneficiaran solo si los medicamentos se administraban poco después del accidente cerebrovascular, como pareció confirmarlo una revisión de los ensayos con nimodipino. Pero en 1999, cuando se examinaron sistemáticamente las pruebas científicas acumuladas a partir de los ensayos clínicos que abarcaban a casi 8.000 pacientes, no se descubrió un efecto benéfico en general de estos medicamentos, aunque se usaran en fase temprana.¹⁶ Dado que el uso del nimodipino al parecer se había basado en datos probatorios sólidos, ¿cómo pudo ocurrir esto? Cuando los resultados de los experimentos en animales se examinaron en forma sistemática por primera vez,¹⁷ teniendo en cuenta los resultados de la investigación en los pacientes, quedó claro que los resultados en los animales eran dudosos en el mejor de los casos. Así pues, ni siquiera había existido en un principio una justificación convincente para llevar a cabo las pruebas en los pacientes con accidentes cerebrovasculares (véase el capítulo 5).

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 algunos datos probatorios de 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 THS durante plazos más largos en busca de los mencionados efectos benéficos y varios otros. Sin embargo, el sustento 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 (véase arriba y el segundo recuadro del capítulo 3). Luego, en 1997, surgió una advertencia de que la recomendación quizá estaba equivocada:

algunos investigadores de Finlandia y el Reino Unido¹⁸ examinaron, en forma sistemática, los resultados de estudios bien realizados. Descubrieron que, lejos de reducir las enfermedades cardíacas, la THS tal vez las aumentaba. Algunos personajes destacados rechazaron esta conclusión, pero dos grandes ensayos no sesgados ya confirmaron los resultados tentativos. Si los efectos de la THS se hubieran evaluado en forma adecuada cuando se le introdujo originalmente, las mujeres no habrían estado mal informadas y muchas de ellas no habría muerto de manera prematura. Para agravar la situación, los datos probatorios imparciales ahora demuestran que la THS aumenta el riesgo de accidentes cerebrovasculares y de cáncer de mama.¹⁹

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

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 esteroides es eficaz para este padecimiento, hubo preocupación por sus efectos colaterales. A principios de los años ochenta, un extracto vegetal natural, el aceite de onagra, surgió como una posible opción para sustituir los esteroides, con pocos efectos colaterales.²⁰ 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 el eccema estaba alterada la manera en la cual se metaboliza (se transforma) el AGL en el cuerpo. Así pues, teóricamente, sería útil administrar suplementos de AGL. El aceite de borraja contiene cantidades todavía mayores de AGL y también se recomendó para el eccema.

El AGL demostró ser inocuo, pero, ¿era eficaz? Se realizaron numerosos estudios para investigarlo, pero arrojaron resultados contradictorios. 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 que varios investigadores, sin relación con los fabricantes del aceite de onagra, revisaran 20 estudios, tanto publicados como inéditos. No se encontraron pruebas que demostraran los beneficios. El Departamento nunca dio a conocer públicamente el informe por las objeciones de los fabricantes del producto. No obstante, cinco años después, otra revisión del aceite de onagra y el aceite de borraja por los mismos investigadores, que en esa ocasión sí se publicó, demostró que los estudios más extensos y completos no arrojaban datos probatorios convincentes de que estos tratamientos funcionaran.²¹

EL PROGRAMA DE LA TARJETA AMARILLA

El llamado “Programa de la tarjeta amarilla” se implantó en Gran Bretaña en 1964, después de que las malformaciones de nacimiento causadas por la talidomida pusieron de manifiesto que era en extremo importante reconocer los problemas que surgieran tras la autorización de los medicamentos. Desde entonces, se han presentado 400.000 notificaciones al CSM [sigla en inglés de Comité sobre la Inocuidad de los Medicamentos], una unidad del Departamento de Salud que recibe y analiza los resultados. Al principio, solo los médicos podían enviar notificaciones, pero se ha alentado a enfermeras, farmacéuticos, forenses, dentistas, técnicos radiólogos y optometristas para que firmen y envíen las tarjetas. Tras una revisión del programa el año pasado, ahora se invita a los pacientes y a quienes cuidan de ellos a informar sobre presuntas reacciones adversas, dentro de un programa piloto lanzado el mes pasado en: www.yellowcard.gov.uk. Usted puede no solo enviar una notificación en línea, sino también ver lo que han enviado otras personas. Esto da una buena idea sobre las tendencias respecto al uso de un determinado medicamento, aun cuando se trate de informes sobre sospechas que no se han comprobado.

McCartney M. Doctor's notes. *The Guardian*: Health 2005 Feb 8, p9.

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 tenía ningún control de las cosas una vez que me ponían el implante, y además, después de varios años padecía muchos dolores de cabeza. Fuera de eso, me sentía en muy buena forma física.

Sin embargo, mi cirujano me aseguraba que la THS tenía muchas ventajas y que me sentaba 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 le había usado en sus primeros años. Ahora era útil para el corazón, para la osteoporosis, y daba cierta protección contra los accidentes cerebrovasculares. Cada vez que iba a consulta con mi cirujano, parecía contar con más datos científicos sobre las ventajas de usar THS.

Mi cirujano se jubiló en el 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 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 los legos 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 que otras mujeres sienten lo mismo.

Huntingford CA. Confusion over benefits of hormone replacement therapy.

Lancet 2004;363:332.

Faltaba algo por confirmar: quizás el AGL solo servía en dosis muy altas. En 2003, una prueba imparcial y realizada con cuidado desechó esta última afirmación.²² Irónicamente, para cuando se publicaron estos resultados, el Organismo de Control de Medicamentos le había retirado la licencia en octubre de 2002 al aceite de onagra, un medicamento costoso, porque no había pruebas de que fuera útil.

Es igualmente importante no dejarse deslumbrar por los presuntos éxitos del más novedoso recurso de alta tecnología para una enfermedad que puede ser mortal. Las infecciones graves por ciertas bacterias pueden ocasionar una complicación también muy grave llamada choque séptico. Éste suele presentarse en personas con una enfermedad subyacente o con trastornos del sistema inmunitario. En los pacientes con choque séptico, la presión arterial baja hasta niveles peligrosos y los principales órganos del cuerpo fallan. A pesar de un tratamiento intensivo para la infección, pueden morir hasta cuatro de cada cinco pacientes.²³

Aunque no se sabe con certeza cómo causan las bacterias el choque séptico, algunas investigaciones científicas desde los años ochenta derivaron en una teoría que relacionaba a este padecimiento con un funcionamiento deficiente del sistema inmunitario. Las infecciones bacterianas más graves son causadas por bacterias gramnegativas (término relativo a un método común para clasificar las bacterias). Se sabe que las bacterias gramnegativas tienen especial propensión a causar choque séptico, aunque algunas bacterias grampositivas también pueden ocasionarlo. Las bacterias gramnegativas producen choque séptico al arrojar al torrente sanguíneo unas sustancias tóxicas llamadas endotoxinas, que a su vez estimulan a las células para que liberen otras sustancias llamadas citocinas. Las citocinas dañan las paredes de los capilares, los pequeños vasos sanguíneos que abarcan todo el cuerpo; el líquido se fuga por las paredes de los capilares, lo que origina el descenso en la presión arterial y el estado de choque.

Al proponer que los efectos del choque séptico se reducirían si fuera posible eliminar de la sangre las endotoxinas y citocinas perjudiciales, los científicos usaron la biotecnología más novedosa para producir anticuerpos específicamente dirigidos a neutralizar los efectos de las endotoxinas. Esos anticuerpos se probaron primero en animales, con resultados alentadores: podía prevenirse el choque por gramnegativos, siempre y cuando se administraran los anticuerpos en una fase inicial de la infección. Sin embargo, la dificultad que enfrentan los médicos cuando un paciente presenta choque séptico es que resulta imposible afirmar de inmediato si está causado por bacterias gramnegativas o grampositivas. Los resultados de los análisis pueden tardar hasta 72 horas. No obstante, se señaló que la primera prueba imparcial (no tendenciosa) en los pacientes había sido un éxito.²⁴

Pero pronto comenzaron a surgir dudas. Ante un escrutinio más detallado, quedó claro que los resultados no se habían interpretado correctamente. Los ensayos clínicos posteriores de los anticuerpos “hechos a la medida” no lograron demostrar beneficio alguno, y en ocasiones incluso revelaron un ligero efecto perjudicial. Los resultados de los estudios imparciales, que fueron negativos una y otra vez, desafiaron la teoría científica acerca del sistema inmunitario en el choque séptico y

mostraron que la relación entre endotoxinas, citocinas y choque séptico era mucho más compleja de lo que se había pensado. Como era de esperar, el entusiasmo inicial por el uso de los anticuerpos se esfumó.

POR QUÉ HACEMOS LO QUE HACEMOS

[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 afectos a los procedimientos diagnósticos] y consultas innecesarias), nos parece que debemos hacerlo; o por el temor (del 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.

* Esta alusión se refiere a Estados Unidos, donde un residente es el médico especialista en proceso de adiestramiento.

Parmar MS. We do things because.
British Medical Journal Rapid Response, 2004, March 1.

PUNTOS CLAVE

- Los estudios sesgados o tendenciosos (parciales) pueden ocasionar enfermedades prevenibles y muertes prematuras.
- Ni la teoría ni la opinión profesional por sí solas son una guía fiable para obtener tratamientos inocuos y eficaces.
- Las revisiones sistemáticas de los estudios son indispensables para diseñar y entender los experimentos, tanto en animales como en seres humanos.
- Los pacientes pueden dirigir la atención a los efectos inesperados de los tratamientos.

2. SE USA PERO NO SE HA PROBADO ADECUADAMENTE

En el capítulo 1 se comentó que algunos tratamientos nuevos han tenido efectos perjudiciales inesperados, que los efectos que se esperaban de otros no lograron materializarse y que las predicciones de que ciertos tratamientos no servirían resultaron equivocadas. En el presente capítulo se expone cómo algunos tratamientos que se usan con frecuencia pueden no haberse investigado de manera adecuada. ¿Cómo es posible? Los tratamientos recomendados para el cáncer de mama, que suelen aparecer en las noticias, nos ofrecen algunas lecciones especialmente valiosas.

CUANDO “MÁS” NO NECESARIAMENTE SIGNIFICA “MEJOR”

A lo largo del siglo XX y aun en el XXI, las mujeres con cáncer de mama han soportado algunos tratamientos brutales y aflictivos en grado sumo. Estos tratamientos, tanto quirúrgicos como médicos, rebasaron con 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 probable sería que dominara al cáncer. Fueron necesarios muchos años para que unos cuantos médicos valerosos y algunos defensores de las pacientes, hablando sin reparos, lograran desterrar tantas creencias erróneas. 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 pacientes con cáncer imaginar que un mejor resultado se debe a un tratamiento más drástico. Los ensayos aleatorizados que comparan el tratamiento drástico con el tratamiento 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. “

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

Incluso en la actualidad, el temor, combinado con la creencia de que más debe ser mejor, motiva la selección de tratamientos. Esto lleva a algunas pacientes y a sus médicos a optar por tratamientos “tradicionales”, mutilantes y dolorosos, que no han demostrado con pruebas fiables ser mejores que otros métodos más simples. ¿Cómo es posible?

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 iba en primer lugar del sitio original 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, mejores serían las probabilidades de detener la propagación del cáncer. El tratamiento consistía básicamente en una amplia operación “local”, es decir, una operación en la mama y la región cercana. Quizá se le consideraba local, pero una mastectomía radical era todo menos eso: implicaba extirpar grandes porciones de los músculos del pecho y mucho tejido linfático de las axilas.

Sin embargo, algunos especialistas en cáncer de mama, perspicaces y observadores, señalaron que estas operaciones, cada vez más mutilantes, no parecían repercutir sobre 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 de una manera ordenada a través de los ganglios linfáticos cercanos, de hecho era una enfermedad sistémica desde el principio. 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. De ser así, extirpar el tumor con un margen adecuado de tejido normal y agregar un ciclo de radioterapia sería mucho más gentil con la mujer y quizá igualmente eficaz que el tratamiento 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, a saber, la extirpación del tumor y un margen del tejido normal circundante, que iba seguida de radioterapia y, en algunas mujeres, de quimioterapia. No obstante, enfrentaron una enorme oposición a 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 descomunal para obtener los datos probatorios indispensables 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 mutilantes.

MASTECTOMÍA RADICAL CLÁSICA (DE HALSTED)

La mastectomía radical, ideada a fines del siglo XIX por sir 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

Cerca de 1970, la creencia de que “cuanto más, mejor” condujo a algunos cirujanos radicales a realizar operaciones aún más extensas, en las cuales también se extirpaban las cadenas de ganglios linfáticos bajo 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, le quedaba una caja torácica gravemente mutilada, difícil de ocultar bajo cualquier tipo de ropa. Si la cirugía se realizaba 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*. New York; Oxford University Press, 2003.

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 incitar a los médicos a pensar críticamente, Crile se dirigió a ellos en un artículo en la revista *Life*.²⁵ Su método fue acertado: el debate que había entre miembros del gremio médico quedaba ahora al descubierto y a la vista del público. 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 cada vez más radicales 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 comparativos (véase el capítulo 3). Suponían que, si realizaban tales estudios, la comunidad médica y el público 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, el cáncer de mama podría tratarse tan eficazmente mediante tumorectomía seguida de radioterapia como mediante mastectomía total.²⁶

Entretanto, en el Reino Unido, a principios de los años sesenta, Hedley Atkins y sus colaboradores del Guy's Hospital llevaron a cabo el primer ensayo aleatorizado comparativo (véase el capítulo 3 y el recuadro de Harrison en el capítulo 4) entre el tratamiento para conservar la mama y la mastectomía radical clásica. De manera análoga al de Fisher, el ensayo demostró que hubo poca diferencia en los resultados de los dos tratamientos en los 20 años posteriores al diagnóstico. Se realizaron otros ensayos aleatorizados, en Suecia e Italia así como en el Reino Unido y Estados Unidos, para comparar muchas otras formas de tratamiento, por ejemplo, la intervención quirúrgica seguida de radioterapia en comparación con la operación por sí sola, y comparaciones entre la quimioterapia a corto plazo y a largo plazo.

Para 1985, el número abrumador de estudios sobre el cáncer de mama hacía muy difícil que los médicos se mantuvieran al día en cuanto a los resultados. Para resolver este problema, Richard Peto y sus colegas de Oxford reunieron los resultados de todos los estudios en la primera revisión sistemática (véase el capítulo 3) de la información acerca de las mujeres que habían participado en el gran número de estudios realizados.²⁷ Así, los especialistas en cáncer y el público en general podrían tener acceso a la información científica mundial más reciente en forma sintética. En la actualidad, se actualizan y se publican periódicamente revisiones sistemáticas de los tratamientos para el cáncer de mama.

Sin embargo, el ocaso de la cirugía mutilante no significó el fin de la mentalidad de "cuanto más, mejor"; al contrario. Durante los últimos dos decenios del siglo XX, un método terapéutico que implicaba quimioterapia en dosis altas seguida por un trasplante de médula ósea, el llamado "rescate con células madre", tuvo un auge considerable. Un informe especial crítico, aparecido en el *New York Times* en 1999, resumió el razonamiento en el que se basaba dicho método:

Cómo se prueban los tratamientos

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 y que no se ha probado.²⁸

En Estados Unidos en particular, miles de mujeres desesperadas les solicitaron este desagradable tratamiento a médicos y hospitales, que se mostraron muy dispuestos a administrarlo. Hasta cinco de cada 100 pacientes murieron a causa del tratamiento. Se gastaron miles de 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 datos probatorios. 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 porque sus centros de tratamiento del cáncer 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 gran impulso al mercado. Hubo una intensa competencia entre los hospitales privados de Estados Unidos para proporcionar estos tratamientos, y llegaban a ofrecer rebajas en los precios. En los años noventa, incluso los centros médicos académicos de Estados Unidos que trataban de reclutar a pacientes para ensayos clínicos ofrecían ese tratamiento. Estos cuestionables programas se habían convertido en la mina de oro para los servicios de atención del cáncer.

El acceso irrestricto a tales tratamientos no probados tuvo otra grave desventaja: no había suficientes pacientes que participaran en los ensayos para compararlos con los tratamientos convencionales. Como resultado, conseguir respuestas fiables llevó mucho más tiempo del previsto.

A pesar de las dificultades para obtener datos probatorios imparciales 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 en dosis altas seguida por un trasplante de médula ósea, como tratamiento general para el cáncer de mama, no reveló pruebas convincentes de que fuera útil.^{29,30}

EN BUSCA DE DATOS PROBATORIOS IMPARCIALES

Los investigadores calculaban que tardarían alrededor de tres años para incorporar a cerca de 1.000 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 ingresar 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 comparativo, es decir, de un ensayo que tiene un grupo testigo de pacientes, 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 con médicos que les quitan las esperanzas.

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

TAMIZAJE DE PERSONAS APARENTEMENTE SANAS EN BUSCA DE SIGNOS TEMPRANOS DE ENFERMEDAD

Someter a tamizaje a las personas que aparentemente están sanas en busca de signos tempranos de enfermedad suena muy sensato. ¿Qué mejor manera de evitar las consecuencias graves de las enfermedades y mantenerse sano? Ya hay varios padecimientos, en particular ciertos cánceres, que son el objetivo de programas nacionales de tamizaje, y numerosas clínicas y hospitales privados ofrecen revisiones periódicas de salud, que consisten esencialmente en una serie de pruebas de detección, las cuales, según afirman, ayudarán a sus clientes a conservar la salud. Empero, si bien algunas pruebas de detección son útiles, como medir la presión arterial, otras pueden ser dañinas.

Así pues, antes de lanzarse precipitadamente a realizar un tamizaje masivo, vale la pena detenerse un momento para analizar cuáles son los objetivos que se persiguen. El objetivo principal de someter a tamizaje a individuos o poblaciones es reducir el riesgo de muerte o discapacidad grave por una enfermedad determinada, ofreciendo una prueba que intenta reconocer a aquellas personas a quienes podría serles útil el tratamiento.³¹ Los criterios básicos para juzgar la utilidad de las pruebas de tamizaje se recogieron en un informe de la Organización Mundial de la Salud en 1968 y todavía vale la pena recordarlos:

Cómo se prueban los tratamientos

- La enfermedad que se busca debe plantear un problema importante de salud.
- Debe haber un tratamiento eficaz y aceptable para esa enfermedad.
- Debe haber establecimientos adecuados para el diagnóstico y el tratamiento de las anomalías detectadas.
- La enfermedad debe tener una fase inicial reconocible.
- Debe haber una prueba válida.
- La prueba debe ser aceptable para la población.
- Debe conocerse adecuadamente la evolución natural de la enfermedad.
- Las probabilidades de causarles daño físico o psicológico a las personas sometidas al tamizaje deben ser menores que las probabilidades de que obtengan un beneficio.
- El tamizaje debe ser un proceso sostenido y no un proyecto que se lleve a cabo en una sola ocasión.
- El programa de tamizaje debe ser rentable.³²

Hoy en día, gracias a una visión en retrospectiva, pueden reconocerse tres deficiencias importantes en estos criterios. Primero, no se hace suficiente hincapié en los efectos perjudiciales del tamizaje. Pocas pruebas o ninguna están exentas de riesgos, en el sentido de que son imperfectas en su capacidad para descubrir la enfermedad en cuestión. Por ejemplo, pueden no detectar a todas o a la mayoría de las personas que tienen la enfermedad, es decir, no son lo bastante sensibles. O pueden diagnosticar la enfermedad en exceso, es decir, no son lo bastante específicas. Y una vez que se etiqueta a las personas con una determinada enfermedad, a menudo se ven atrapadas en un torbellino de más pruebas, con la ansiedad que esto conlleva y, en ocasiones, sometidas a una discriminación injustificada, por ejemplo por las aseguradoras. Segundo, los criterios recalcan que debe haber un tratamiento eficaz y aceptable para la enfermedad, y sin embargo, la utilidad de muchos tratamientos aceptados en la actualidad no está comprobada. A su vez, los tratamientos que se recomiendan con base en los resultados de estas pruebas de tamizaje imperfectas inevitablemente entrañan sus propios riesgos. Tercero, los criterios no recalcan que la decisión de instituir un programa de tamizaje debe basarse en datos probatorios de buena calidad.³³

¿Qué enseñanza nos dejan los programas de tamizaje actuales? La experiencia sobre el tamizaje para el neuroblastoma, un raro tumor maligno que afecta sobre todo a los niños pequeños, es muy ilustrativa. El neuroblastoma resultaba atractivo para el tamizaje por cuatro razones: 1) se sabe que los niños a quienes se diagnostica antes del año de edad tienen mejores perspectivas que los que se 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 barata que puede hacerse tomando con papel absorbente una muestra de los pañales húmedos y midiendo determinada sustancia en la orina; y 4) la prueba detecta a 9 de cada 10 niños con neuroblastoma.³⁴

DE PERSONA A PACIENTE

El tamizaje inevitablemente convertirá a algunas personas que dan positivo en pacientes, una transformación que no debe tomarse a la ligera. "Si un paciente solicita la atención de un médico, éste 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 tamizaje, se pone en una situación muy diferente. En nuestra opinión, el médico debe contar con pruebas concluyentes de que el tamizaje puede modificar la evolución natural de la enfermedad en una proporción significativa de las personas sometidas a éste.

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

El tamizaje masivo para el neuroblastoma se introdujo por primera vez en Japón en los años ochenta, pero 20 años después no había indicios de que el tamizaje hubiera reducido las probabilidades de morir por este cáncer. El tamizaje se instituyó en Japón sin contar con datos probatorios imparciales (no sesgados) derivados de ensayos clínicos. En cambio, los ensayos clínicos realizados en Canadá y Alemania, que abarcaron a cerca de tres millones de niños, indicaron que el tamizaje no ofrecía ningún beneficio evidente y sí causaba daños evidentes.³⁵ Entre estos daños estaban las operaciones y la quimioterapia no justificadas, que pueden tener graves efectos indeseables. Un especialista que comentó sobre los resultados canadienses y alemanes no se anduvo con rodeos:

El tamizaje para el neuroblastoma ilustra cuán fácilmente puede caerse en la trampa de suponer que, por el hecho de que una enfermedad pueda detectarse temprano, el tamizaje debe valer la pena [...] Los dos estudios demuestran cómo el tamizaje para el neuroblastoma no solo fue inútil, sino que derivó en un exceso de diagnósticos, y debe haber descubierto tumores que habrían desaparecido espontáneamente. Ambos estudios mencionan que algunos niños del grupo sometido a tamizaje sufrieron complicaciones graves debidas al tratamiento [...] Ojalá que se tomen en cuenta estas lecciones al proponer la adopción de otros programas de tamizaje, por ejemplo el tamizaje para el cáncer de la próstata.³⁶

UN VEREDICTO CONTUNDENTE SOBRE LAS REVISIONES PERIÓDICAS DE SALUD

Las revisiones periódicas de salud en las clínicas privadas son un negocio redondo: cada año [en el Reino Unido] se gastan alrededor de 65 millones de libras esterlinas en pruebas que prometen descubrir las enfermedades que nos acechan. La mayoría de las personas no entiende exactamente qué pueden hacer las pruebas, pero de todas formas deposita su fe en ellas. “Es como llevar el auto a la revisión mecánica general obligatoria,” explica el doctor Muir Gray, director de programas del Comité de Tamizaje del Servicio Nacional de Salud. “Quizá uno no sepa exactamente qué revisan, pero supone que eso ayudará a evitar un accidente o una descompostura.” Y sin embargo, mientras que las clínicas privadas nos hacen creer que pagar un alud de pruebas de detección es la clave de nuestra salud futura, hay pocos datos científicos que lo respalden.

Consumers' Association. Health screens fail our tests. *Which?* 2004 August, pp10-12.

El cáncer de la próstata es muy diferente del neuroblastoma; es un cáncer común, que afecta a los hombres adultos. (En Inglaterra y Gales es el segundo cáncer más común en los hombres.³⁷) Y sin embargo, deben aplicarse los mismos principios del tamizaje. ¿Qué paralelos pueden hacerse con el tamizaje para el cáncer de la próstata? Las concentraciones sanguíneas elevadas de una sustancia llamada antígeno prostático específico (APE) se relacionan con un mayor riesgo de muerte por cáncer de la próstata. Pero no se han publicado ensayos imparciales (no sesgados) que demuestren que la detección precoz mejora el desenlace para los hombres.³⁸ En cambio, está claro que los análisis del antígeno pueden ocasionar daños. Algunos hombres reciben tratamiento cuando el cáncer ya está demasiado avanzado; otros son tratados innecesariamente por un tipo del cáncer de la próstata que no entraña un peligro para la salud ni para la vida. En ambos grupos, el tratamiento que se administra como resultado de una cifra elevada del antígeno puede causar efectos colaterales lamentables, como la incontinencia y la impotencia.

Y pese a ello, en Estados Unidos e Italia, por ejemplo, se mide el antígeno en cuando menos un tercio de los hombres sanos mayores de 50 años. El grupo de presión en favor del APE en Estados Unidos es sumamente poderoso, y comprende tanto a público en general y pacientes como a médicos. En el 2001, el *San Francisco Chronicle* publicó un artículo acerca del entrenador del equipo de béisbol de la ciudad. Acababa de someterse a una operación por cáncer de la próstata después de que el resultado de un análisis de APE dio positivo. El artículo presentaba el tamizaje mediante el antígeno bajo una luz muy favorable; no se mencionaban

sus inconvenientes. En busca de un equilibrio más justo, antes de que los lectores masculinos del *Chronicle* adoptaran una postura demasiado optimista respecto al tamizaje con APE, dos médicos se pusieron en contacto con el periódico para señalar que el artículo no reflejaba las acaloradas controversias que existen en torno a ese tamizaje. Así pues, los invitaron a que escribieran un artículo sobre las razones por la cuales los hombres no debían someterse al tamizaje.

CÓMO VALORAN LAS PERSONAS LOS BENEFICIOS Y DAÑOS DEL TAMIZAJE

Las personas valoran los beneficios y los daños del tamizaje de distintas maneras. Por ejemplo, las embarazadas que están considerando la posibilidad de someterse a tamizaje para el síndrome de Down pueden hacer diferentes elecciones según el valor que implique para ellas tener un bebé con síndrome de Down en comparación con el riesgo de sufrir un aborto yatrógeno [causado involuntariamente por el médico] debido a la amniocentesis.

Las personas que deciden participar en los programas de tamizaje consideran que reciben un beneficio del tamizaje, y otras consideran que se benefician al no participar. Las personas solo pueden elegir la opción correcta para ellas si tienen acceso a información de calidad sobre los beneficios y daños de someterse a tamizaje y son capaces de analizar dicha información.

“Barratt A, Irwig L, Glasziou P y cols. Users' guides to the medical literature. XVII. How to use guidelines and recommendations about screening. *Journal of the American Medical Association* 1999;281:2029-33.

Este artículo desencadenó una respuesta sin precedentes. A las pocas horas de su publicación, varias instituciones de beneficencia contra el cáncer de la próstata, así como grupos de apoyo para pacientes y muchos urólogos habían respondido con inusitada vehemencia. Los médicos que habían escrito el artículo recibieron un alud de correos electrónicos insultantes; se les comparó con el doctor Mengele, de los campos de concentración nazis, y se les acusó de cargar en su conciencia con las muertes de cientos de miles de hombres. Ellos se preguntaron por qué habían provocado semejante respuesta y escribieron: “Una de las razones es que el grupo de promoción del tamizaje mediante el antígeno cree firmemente que hacer análisis sistemáticos es bueno para la salud de los hombres. Desea creer que el tamizaje realmente logra un cambio sustancial. [Con nuestro artículo] irritamos a este grupo, al poner en entredicho sus ideas de color de rosa. También amenazamos los intereses de un rico y poderoso grupo de cabildeo a favor del tamizaje, que recibiría mucho dinero si los hombres se someten a la prueba. Incluso algunos de los grupos de apoyo a los pacientes tienen un conflicto de intereses, ya que dependen del apoyo de las empresas farmacéuticas.³⁹

LA MEDICINA BASADA EN DATOS PROBATORIOS PUESTA EN ENTREDICHO

En 1999, un médico en adiestramiento en medicina familiar (general) en Estados Unidos atendió a un paciente de 53 años que solicitó un examen médico. Comentó con el paciente, como quedó registrado en las notas médicas, la importancia del tamizaje en busca de cáncer de colon, del uso del cinturón de seguridad, de la atención dental, el ejercicio, un mejor régimen alimentario y el uso de filtro solar. También le explicó los riesgos y beneficios del tamizaje para el cáncer de la próstata. No volvió a ver al paciente.

Sucedió que el paciente acudió con otro médico, quien ordenó realizar una medición del antígeno prostático específico (APE) sin comentar los posibles beneficios y riesgos del tamizaje. En el análisis, las concentraciones del antígeno resultaron muy elevadas y posteriormente se descubrió que el hombre tenía cáncer de la próstata avanzado e incurable. Aunque no hay pruebas de que la detección temprana habría modificado el desenlace para el paciente, éste demandó judicialmente al primer médico y al programa de adiestramiento para médicos familiares en el que éste participaba.

Las propias palabras del médico narran el resto de la historia: “Aunque las recomendaciones de todos los grupos con reconocimiento nacional apoyaban mi punto de vista, y la literatura médica deja claro que el tamizaje para el cáncer de la próstata es polémico, el abogado del demandante adujo lo contrario [...] Un argumento fundamental de la demanda fue que no puse en práctica las normas para la atención médica del estado de Virginia. Cuatro médicos atestiguaron que, cuando atienden a hombres mayores de 50 años, no comentan con ellos acerca del tamizaje para el cáncer de la próstata; se limita a solicitarles el análisis. Este argumento fue muy convincente ya que, muy probablemente, más de la mitad de los médicos así lo hacen. Yo pude haber sostenido que nuestra práctica estaba por arriba de la norma, pero no hay ningún precedente legal para sostener dicho argumento [...] Siete días después de que empezó el juicio, me exoneraron. Se determinó que mi programa de residencia [programa de adiestramiento como médico familiar] era culpable y debía pagar 1 millón de dólares [...] Según lo veo, la única manera de ejercer la medicina es mantenerse al día sobre los mejores datos científicos y ponerlos al alcance de mis pacientes. Según lo veo, la única manera de atender a los pacientes es adoptando el modelo de toma de decisiones compartida. Según lo veo, la única manera de actuar en una sala de exploración es ver al paciente como una persona completa, no como la posible contraparte en un juicio. Según lo veo, no estoy seguro de que quiera volver a ejercer la medicina alguna vez.

Merenstein D. Winners and losers.

Journal of the American Medical Association 2004;291:15-16.

¿Qué hay de someter a los recién nacidos a tamizaje en busca de fibrosis quística? Esta enfermedad, que puede ser mortal, por lo general se manifiesta desde la primera infancia. Entre otras complicaciones, deriva en infecciones pulmonares crónicas y debilitantes, que a la larga llevan a un daño permanente de los pulmones; ocasiona una absorción deficiente de los alimentos, crecimiento lento e insuficiencia hepática. La fibrosis quística es un padecimiento genético que suele presentarse cuando los niños tienen en un gen dos mutaciones causantes de la enfermedad. Los que tienen una sola mutación son portadores de la enfermedad pero no presentan los síntomas. Sólo que no es tan sencillo: cuanto más se sabe sobre las bases genéticas de la fibrosis quística, más complejidades se descubren. Ahora se sabe que hay muchas formas “atípicas” de fibrosis quística.⁴⁰

TAMIZAJE PARA LA FIBROSIS QUÍSTICA EN LOS RECIÉN NACIDOS

Beneficios

- Brindar a todas las familias que tengan hijos con fibrosis quística la oportunidad de recibir atención especializada.
- Reducir los problemas relacionados con un diagnóstico tardío.
- Tener la posibilidad de incluir todos los casos de fibrosis quística en una base de datos nacional.
- Tener la oportunidad de realizar ensayos aleatorizados comparativos amplios de los tratamientos.

Riesgos

- No hay una prueba de detección perfecta para la fibrosis quística en los recién nacidos; algunos casos se pasarán por alto, y los médicos deberán mantenerse atentos a un posible diagnóstico en los adultos.
- Reconocer el estado de portador puede generar angustia o aflicción.
- Si el resultado de tamizaje no se informa de una manera considerada y empática, las familias también sufrirán.
- Para los padres de niños “sanos” con fibrosis quística, la situación será agobiante (en cierto sentido, es más duro vivir con la expectativa de un deterioro futuro).

Southern KW. Newborn screening for cystic fibrosis: the practical implications. *Journal of the Royal Society of Medicine* 2004;97 (suppl 44):57-9.

Al paso de los años, la esperanza de vida de las personas con fibrosis quística sin duda se ha prolongado de manera sustancial, gracias al uso vigoroso de fisioterapia, antibióticos y suplementos nutritivos. En teoría, un diagnóstico temprano mediante el tamizaje tendría mucho que ofrecer, en especial antes de que los pulmones se dañaran irreversiblemente. Aunque no hay un acuerdo generalizado sobre la mejor combinación de pruebas de detección, el tamizaje en los recién nacidos ya se ha introducido en varios países.

En cuanto a los beneficios, los lactantes diagnosticados en forma precoz gracias al tamizaje tienen mayores probabilidades de lograr una estatura y un peso normales que los niños a quienes se diagnostica más adelante, cuando ya tienen síntomas.⁴¹ Sin embargo, es mucho menos claro cualquier efecto sobre la prevención del daño pulmonar. Y no deben subestimarse los inconvenientes de reconocer a los bebés que son portadores de genes de fibrosis quística. Habrá implicaciones en etapas posteriores de la vida si los portadores deciden tener hijos, y a más corto plazo hay implicaciones para los familiares que también puedan estar afectados. Como lo señalan dos investigadores: “El tamizaje brinda una oportunidad de lograr buenos resultados, pero no garantiza automáticamente un desenlace favorable”.⁴²

DESVENTAJAS DE RECONOCER A LOS PORTADORES DE GENES DE FIBROSIS QUÍSTICA

Aunque la familia quizá se sienta aliviada al saber que un niño no tiene fibrosis quística, persiste la preocupación de que la ansiedad y las reacciones de duelo que acompañan al diagnóstico del estado de portador entrañen para las familias el riesgo de trastornos en el vínculo entre padres e hijo, problemas de personalidad, alteración en las relaciones o alguna variante del síndrome del niño vulnerable. Otros posibles inconvenientes del diagnóstico de portador son el reconocimiento de la no paternidad (con la consiguiente ruptura de la familia), la estigmatización del niño, las dificultades para obtener seguros médicos o de vida y la discriminación laboral, debido a un concepto erróneo sobre las implicaciones del estado de portador, así como una devaluación del niño como posible pareja matrimonial en el futuro. Por último, si la mutación de fibrosis quística del niño no está incluida en la serie convencional de análisis para el tamizaje, existe el riesgo de que el resultado negativo del tamizaje brinde una tranquilidad injustificada.

David TJ. Newborn screening for cystic fibrosis.
Journal of the Royal Society of Medicine 2004;97:209-10.

¿ES RAZONABLE EL TAMIZAJE PARA LAS MUELAS DE JUICIO RETENIDAS?

Uno de los programas de tamizaje más comunes son las revisiones dentales periódicas. Sin embargo, desde hace algunos años surgieron indicios de que pueden ser más perjudiciales que benéficas. Una forma de ello es cuando el tamizaje resulta en la extracción de las muelas del juicio. Las muelas del juicio son los últimos dientes permanentes en brotar, por lo general entre los 18 y los 24 años. Sin embargo, en ocasiones se quedan incluídas o retenidas, es decir, no brotan de las encías por diversas razones. En la mayoría de los casos, las muelas del juicio retenidas no causan problemas, aunque en algunas personas producen complicaciones, como inflamación de la encía o caries en los dientes vecinos y el hueso circundante. Si bien extraer las muelas del juicio que causan problemas no genera polémica, la extracción de las muelas retenidas saludables es harina de otro costal. Además, extraer estas muelas es un proceso doloroso y costoso. Tan solo en Inglaterra y Gales, el Servicio Nacional de Salud (NHS) ha gastado millones de libras esterlinas en este tipo de operación. Por tal razón, solicitó al Instituto Nacional para la Salud y la Excelencia Clínica (conocido por la sigla NICE), que se encarga de analizar imparcialmente la información científica y emitir recomendaciones, que investigara el tema para orientar al Servicio Nacional de Salud. Después de revisar los datos probatorios, el NICE publicó en 2000 una conclusión categórica: las muelas del juicio retenidas que están sanas no deben extraerse. El NICE adujo dos razones para dicha conclusión: a) no hay investigaciones fiables que indiquen que la extracción beneficia a los pacientes y b) se está exponiendo a los pacientes que tienen muelas del juicio sanas a los riesgos de una operación, tales como lesión de los nervios, daño a otros dientes, infección, hemorragia y, en raros casos, incluso la muerte. Asimismo, después de una operación para extraer las muelas del juicio, los pacientes pueden sufrir hinchazón y dolor que les impiden abrir completamente la boca.⁴³

HASTA LA CAMA PUEDE SER PERJUDICIAL

Hemos señalado cómo un tratamiento excesivo y un tamizaje exagerado pueden hacer más daño que beneficio; sin embargo, recomendar algo al parecer tan inocuo como el reposo en cama también puede ser nocivo. A menudo se cree que el reposo en cama es conveniente para la mayoría de las enfermedades. Sin embargo, si se prescribe como tratamiento para acelerar la recuperación, como lo ha sido para una amplia gama de padecimientos y después de las intervenciones quirúrgicas, deben valorarse sus beneficios y perjuicios en forma crítica, como se hace con cualquier otro tratamiento. Las primeras dudas respecto a la utilidad del reposo en cama surgieron en los años cuarenta, cuando los estudios en el posoperatorio no revelaron ventaja alguna para el reposo total en cama, y en cambio parecieron indicar que había posibles riesgos, como la formación de coágulos en las piernas y úlceras de decúbito. Así pues, ¿qué datos probatorios imparciales hay sobre las ventajas o inconvenientes de reposo en cama con fines terapéuticos? En 1999, unos investigadores australianos decidieron examinar sistemáticamente las valoraciones

Cómo se prueban los tratamientos

imparciales (no sesgadas) que se hubieran publicado sobre el reposo en cama con fines terapéuticos, para descubrir si había datos probatorios sobre sus beneficios o daños.⁴⁴ Encontraron en total 39 ensayos clínicos sobre el reposo en cama para 15 padecimientos diferentes, que abarcaban a casi 6.000 pacientes, y analizaron los diversos efectos posibles del tratamiento, tanto positivos como negativos.

El reposo en cama terapéutico se usaba de dos maneras principales: la primera, como una medida preventiva después de un procedimiento médico o quirúrgico, y la segunda, como tratamiento de primera línea (tratamiento primario). En 24 ensayos comparativos sobre el reposo en cama después de algún procedimiento, no se observaron beneficios evidentes. En 9 estudios, el reposo en cama había empeorado la situación después de algunos procedimientos, en particular las punciones lumbares y la raquianestesia. En 15 estudios sobre el reposo en cama como tratamiento de primera línea para diversos padecimientos, tampoco hubo beneficios evidentes. Y en nueve estudios surgieron datos probatorios de que era perjudicial en algunas situaciones, en especial el lumbago, el parto y los ataques cardíacos. En términos generales, los datos científicos sobre los efectos del reposo en cama en los padecimientos para los que se ha estudiado indican que de hecho puede retrasar la recuperación e incluso ser perjudicial.

LOS PELIGROS DE LA CAMA

Enseñemos a nuestros pacientes el hecho
de los graves daños que causa el lecho.

Quien lejos de la cama permanece,
una vida larga y sana se merece.

Asher R. The dangers of going to bed. *British Medical Journal* 1947; 14 Dec.
Reproducido en: Jones FA, ed. *Richard Asher talking sense*.

London: Pitman Medical, 1972.

PUNTOS CLAVE

- Un tratamiento más enérgico no siempre es lo más conveniente.
- Buscar enfermedades en las personas aparentemente sanas puede ser más perjudicial que benéfico.

3. CONCEPTOS BÁSICOS SOBRE LAS PRUEBAS IMPARCIALES DE LOS TRATAMIENTOS

En los dos primeros capítulos, se comentó cómo los tratamientos que se prueban inadecuadamente pueden causar daños graves. Sin duda, es indispensable que los tratamientos se examinen de manera rigurosa, para ayudar a decidir si deben ofrecérselos a los pacientes.

CÓMO SEPARAR LA PAJA EN LA BÚSQUEDA DEL CONOCIMIENTO

Cuando James Lind (véase el capítulo 1) empezó a consultar la literatura médica sobre el escorbuto, se dio cuenta de que las únicas descripciones que había de la enfermedad eran de marineros legos, o de médicos que nunca habían navegado. “Ningún médico familiarizado con LA enfermedad en altamar había intentado esclarecer el tema.” Lind considero que esa era una de las razones por las cuales había tanta confusión acerca del diagnóstico, prevención y curación de la enfermedad. Como escribió sin cortapisas: “En efecto, antes de poder observar el tema bajo una luz clara y apropiada, era necesario eliminar mucha paja.”

Lind J. *A treatise of the scurvy. In three parts. Containing an inquiry into the nature, causes and cure, of that disease. Together with a critical and chronological view of what has been published on the subject.* Edimburgo: Publicado por Sands, Murray y Cochran para A. Kincaid y A. Donaldson, 1753, p viii.

Las afirmaciones engañosas acerca de los tratamientos son comunes, de modo que todos debemos ser capaces de decidir si lo que se afirma sobre los efectos de un tratamiento es válido. Sin este conocimiento, corremos el riesgo de llegar a la conclusión de que los tratamientos inútiles sirven, o que los tratamientos que sirven son inútiles. Para probar los tratamientos de manera imparcial o justa, deben adoptarse medidas que permitan obtener información fidedigna sobre los efectos de cada tratamiento. Más importante aún es reducir la influencia distorsionante de los sesgos y la intervención de azar. ¿Cómo hacerlo?

Muchos de nuestros lectores no estarán familiarizados con los principios que se comentan en este capítulo, y a algunos les parecerá el más complejo de todo el libro. En The James Lind Library (www.jameslindlibrary.org) puede encontrarse información más amplia e ilustraciones sobre los puntos fundamentales; confiamos en que el material adicional que allí se presenta les será útil.

QUÉ SIGNIFICA EL SESGO

Los sesgos en las pruebas de los tratamientos son aquellas influencias y factores que pueden llevar a conclusiones sobre los efectos del tratamiento que difieren de la verdad sistemáticamente y no solo por casualidad. Aunque muchas clases de sesgos pueden distorsionar los resultados de las investigaciones en salud, los sesgos que deben reducirse al mínimo en las pruebas imparciales de los tratamientos son:

- los sesgos debidos a diferencias entre las personas comparadas;
- los sesgos debidos a diferencias en la forma en que se evalúan los efectos del tratamiento;
- una difusión sesgada o tendenciosa de los datos científicos obtenidos; y
- una selección sesgada o tendenciosa a partir de los datos científicos obtenidos.

PRUEBAS IMPARCIALES DE LOS TRATAMIENTOS MÉDICOS

Las comparaciones son la clave de todas las pruebas imparciales de los tratamientos; son fundamentales para juzgar si un tratamiento produce un efecto determinado o no. A veces se comparan dos tratamientos o más, o puede compararse un tratamiento con lo que ocurre en ausencia del tratamiento. Sea cual fuere la comparación, debe abordar una incertidumbre genuina acerca de los efectos del tratamiento, es decir, que no haya pruebas convincentes al respecto derivadas de la investigación. (En el capítulo 1 se presenta el concepto de incertidumbre, y en el capítulo 4 se describe cómo abordarlo.) Y para que las comparaciones sean imparciales, deben tener el menor sesgo posible.

Por qué son indispensables las comparaciones

Es fácil entender por qué son necesarias las comparaciones si uno se detiene a reflexionar un momento. El viejo adagio de que la Naturaleza lo cura todo es cierto: las personas a menudo se recuperan de las enfermedades sin recibir un tratamiento específico. Así pues, cuando se somete un tratamiento a prueba, debe tenerse en cuenta la evolución y el desenlace “naturales” de la enfermedad sin tratamiento. El tratamiento puede mejorar o empeorar el desenlace que se habría presentado naturalmente, o no tener relación alguna con tal desenlace.

SIN RELACIÓN CONMIGO

Este resultado excelente, por supuesto, no tuvo nada que ver con el tratamiento que recibieron ni con mis aptitudes clínicas. Por otra parte, demostró muy claramente la relativa irrelevancia del tratamiento en comparación con los poderes de recuperación del cuerpo humano.

Cochrane A. Sickness in Salonica: my first, worst, and most successful clinical trial. *British Medical Journal* 1984;289:1726-7.

Tanto los médicos como los pacientes a veces hacen comparaciones mentales entre los efectos de los tratamientos. Tienen la impresión de que ellos u otros están respondiendo a un nuevo tratamiento de modo diferente a como respondieron a tratamientos anteriores. Estas impresiones deben vigilarse mediante investigaciones formales; por ejemplo, en un principio, con el análisis de los expedientes clínicos. Tal análisis puede llevar más adelante a comparaciones cuidadosas entre tratamientos nuevos y viejos.

El peligro surge cuando se usan las impresiones por sí solas como guía para las recomendaciones terapéuticas (véase lo relativo al DES en el capítulo 1). Las comparaciones entre tratamientos basadas en impresiones o en análisis iniciales rara vez son fiables. Únicamente lo serán cuando los efectos del tratamiento sean muy notables, por ejemplo, el uso de morfina para aliviar el dolor, la insulina para la diabetes o los reemplazos de la cadera para la osteoartritis (véase el capítulo 4). En la mayoría de los casos, sin embargo, los efectos de los tratamientos son más discretos, y hay que tener cuidado para evitar las comparaciones sesgadas y las conclusiones erróneas.

Las comparaciones entre los tratamientos que se administran en un momento determinado y los que se han usado en el pasado con frecuencia son poco fiables, porque otros factores importantes habrán cambiado con el transcurso del tiempo. Uno de los ejemplos mencionados en el capítulo 1, el uso de la hormona dietilestilbestrol (DES) para prevenir la mortinatalidad recurrente, ilustra bien este punto. La mortinatalidad (muerte del bebé antes del nacimiento, o muerte fetal) es más común en el primer embarazo que en los subsecuentes. Así pues, comparar las tasas de mortinatalidad durante el segundo embarazo y posteriores, en los cuales se prescribió DES, con las tasas del primer embarazo, en el cual no se usó, dio resultados sumamente engañosos que parecían indicar que el DES reducía el riesgo de muerte fetal. Y en este ejemplo, como se mencionó, hubo consecuencias graves para algunos de los niños a cuyas madres se les administró el medicamento. Por lo anterior, siempre que sea posible, las comparaciones deben hacerse entre diferentes tratamientos administrados más o menos al mismo tiempo.

Por qué las comparaciones deben abordar verdaderas incertidumbres

Antes de lanzarse a hacer pruebas nuevas de los tratamientos, es indispensable conocer lo que ya se sabe al respecto. Aunque esto parezca obvio, muchas incertidumbres acerca de los efectos de los tratamientos se han suscitado porque se pasaron por alto datos probatorios fiables que ya existían. Esta información debe examinarse de manera sistemática, y crítica para tener la seguridad de que las nuevas pruebas del tratamiento que se proponen abordarán una incertidumbre genuina del momento presente. Si se pasa por alto este paso clave preliminar, las consecuencias pueden ser graves: los pacientes sufren innecesariamente y se malgastan recursos valiosos para atención de la salud e investigación. ¿Cómo es posible?

A principios de los años noventa, un equipo de investigadores en Estados Unidos revisó los libros de texto y las revistas médicas en busca de las recomendaciones para el tratamiento de los ataques cardíacos que se habían hecho durante un periodo de 30 años.⁴⁵ Después, compararon estas recomendaciones con los datos probatorios que podían haberse tenido en cuenta si se hubieran analizado sistemáticamente los resultados de pruebas imparciales. Los investigadores descubrieron que, como los autores de los libros no se habían tomado la molestia de reducir los efectos engañosos del sesgo y la intervención del azar cuando examinaron los datos probatorios, los pacientes afrontaron consecuencias graves. En algunos casos, se había privado a los pacientes de recibir una orientación fiable sobre tratamientos que pueden salvar la vida (por ejemplo, los medicamentos que desintegran los coágulos para tratar los ataques cardíacos), a veces durante más de un decenio. En otros casos, los médicos habían seguido recomendando ciertos tratamientos mucho tiempo después de que las pruebas imparciales habían demostrado que eran nocivos (por ejemplo, los medicamentos contra las arritmias en los ataques cardíacos—véase el capítulo 1).

Los investigadores que no revisan las pruebas que se han hecho de los tratamientos antes de emprender nuevos estudios pueden no darse cuenta de que las incertidumbres sobre los efectos del tratamiento ya se han abordado de manera convincente. Esto significa que algunos pacientes están participando innecesariamente en la investigación y se les está negando un tratamiento que puede servirles. Por ejemplo, mucho tiempo después de que los datos científicos fiables demostraron que administrar 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 no recibían antibióticos (véase el capítulo 5). Por el contrario, a veces, cuando se revisan los resultados ya existentes, queda claro que hacen falta datos probatorios fiables, y que definitivamente se necesitan nuevos estudios.

Como se mencionó en el capítulo 1, los pacientes también pueden sufrir cuando los investigadores no examinan sistemáticamente los datos probatorios pertinentes obtenidos de la investigación en animales antes de empezar a probar

los tratamientos en pacientes. Según el ejemplo citado, si se hubieran revisado los resultados de los experimentos en animales, nunca se habrían hecho ensayos clínicos del nimodipino en pacientes con apoplejías.

La idea de revisar sistemáticamente los datos probatorios no es algo novedoso. El subtítulo del *Treatise of the Scurvy (Tratado sobre el escorbuto)* publicado por James Lind en 1753, en el cual describió su prueba imparcial de los remedios que se empleaban en aquel tiempo (véase el capítulo 1), indica que contiene “Una revisión crítica y cronológica de lo que se ha publicado sobre el tema”.

CÓMO EVITAR LAS COMPARACIONES SESGADAS

Para que las comparaciones sean imparciales, deben reconocerse y reducirse al mínimo varios sesgos; de lo contrario, un tratamiento nuevo podría parecer mejor que uno ya existente, cuando en realidad no lo es.

Al revisar un ensayo en forma individual, esto podría ser consecuencia de:

- comparar la evolución de pacientes no muy graves a los que se administra un tratamiento nuevo con la evolución de pacientes relativamente graves a los que se administra un tratamiento convencional;
- evaluar de manera sesgada o tendenciosa los resultados del tratamiento, por ejemplo, al comparar las opiniones de pacientes o médicos que saben que han usado un tratamiento nuevo y costoso, el cual creen que es mejor, con las opiniones de quienes saben que recibieron el tratamiento convencional ya existente

Y al examinar varios ensayos similares, podría ser consecuencia de:

- tomar en cuenta solo los estudios que muestran un nuevo tratamiento bajo una luz favorable, sin incluir otros estudios “negativos” que no lograron confirmar sus beneficios, o bien que indican que podría sea dañino (los estudios “negativos” a menudo no se dan a conocer);
- seleccionar e interpretar de manera tendenciosa los datos científicos obtenidos.

A menudo, las personas que tratan de decidir qué tratamientos usar sencillamente no reconocen que estos sesgos dan lugar a pruebas tendenciosas de los tratamientos. Por desgracia, sin embargo, hay personas con intereses creados, que a veces aprovechan los sesgos para hacer que un tratamiento parezca mejor de lo que es en realidad. Esto sucede cuando algunos investigadores (muchas veces por razones comerciales, aunque no siempre) pasan por alto deliberadamente los datos probatorios existentes. Diseñan, analizan y publican los estudios a modo de exponer sus propios resultados respecto a un cierto tratamiento bajo una luz favorable.

CÓMO SE APROVECHAN LOS SESGOS

Las investigaciones patrocinadas por la industria farmacéutica tuvieron mayores probabilidades de arrojar resultados que favorecían al producto fabricado por la empresa patrocinadora de la investigación que los estudios financiados por otras fuentes. Esto se aplica a una gama amplia de padecimientos, medicamentos y clases de medicamentos, durante al menos dos decenios e independientemente del tipo de investigación evaluada.

Lexchin J, Bero LA, Djulbegovic B, Clark O. Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: systematic review. *British Medical Journal* 2003;326:1167-70.

Sesgos por diferencias entre los pacientes comparados

Las comparaciones entre dos tratamientos no son imparciales si uno de los tratamientos se administra a pacientes poco graves y el otro tratamiento se usa en pacientes relativamente graves. En ocasiones, este problema puede evitarse comparando diferentes tratamientos administrados en distintos momentos al mismo paciente, lo que se conoce como ensayo cruzado. Pero hay muchas circunstancias en las cuales tales estudios están descartados. Por ejemplo, casi siempre es imposible comparar diferentes operaciones quirúrgicas de esta forma.

Los tratamientos generalmente se prueban comparando a grupos de pacientes que han recibido diferentes tratamientos. Con objeto de que estas comparaciones sean imparciales, los grupos de pacientes deben ser semejantes, para que se compare algo con su similar. Si quienes reciben un determinado tratamiento tienen mayores probabilidades de responder bien o mal que quienes reciben la otra opción, este sesgo hace imposible confiar en que cualquier diferencia en los resultados refleja de verdad un efecto del tratamiento, y no algo que habría ocurrido de todos modos. William Cheselden, cirujano del siglo XVIII, estaba consciente de este problema. En su época, los cirujanos comparaban las tasas de mortalidad de sus pacientes después de las operaciones para extraer cálculos (piedras) de la vejiga urinaria. Pero Cheselden señaló que los pacientes de mayor edad tenían más probabilidades de morir. Así pues, para comparar la frecuencia de defunciones entre grupos de pacientes que se habían sometido a diversos tipos de operación por diferentes cirujanos, sería importante tener en cuenta cualquier diferencia de edad entre los pacientes que había operado cada cirujano.

En la actualidad, todavía se comparan las experiencias y resultados de los pacientes que recibieron diferentes tratamientos en el pasado como una manera de evaluar los efectos de los tratamientos. El desafío estriba en saber si los grupos de comparación eran lo bastante similares antes de tratarlos. Por ejemplo, tratar

de evaluar los efectos de la terapia hormonal sustitutiva (THS) comparando la frecuencia de enfermedades entre las mujeres que la usaron y las mujeres que no la usaron demuestra cuán engañoso puede ser este planteamiento. Mientras que dichas comparaciones parecían indicar que la THS reducía el riesgo de infartos del miocardio y apoplejías, los ensayos aleatorizados subsecuentes demostraron que tenía exactamente el efecto opuesto (véase el capítulo 1). Así pues, las investigaciones que no tuvieron en cuenta dichos sesgos no solo fueron inútiles, sino que perjudicaron a las mujeres.

El mejor método consiste en planificar las comparaciones antes de instituir el tratamiento. Antes de empezar su comparación entre los seis tratamientos para el escorbuto a bordo del HMS *Salisbury* en 1747, James Lind tuvo el cuidado de elegir pacientes que estuvieran en una etapa similar de esta enfermedad, a menudo mortal (véase el capítulo 1). También se cercioró de que recibieran el mismo régimen alimentario básico y que estuvieran alojados en condiciones semejantes. Para Lind, era obvio que otros factores ajenos al tratamiento podían influir en las probabilidades de recuperación de los marineros.

Hoy en día, debe tenerse el mismo cuidado para que los grupos en los que se comparan los tratamientos estén integrados por personas similares. Y hay una sola manera de lograrlo: para formar los grupos, debe usarse algún método basado en el azar. Esta asignación al azar, o aleatoria, es la única característica imprescindible de una categoría de pruebas imparciales conocidas como “aleatorizadas” (véase el recuadro de Harrison en el capítulo 4).

Usar alguna técnica de sorteo, como podrían ser los dados, asegurará que los grupos que se comparan estén integrados por pacientes similares, no solo en cuanto a factores importantes conocidos y medidos como la edad, sino también a factores no medidos que podrían influir en la recuperación de la enfermedad, como régimen alimentario, ocupación y otros factores sociales, así como su ansiedad en relación a la enfermedad o los tratamientos propuestos. Y la mejor manera de evitar el sesgo al asignar a los pacientes a los grupos de comparación consiste en hacer que ni los pacientes ni sus médicos sepan a cuál grupo se les asignó.

MOTIVOS PARA ALEATORIZAR

Un médico que contribuye a los ensayos aleatorizados de tratamientos no debe verse como un investigador, sino tan solo como un clínico que tiene la responsabilidad ética hacia sus pacientes de no seguirles dando tratamientos sin hacer todo posible por evaluar su verdadera utilidad.

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

Cómo se prueban los tratamientos

Después de armar los grupos de tal manera que se compare entre similares, es importante evitar que se introduzca un sesgo pasando por alto la evolución de algunos de los pacientes de los grupos. Esto significa que, en la medida de lo posible, debe seguirse e incluirse a todos los pacientes asignados a los distintos grupos en el análisis principal de los resultados del grupo al cual fueron asignados, el llamado análisis “por intención de tratar”, independientemente de qué tratamiento hayan recibido.

Esto tal vez suene ilógico, pero si no se aplica, los ensayos podrían ser tendenciosos o parciales. Tomemos por ejemplo a los pacientes que están en riesgo de una apoplejía debido a la obstrucción de un vaso sanguíneo que lleva sangre al cerebro. Los investigadores realizan una prueba con objeto de averiguar si una operación para desobstruir el vaso sanguíneo puede reducir las apoplejías en los pacientes que presentan episodios de mareos a consecuencia de la obstrucción, y comparan a las personas asignadas a someterse a la operación con aquellas asignadas a no operarse. Si registran la frecuencia de apoplejías solo entre los pacientes que sobreviven los efectos inmediatos de la operación, la prueba omitirá el hecho importante que la propia intervención puede causar apoplejía y muerte. En consecuencia, esta será una prueba sesgada o tendenciosa de los efectos de la operación, y no una prueba imparcial.

Sesgos en la evaluación de los resultados del tratamiento

La mayoría de los pacientes y de los médicos esperan que los tratamientos funcionen. Este optimismo puede tener un efecto muy positivo sobre la satisfacción de todos con la atención médica, como lo señaló el médico británico Richard Asher en uno de sus ensayos para los médicos:

“Si usted puede tener una 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 alguno 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.”⁴⁶

Aun cuando los médicos sepan que están prescribiendo un tratamiento que no tiene efectos físicos, pueden hacerlo con la esperanza de que les sea útil a sus pacientes por conducto de los efectos psicológicos. Dicho de otro modo, los pacientes que creen que un tratamiento servirá para aliviar sus síntomas, aunque el tratamiento sea en realidad un placebo (es decir, una sustancia inactiva que semeja un medicamento), pueden experimentar una mejoría en su padecimiento.

Así pues, cuando se realizan pruebas imparciales de un tratamiento, es fundamental reducir los sesgos que pueden ocurrir cuando los médicos y los pacientes evalúan los resultados. Esta técnica, que se usa comúnmente con tal finalidad y se conoce como “enmascaramiento” o “ensayos ciegos”, 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 benéficos del llamado magnetismo animal (mesmerismo). El rey deseaba saber si los efectos se debían a una fuerza “real” o a “ilusiones de la mente”. Se les vendaron los ojos a una serie de personas y se les dijo que estaban o que no estaban recibiendo mesmerismo cuando la realidad, en ocasiones, era lo contrario. Entre las personas estudiadas, solo aquellas a quienes se les dijo que estaban recibiendo el tratamiento percibieron sus efectos.

Con relación a ciertos resultados, como la muerte, es muy poco factible una evaluación tendenciosa, porque la muerte de una persona deja poco lugar a dudas. Sin embargo, la evaluación de la mayoría de los resultados siempre o casi siempre entraña cierta subjetividad o puede entrañarla. En muchos casos esto es inevitable, como en lo relativo a los síntomas de los pacientes. Por ejemplo, las personas pueden tener sus propios motivos para preferir alguno de entre los distintos tratamientos que se están comparando. Podrían estar más conscientes de 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 inquietud.

En estas circunstancias comunes, el enmascaramiento o “ciego” es una característica recomendable de las pruebas imparciales. Así pues, los dos tratamientos que se están comparando deben parecer iguales. A veces, uno de ellos es un placebo, es decir, un tratamiento físicamente inactivo. Por ejemplo, cuando el Consejo de Investigación Médica del Reino Unido (conocido como MRC) realizó las primeras pruebas de tratamientos para el resfriado común en los años cuarenta y cincuenta, habría sido muy difícil interpretar los resultados de las pruebas si no se hubieran usado placebos de un aspecto idéntico, para evitar que tanto los pacientes como los médicos supieran que aquellos estaban recibiendo el medicamento nuevo. Esto se conoce como una prueba con doble enmascaramiento (también llamada “doble ciego”).

El doble ciego puede ser tan importante que vale la pena recordar otro ejemplo. En un ensayo clínico de tratamientos para la esclerosis múltiple, los investigadores analizaron los efectos de que los médicos estuvieran “enmascarados” o “cegados” al tratamiento (o sea, que ignoraran si los pacientes estaban recibiendo el medicamento o un placebo) sobre los resultados del ensayo. En cada evaluación durante la prueba, todos los pacientes fueron examinados tanto por un médico “cegado” como por uno “no cegado”, y ambos calificaron los resultados. Las puntuaciones de los médicos no cegados mostraron un aparente beneficio de uno de los tratamientos, pero no así las evaluaciones de los médicos cegados. Usar las puntuaciones asignadas por los médicos cegados evitó que se llegara a conclusiones equivocadas.⁴⁷ En términos generales, cuanto mayor sea el elemento

de subjetividad al evaluar los resultados, más necesario será hacer ciegas las pruebas de los tratamientos, para que sean imparciales.

A veces, sin embargo, resulta prácticamente imposible que los pacientes y los médicos sean “ciegos” sobre los tratamientos que se están comparando; por ejemplo, es muy difícil ocultar la diferencia entre una intervención quirúrgica y un tratamiento medicamentoso. Algunos resultados incontrovertibles, como la muerte, dejan poco margen para una evaluación tendenciosa. Aun cuando pueda introducirse inadvertidamente cierto sesgo, por ejemplo al asignar una causa a la muerte, esta labor deben realizarla personas que no sepan qué tratamiento recibieron los pacientes.

CÓMO INTERPRETAR LAS COMPARACIONES IMPARCIALES

Deben tenerse en cuenta las diferencias entre el tratamiento propuesto y el tratamiento recibido

Por todas las razones expuestas en el presente capítulo, usted ya habrá comprendido que las pruebas imparciales de los tratamientos tienen que planificarse con cuidado. Los documentos que contienen estos planes se llaman protocolos. Entre otras cosas, los protocolos especifican los detalles sobre los tratamientos que van a compararse. Sin embargo, aun los planes mejor formulados pueden no llevarse a cabo de la manera prevista; los tratamientos que en realidad reciben algunos pacientes a veces son distintos de los que deberían haber recibido. Por ejemplo, los pacientes podrían no usar los tratamientos como se había estipulado, o podría ser que alguno de los tratamientos no se consiguiera. Si se descubren tales discrepancias, deben analizarse y abordarse cuidadosamente las implicaciones que tienen al momento de analizar e interpretar los resultados.

Debe tenerse en cuenta la intervención del azar

Cuando se compara entre dos tratamientos, cualquier diferencia resultante podría reflejar simplemente la intervención del azar o la casualidad. Supongamos que cinco personas mejoran con un tratamiento nuevo y siete mejoran con el tratamiento convencional con el que se comparó. Nadie podría estar seguro de que el tratamiento nuevo fue peor que el convencional. Si la comparación se repitiera, el número de pacientes que mejoran podría ser el inverso (siete contra cinco), la proporción podría ser igual (seis contra seis) o podría obtenerse cualquier otro resultado.

Sin embargo, si 50 personas mejoran con un tratamiento nuevo y 70 mejoran con el tratamiento convencional, es menos probable que la casualidad o el azar expliquen tal diferencia. Si 500 personas mejoran con un tratamiento nuevo y 700 mejoran con el tratamiento convencional, queda claro que el tratamiento nuevo en verdad es peor que el convencional (y cerca de la mitad de los tratamientos nuevos en efecto son peores).

Así pues, para reducir las probabilidades de un resultado engañoso debido a la intervención del azar o la casualidad en las pruebas de los tratamientos, es necesario basar las conclusiones en números suficiente grandes de pacientes que mejoren, empeoren o se mantengan sin cambios.

A fin de evaluar la intervención que puede haber tenido la casualidad en los resultados de las pruebas imparciales, los investigadores aplican los llamados “análisis de significación estadística”. Estos evitan que se concluya erróneamente que sí hay una verdadera diferencia entre los tratamientos cuando no la hay, o bien, un riesgo mucho más común, que no hay ninguna diferencia entre los tratamientos cuando en realidad sí la hay. Cuando los investigadores y los estadísticos hablan de diferencias significativas entre los tratamientos, están refiriéndose a la significación estadística. Pero es importante recordar que la significación estadística no necesariamente es “significativa” en el sentido habitual de la palabra. Una diferencia entre los tratamientos que sería muy remoto que se debiera al azar o la casualidad, es decir, una diferencia estadísticamente significativa, puede no tener ninguna importancia para fines prácticos. Por ejemplo, una revisión sistemática de los estudios aleatorizados que compararon las experiencias de decenas de miles de hombres sanos que tomaron una aspirina al día con las de decenas de miles de otros hombres que no tomaron aspirina descubrió que los ataques cardíacos eran menos frecuentes entre quienes tomaron aspirina. Esta diferencia fue estadísticamente significativa, es decir que era poco probable que pudiera explicarse por la intervención del azar. Sin embargo, dicho resultado no necesariamente tiene importancia práctica. Si el riesgo de un hombre sano de sufrir un ataque cardíaco es muy bajo 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.⁴⁸

Una forma para hacer menos probable que la intervención del azar resulte engañosa es calcular los llamados “intervalos de confianza”. Los intervalos de confianza, como su nombre lo indica, muestran el intervalo o los límites dentro de los cuales se encuentra la verdadera dimensión del efecto de un tratamiento (que nunca se conoce con exactitud) con un grado determinado de certeza, por lo general 95% o 99%. Esto es similar a preguntar: “¿Cuánto tardas en llegar a tu trabajo?” y obtener la respuesta “Entre 20 minutos y una hora, según el tránsito”.

Así pues, los análisis estadísticos ayudan a tener en cuenta la intervención del azar y evitan llegar a la conclusión de que hay diferencias entre los tratamientos cuando no las hay o de que no hay diferencias cuando sí las hay.

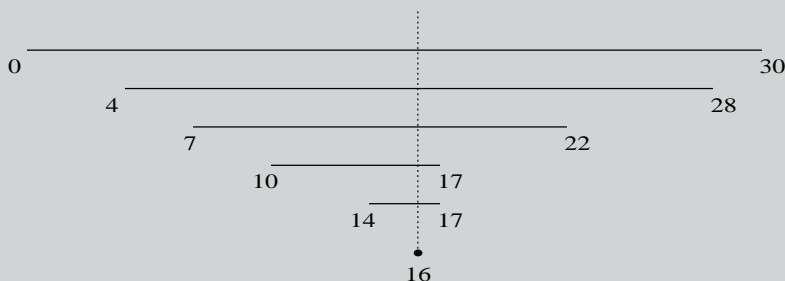
INTERVALOS DE CONFIANZA

Si usted tiene una bolsa cuyo interior no puede ver y que contiene 30 caramelos que podrían ser anaranjados o blancos, el número inicial de caramelos anaranjados en la bolsa podría estar entre 0 y 30. El intervalo de confianza (IC) para el número de caramelos anaranjados es 0-30.

Si usted saca un puñado de caramelos de la bolsa y descubre que tiene en la mano cuatro caramelos anaranjados y dos blancos, entonces usted sabe que, al principio, había cuando menos cuatro caramelos anaranjados y no más de 28, es decir, al principio había 30 caramelos y usted ahora sabe que cuando menos dos eran blancos. Así pues, el IC para el número inicial de caramelos anaranjados ahora es 4-28.

Si usted saca otro puñado de caramelos (sin devolver a la bolsa el primer puñado) y tiene en la mano tres caramelos anaranjados y seis blancos, entonces el IC para el número inicial de caramelos anaranjados en la bolsa es 7-22. El siguiente puñado contiene tres caramelos anaranjados y cinco blancos, lo que da un IC de 10-17 para el número inicial de caramelos anaranjados. El puñado siguiente contiene únicamente cuatro caramelos anaranjados, lo que da un IC de 14-17. Al sacar los tres últimos caramelos, dos son anaranjados y uno es blanco. De esta manera, usted puede concluir que al principio había 16 caramelos anaranjados. Conforme aumenta el número de caramelos que se sacan, el IC se vuelve menor. Este ejemplo calcula intervalos de confianza absolutos: en cada etapa, uno puede estar absolutamente seguro que el número verdadero de caramelos anaranjados está en algún punto entre los dos límites de confianza.

El siguiente diagrama ilustra este ejemplo y demuestra cómo se reducen los IC en cada etapa.



Adaptado de: Critical Appraisal Skills Programme, Cochrane Consumer (UK). Consumers commenting on Cochrane Reviews. Post-workshop pack. 2003-4, p23

DETECCIÓN E INVESTIGACIÓN DE LOS EFECTOS INESPERADOS DE LOS TRATAMIENTOS

Las pruebas iniciales de los tratamientos, por ejemplo, las pruebas necesarias para autorizar la comercialización de los medicamentos, abarcan cuando mucho a varios cientos o miles de personas tratadas durante unos cuantos meses. En esta etapa, sólo es probable recoger los efectos inesperados que aparecen con relativa frecuencia y a corto plazo, mientras que los efectos poco frecuentes o que tarden algún tiempo en manifestarse no se descubrirán hasta que haya un uso más generalizado del tratamiento. Cuando los médicos prescriban un medicamento nuevo más sistemáticamente, por ejemplo, sus pacientes pueden ser distintos de los que se seleccionaron para participar en los ensayos originales: podrían ser más viejos o más jóvenes, ser del otro sexo, estar más enfermos o menos enfermos o tener otros problemas de salud además del padecimiento para el cual se les administra el tratamiento. A menudo, los profesionales de la salud o los pacientes son los primeros en sospechar los efectos inesperados de los tratamientos, sean buenos o malos. Pero ¿cuáles de estas corazonadas reflejan los efectos reales?

Si el efecto inesperado es muy insólito y se presenta con bastante frecuencia después de usar el tratamiento, por lo general tanto los médicos como los pacientes percibirán que algo anda mal. Eso fue lo que ocurrió con la talidomida (véase el capítulo 1): antes de usarla, prácticamente nunca nacían bebés con esa deformidad en las extremidades. Los efectos benéficos inesperados se descubren de igual manera, como ocurrió cuando se descubrió que un medicamento usado para tratar la esquizofrenia también reducía el colesterol. Cuando se observan relaciones tan llamativas, a menudo se confirmará que son verdaderos efectos imprevistos del tratamiento.

Sin embargo, la mayoría de las corazonadas acerca de los efectos inesperados de los tratamientos se basan en pruebas mucho menos convincentes. Al igual que los ensayos ideados para detectar los efectos deseados de los tratamientos, la planificación de las pruebas para confirmar o descartar los presuntos efectos inesperados menos llamativos debe tomar medidas para evitar las comparaciones tendenciosas. Tales pruebas también deben observar el principio de comparar “algo con su similar”.

A veces, los investigadores pueden realizar análisis ulteriores (el llamado seguimiento) de las personas que participaron en los primeros estudios, para los cuales se habían creado grupos similares mediante asignación aleatoria (véase más atrás). Por lo general, esto no es posible. En este caso, integrar nuevos grupos para una comparación sin sesgos representa un desafío mayor. El hecho mismo de que estos efectos fueran inesperados en realidad permite destacarlos. El efecto inesperado comúnmente es un padecimiento o enfermedad diferente de aquel para el cual se prescribió el tratamiento. Por ejemplo, cuando se introdujo inicialmente la terapia hormonal sustitutiva (THS) para aliviar los síntomas de la menopausia, era poco probable que se tuviera en cuenta el riesgo de las mujeres de contraer cáncer de mama. Dicho de otro modo, no había ninguna razón obvia para esperar

que las mujeres que recibían THS tuvieran un riesgo de cáncer de mama diferente de las mujeres que no la usaban. Esa fue la base para las pruebas imparciales que demostraron que la THS aumenta el riesgo de cáncer de mama.⁴⁹

Cuando el presunto efecto inesperado se relaciona con el tratamiento para un padecimiento común, como el ataque cardíaco, pero no se presenta muy a menudo con el tratamiento nuevo, el efecto inesperado solo se descubrirá al observar a un gran número de personas tratadas. Por ejemplo, aunque algunos investigadores pensaron que la aspirina quizá redujera el riesgo de ataque cardíaco y emprendieron pruebas imparciales de su teoría en pacientes a fines de los años sesenta, la mayoría de los médicos opinaban que esto era sumamente improbable. Empezaron a cambiar de opinión cuando un amplio estudio para detectar efectos adversos inesperados de los medicamentos demostró que los pacientes que ingresaban a los hospitales con ataques cardíacos tenían menores probabilidades de haber tomado aspirina recientemente que otros pacientes que parecían similares.

Las normas de procedimiento para detectar e investigar los efectos inesperados de los tratamientos médicos se plantearon por primera vez con toda claridad a fines de los años setenta, tras el desastre de la talidomida. Dado el gran número de tratamientos potentes que se han introducido desde entonces, este aspecto de las pruebas imparciales de los tratamientos médicos sigue siendo igualmente desafiante e importante hoy en día.

RECONOCIMIENTO DE TODOS LOS DATOS PROBATORIOS RELEVANTES

Uno de los pioneros de las pruebas imparciales de los tratamientos, el estadístico Austin Bradford Hill, señalaba que quienes leen los informes de una investigación buscan que los investigadores les respondan cuatro preguntas:

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

La respuesta a la última pregunta tiene especial importancia, ya que es lo que influye en las elecciones y las decisiones que se toman respecto al tratamiento y a las investigaciones futuras. Una sola prueba imparcial de un tratamiento muy rara vez aporta suficientes datos probatorios sólidos como para dar una respuesta contundente. Una prueba imparcial a menudo es tan sólo una de varias que abordan la misma pregunta. Entonces, para responder qué significa lo que se descubrió, los resultados derivados de una prueba deben interpretarse junto con los resultados de las otras pruebas imparciales que aborden la misma pregunta o preguntas similares.

Hace más de un siglo, el presidente de la Asociación Británica para el Progreso de la Ciencia, Lord Rayleigh, comentó sobre la necesidad de observar este principio:

“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 esenciales, podemos ahorrarnos toda discusión sobre su importancia relativa. Cabe, sin embargo, un comentario. 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 va de la mano, en el que no solo se presentan hechos nuevos, sino que se señala su relación con los viejos.”⁵⁰

Incluso en la actualidad, no obstante, los sabios consejos de Rayleigh comúnmente se pasan por alto. Por tal razón, para quienes leen los informes de las investigaciones nuevas, a menudo es imposible obtener una respuesta fiable a la pregunta “¿Y qué significa a fin de cuentas?”. Y difundir los resultados de nuevas pruebas sin interpretarlos a la luz de otros datos probatorios relevantes, examinados sistemáticamente, puede retrasar el reconocimiento de tratamientos tanto útiles como perjudiciales. Por ejemplo, entre los años sesenta y principios de los años noventa, los investigadores llevaron a cabo más de 50 pruebas imparciales de medicamentos para reducir los trastornos del ritmo cardíaco (antiarrítmicos) en los pacientes que habían sufrido ataques cardíacos, antes de que se reconociera que estos medicamentos estaban matando personas (véase el capítulo 1). Si cada informe sucesivo hubiera evaluado los resultados nuevos en el contexto de todos los otros datos probatorios pertinentes, los efectos mortales de estos medicamentos podrían haberse identificado diez años antes.

Cómo enfrentar la difusión tendenciosa de los datos probatorios

Es fácil declarar que los resultados de las nuevas investigaciones deben interpretarse en el contexto de revisiones sistemáticas de todos los demás datos probatorios relevantes y fiables, pero esto es un desafío en muchos sentidos, y en particular porque algunos datos probatorios relevantes nunca llegan a publicarse. Los estudios que han arrojado resultados “decepcionantes” o “negativos” tienen menos probabilidades de darse a conocer que otros. Este “sesgo de notificación” se debe principalmente a que los investigadores no escriben o no envían a publicar los informes de sus investigaciones. Sin embargo, a veces las revistas muestran un sesgo al rechazar los artículos que les envían. Y hay otro problema: los investigadores pueden suprimir de manera selectiva los resultados que van en contra de su interpretación de los efectos del tratamiento.

Para reducir los sesgos de notificación, todas las pruebas imparciales de los tratamientos deben registrarse cuando empiezan (véase: www.controlled-trials.com). Además de esto, deben publicarse todos los resultados de los ensayos clínicos, aunque les resulten “decepcionantes” a los patrocinadores de la investigación o a los propios investigadores. La difusión incompleta de las investigaciones en forma tendenciosa es anticientífica y poco ética. Las recientes revelaciones acerca de la supresión de resultados “importunos” sobre los efectos de algunos medicamentos han generado grandes escándalos en la opinión pública y demandas judiciales contra las empresas farmacéuticas. Estos sucesos han reiterado la exigencia, ya añeja, de que los ensayos clínicos se registren públicamente desde su inicio y que todos los resultados se publiquen. En la época previa a las publicaciones electrónicas, era difícil obligar al cumplimiento de estos principios, pero el advenimiento de las revistas electrónicas de acceso abierto, como las que publican BioMed Central (www.biomedcentral.com) y la Public Library of Science (Biblioteca Pública de Ciencia, www.plos.org), ha permitido superar este obstáculo.

Cómo evitar la selección tendenciosa de los datos probatorios existentes

Los sesgos no solo pueden distorsionar las pruebas individuales de los tratamientos y llevar a conclusiones falsas, sino también distorsionar las revisiones de los datos probatorios. Las revisiones son importantes porque la mayoría de la gente depende de ellas, pero deben llevarse a cabo de manera sistemática, ya que de lo contrario serán engañosas. Por ejemplo, los revisores podrían recurrir solo a los estudios con los que están familiarizados; si lo hacen, es muy probable que sus conclusiones estén sesgadas.

Para evitar estos problemas, los protocolos deben contener planes para las revisiones sistemáticas, y dejar en claro qué medidas se tomarán para reducir los sesgos. Entre dichas medidas debe especificarse qué preguntas se planteará la revisión acerca de los tratamientos; los criterios que harán que un estudio se considere susceptible para incluirlo en la revisión; la manera como se reconocerá a los estudios susceptibles de análisis; y los pasos que se darán para reducir al mínimo los sesgos al seleccionar los estudios que abarcará la revisión.

Las revisiones sistemáticas que abordan lo que parece una misma pregunta a menudo llegan a diferentes conclusiones. A veces, esto se debe a que las preguntas se plantean de una manera sutilmente diferente; en ocasiones, refleja diferencias entre los métodos que usan los revisores. En estas circunstancias, es importante juzgar qué revisiones tienen más probabilidades de haber reducido al mínimo los efectos de los sesgos y la intervención de la casualidad.

¿Y qué sucede si los revisores tienen algún otro interés que pueda afectar la realización o interpretación de su revisión? Por ejemplo, ¿estuvieron relacionados directamente con la empresa que fabrica el nuevo medicamento que está bajo investigación? Al evaluar los datos probatorios sobre los efectos del aceite de onagra para el eccema, los revisores que tenían relación con los fabricantes llegaron a conclusiones mucho más entusiastas que aquellos sin tal interés comercial (véase el capítulo 1).

Los intereses comerciales no son los únicos que pueden llevar a una selección tendenciosa de los datos probatorios que se incluyen en las revisiones. Todos, investigadores, profesionales de la salud y pacientes por igual, tenemos prejuicios que pueden llevarnos a actuar así.

Uso de metanálisis para reducir la intervención del azar

Para reducir la intervención del azar, a veces pueden combinarse estadísticamente los resultados de todos los estudios relevantes. A esto se le llama metanálisis. Aunque los estadísticos perfeccionaron los métodos para el metanálisis a lo largo de muchos años, no fue hasta los años setenta que estos empezaron a aplicarse más ampliamente, al principio por los profesionales de las ciencias sociales y más adelante por los investigadores médicos. Para fines del siglo XX, ya se aceptaba en amplios sectores que el metanálisis era un elemento importante de las pruebas imparciales de los tratamientos.

El metanálisis es otra manera de evitar que se concluya erróneamente que los tratamientos no tienen efecto alguno, cuando de hecho son útiles o son nocivos. Tomemos el ejemplo de un tratamiento corto y económico de esteroides administrados a las mujeres que se preveía darían a luz prematuramente. El primer ensayo aleatorizado comparativo, que mostró una menor probabilidad de que los bebés murieran, se publicó en 1972. Diez años después ya se habían realizado más ensayos, pero eran de pequeña escala y los resultados por separado eran confusos. En ese momento, no se habían combinado los datos probatorios en una revisión sistemática que aplicara el metanálisis. De lo contrario, el resultado habría mostrado pruebas todavía más contundentes a favor de un efecto benéfico de los esteroides. De hecho, hasta 1989 no se publicaron revisiones sistemáticas que usaran metanálisis, de modo que la mayoría de los obstetras no se habían enterado de cuán eficaz era el tratamiento, y decenas de miles de bebés prematuros sufrieron y murieron innecesariamente.⁵¹

PUNTOS CLAVE

- A menos que se preste atención a los sesgos y a la intervención del azar, es fácil concluir que algunos tratamientos son útiles cuando no lo son y viceversa.
- Las comparaciones son fundamentales para todas las pruebas imparciales de los tratamientos.
- La difusión incompleta tendenciosa de las investigaciones daña a los pacientes.
- Las revisiones sistemáticas de todos los datos probatorios relevantes deben ser la base para evaluar los efectos de los tratamientos.

4. CÓMO ENFRENTAR LA INCERTIDUMBRE ACERCA DE LOS EFECTOS DE LOS TRATAMIENTOS

En el capítulo 3 se describió cómo deben probarse los tratamientos de manera imparcial. En el presente capítulo se analizarán las incertidumbres que rodean casi invariablemente a los efectos de los tratamientos.

En los años setenta, mientras estaba de vacaciones en Estados Unidos, uno de los autores (IC) se rompió un tobillo y fue atendido por un cirujano ortopedista. El cirujano le colocó una férula provisional y recomendó que el paso siguiente, una vez que la hinchazón hubiera cedido, fuera colocar una escayola o aparato de yeso en la pierna durante seis semanas. Al volver a casa un par de días después, IC acudió a la clínica local para 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 acerca de cuál tratamiento era mejor, IC preguntó si podría participar en un ensayo comparativo para determinarlo. 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.

¿Cómo puede haber semejante diferencia en las opiniones profesionales, y qué puede hacer un paciente al respecto? Cada uno de los médicos estaba seguro, en forma individual, 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 datos probatorios convincentes 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? Quizá los dos cirujanos diferían 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 se presenta cuando se inmoviliza así una extremidad. En ese caso ¿por qué ninguno de ellos le preguntó a IC qué resultado le importaba más a él, que era el paciente?

En este caso surgen varios temas distintos. Primero, ¿había datos probatorios fiables sobre comparaciones entre los dos métodos de tratamiento tan distintos que le estaban recomendado? Si los había, ¿demostraban sus efectos relativos en cuanto a los distintos resultados (menos dolor o menos atrofia muscular, por ejemplo) que podrían importarles a IC o a otros pacientes, quienes tal vez tendrían diferentes preferencias al respecto? ¿Y qué tal si no había datos probatorios que ofrecieran la información necesaria?

Algunos médicos tienen claro qué hacer cuando no hay datos probatorios fiables. Por ejemplo, un médico que se especializa en la atención de personas con apoplejía lo plantea de la siguiente manera: “Yo puedo asegurarle al paciente que soy un experto en la evaluación y el diagnóstico de los accidentes cerebrovasculares, y que puedo interpretar de manera fiable la tomografía cerebral y solicitar las pruebas correctas. También sé por las investigaciones existentes que a mis pacientes les irá mejor si se atienden en una unidad especializada en accidentes cerebrovasculares. Sin embargo, hay un aspecto de la atención sobre el cual yo y otros médicos no estamos seguros, y es si debería prescribir medicamentos para desintegrar los coágulos; estos medicamentos pueden hacer más bien que mal, pero también pueden hacer más mal que bien. En tales circunstancias, considero que es mi responsabilidad para ayudar a reducir dicha incertidumbre explicarle a mi paciente que solo estoy dispuesto a prescribir ese tratamiento dentro del contexto de una comparación vigilada cuidadosamente.”* En el presente capítulo, queremos analizar las incertidumbres de esta clase, es decir, aquellos casos en que la información sobre las distintas opciones terapéuticas es inadecuada y los pacientes no tienen una preferencia definida.

EVOLUCIÓN DE LA INCERTIDUMBRE MÉDICA

Mi profesor, Talcott Parsons, fue el primero en inculcarme la importancia de la incertidumbre en el ejercicio moderno de la medicina como un concepto teórico, un fenómeno empírico y una experiencia humana. También me transmitió la paradoja y la ironía, tanto para el médico como para el paciente, de que nuestros grandes progresos del siglo XX en ciencia y tecnología médica han permitido poner de manifiesto cuán ignorantes, desconcertados y equivocados estamos todavía en muchos aspectos relativos a la salud y la enfermedad, a la vida y la muerte.

Fox R. The evolution of medical uncertainty. *Milbank Fund Quarterly* 1980;58:1-49.

LOS EFECTOS NOTABLES SON RAROS Y FÁCILES DE RECONOCER

La incertidumbre acerca de los efectos de los tratamientos es casi inevitable; solo en raras ocasiones los resultados son tan radicales que no dejan lugar a dudas. Cuando esto ocurre, el efecto del tratamiento es muy obvio. Así fue cuando se usaron las sulfonamidas, un cierto grupo de antibióticos descubiertos en los años treinta, para tratar la que entonces era una causa común de muerte en las mujeres después del parto, la fiebre puerperal. La fiebre puerperal se debía a una infección bacteriana del aparato genital, ocasionada por lo común por un microorganismo llamado *Streptococcus pyogenes*. A pesar de la introducción de prácticas antisépticas estrictas hacia finales del siglo XIX, la fiebre puerperal seguía cobrando la vida

Cómo se prueban los tratamientos

de miles de mujeres en todo el mundo. El uso de sulfonamidas tuvo un efecto drástico: las tasas de mortalidad cayeron en picada. Hubo una respuesta igualmente radical cuando se usaron sulfonamidas para tratar una forma grave de meningitis bacteriana (inflamación de las membranas que recubren el cerebro) conocida como meningitis meningocócica. Otra vez, el descenso drástico en las tasas de mortalidad no dejó lugar a dudas. En estos casos, no hubo necesidad de pruebas comparativas cuidadosas para demostrar los resultados del tratamiento con sulfonamidas; los efectos fueron abrumadoramente obvios en comparación con el desenlace de los pacientes en la época previa a las sulfonamidas.

Otros efectos notables son dos que se mencionaron en el capítulo 3, el uso de morfina para aliviar el dolor y de insulina para la diabetes. En los años veinte, por ejemplo, cuando los médicos canadienses Banting y Best descubrieron la insulina (una hormona producida por el páncreas), 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 en 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 era una fuente de vitamina B12, para los pacientes con anemia perniciosa. En este tipo de anemia, que entonces era mortal, los glóbulos rojos disminuyen con el transcurso del tiempo 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, los resultados fueron rápidos y eficaces; hoy en día se les prescribe vitamina B12 en forma regular. De manera análoga, en los años cuarenta, los efectos benéficos de la estreptomycin para la meningitis tuberculosa y de la penicilina para diversas infecciones bacterianas también fueron inequívocos.

En fechas más recientes, los efectos de los trasplantes de órganos en los pacientes con insuficiencia renal, hepática o cardíaca, así como de los reemplazos de la cadera en los pacientes con dolor artrítico, fueron tan impresionantes que las pruebas comparativas cuidadosas no eran necesarias. Y a principios de este siglo, se vieron resultados igualmente asombrosos en los pacientes a los que se les administró imatinib para la leucemia mieloide crónica.⁵³ Antes de que apareciera el imatinib, este tipo de leucemia respondía muy mal a los tratamientos convencionales. Cuando se probó el medicamento nuevo en los pacientes que no había respondido al tratamiento común, los resultados fueron sorprendentes.

EL MILAGRO QUE FUE LA PENICILINA

A principios de 1943, en el Hospital General Británico en Bangalore, al sur de la India, nos dieron instrucciones de hacer contactos amistosos en la localidad. El director del Instituto de Ciencia y Tecnología de la ciudad me llevó en una gira que fue en verdad notable. Pero lo que más me sorprendió fue conocer a dos jóvenes bioquímicos que nos mostraron orgullosos un matraz de algo que parecía un potaje espeso y que, según declararon, era penicilina. “Hemos leído todos los artículos,” agregaron. A un lado había una caja de Petri con la que explicaron era una densa proliferación de estreptococos y otra bastante limpia de donde, me aseguraron, la “penicilina” había eliminado a las mismas bacterias. En 1943 sabíamos algo acerca de la penicilina por las revistas que llegaban periódicamente de nuestro país y de Estados Unidos, y teníamos puestas grandes esperanzas en ella.

Poco después ingresó a nuestro hospital un oficial cadete moribundo, con trombosis del seno cavernoso infectada y septicemia [una infección bacteriana generalizada, que también había afectado los vasos sanguíneos del cerebro]. Nuestros diversos cirujanos especialistas no quisieron ni tocarlo. Probamos todo lo demás, pero fue en vano.

Se nos ocurrió una idea descabellada, pero ¿qué opción teníamos? Discutimos y discutimos, médicos y enfermeras; no había respuestas. Entretanto, el paciente caía en un coma cada vez más profundo. Resolvimos darle la oportunidad.

Y allá fui en mi bicicleta al Instituto. Les expliqué la situación y, con la mejor disposición, me dieron un matraz del potaje aquel, un poco diluido. Buscamos la aguja más gruesa que había en el hospital, llenamos una jeringa grande y como pude inyecté aquello por vía intramuscular. A la mañana siguiente, el paciente pidió una taza de té. Se recuperó sin incidentes. Esa única dosis al parecer fue suficiente.

Morris JN. Recalling the miracle that was penicillin: two memorable patients.
Journal of the Royal Society of Medicine 2004;97:189-90.

LOS EFECTOS MODERADOS SON COMUNES Y NO TAN EVIDENTES

A diferencia de lo mencionado, la mayoría de los tratamientos no tienen efectos notables, y se necesitan pruebas comparativas cuidadosas para evaluarlos. Y a veces, un tratamiento puede tener un efecto notable en algunos padecimientos pero no en otros. Por ejemplo, mientras que las sulfonamidas fueron sumamente eficaces para dos enfermedades letales, la fiebre puerperal y la meningitis

meningocócica, sus efectos en otros padecimientos en los cual una proporción sustancial de pacientes sobrevivían sin los medicamentos fueron mucho más moderados. Para evaluar los resultados de las sulfonamidas en estos casos, fue necesario usar pruebas comparativas cuidadosas. En los años treinta y cuarenta, se realizaron varios ensayos clínicos que demostraron que, si bien las sulfonamidas tenían efectos útiles en la erisipela (una grave infección bacteriana de la piel) y la neumonía, era poco probable que sirvieran en la escarlatina.⁵⁴

De manera análoga, aunque la vitamina B12 sin duda fue eficaz para la anemia perniciosa, aún persiste la controversia acerca de la frecuencia de las inyecciones, a saber, si deben ser mensuales o trimestrales. Esa pregunta solo podrá responderse mediante ensayos rigurosos que comparen las dos opciones. Y si bien el alivio del dolor con los reemplazos de cadera fue notable, las diferencias entre los distintos tipos de articulaciones artificiales de la cadera son mucho más sutiles, y no obstante, pueden ser importantes. Por ejemplo, algunos pueden sufrir un desgaste más rápido que otros.

CUANDO LOS PROFESIONALES DIFIEREN

Las grandes variaciones entre los tratamientos empleados para un determinado padecimiento dan testimonio de la incertidumbre de los profesionales respecto al mejor tratamiento. Otro ejemplo de incertidumbre es el tratamiento para el aumento no canceroso en el tamaño de la próstata. Este padecimiento, denominado hiperplasia prostática benigna (HPB), es común en los hombres mayores. Sus síntomas más molestos son micciones frecuentes o dificultad para orinar. Hay varias maneras de tratar la HPB, entre ellas dejar que la naturaleza siga su curso (la llamada “conducta expectante” o “vigilancia activa”), ya que los síntomas pueden mejorar espontáneamente. Otras opciones no quirúrgicas incluyen la farmacoterapia convencional (en la actualidad se prescriben varios medicamentos para la HPB) y el uso de un producto natural, el extracto de la palma enana americana o *Serenoa repens*. Además está la cirugía, y las tasas de intervenciones quirúrgicas para la hipertrofia prostática benigna varían considerablemente. En Estados Unidos, por ejemplo, cuando los investigadores recolectaron información sobre las tasas de intervenciones por región del país en 1996, descubrieron que éstas variaban hasta casi el cuádruple, de 6 a 23 por cada 1.000 hombres incorporados al mayor plan de seguro de atención de salud estadounidense, Medicare.⁵⁵

Sabemos que la elección del tratamiento para la hipertrofia prostática benigna depende de las preferencias de los pacientes y de lo que estén dispuestos a sacrificar; cada hombre difiere de los demás en su apreciación personal de los riesgos y beneficios. Los que optan por la cirugía tienen las mejores probabilidades de que se alivien sus síntomas, pero enfrentan el riesgo de complicaciones tales como incontinencia, eyaculación retrógrada (hacia la vejiga urinaria) e impotencia. El tratamiento farmacológico es menos exitoso para aliviar los síntomas, pero evita los riesgos inherentes a la operación. Y la conducta expectante evita los

riesgos tanto de la cirugía como de la farmacoterapia, pero es probable que los síntomas persistan. Se necesitan pruebas rigurosas para comparar estas opciones y así ayudar a fundamentar las decisiones terapéuticas. Cuando un hombre busca atención para sus molestias, su médico debe explicarle los pros y contras de cada opción, para que entre ambos puedan decidir el tratamiento más apropiado para él. Parecería razonable suponer que en las distintas regiones de Estados Unidos habría aproximadamente la misma proporción de hombres para quienes cada una de las diversas opciones fuera la más apropiada. No obstante, como lo demuestran las tasas ampliamente divergentes de intervenciones, los médicos aún se muestran inciertos sobre si es necesario operar y, en tal caso, el momento oportuno para ello.

En cuanto al cáncer de la próstata, como se mencionó en el capítulo 2, también hay una considerable incertidumbre acerca del uso de pruebas de tamizaje y, a consecuencia de la propia incertidumbre, de las opciones de tratamiento.

La incertidumbre profesional también se manifiesta en la forma en que se usa la amigdalectomía (extirpación quirúrgica de las amígdalas) para los pacientes con amigdalitis crónica o episodios recurrentes (persistentes) de amigdalitis aguda. En el pasado, se les extirpaban las amígdalas a los niños casi como un asunto de rutina, sin detenerse apenas a pensar si tenían síntomas o si estos justificaban la operación. Actualmente, la amigdalectomía se practica de manera mucho más selectiva, pero todavía es una operación muy común en los niños, y lo es cada vez más en los adultos. Sin embargo, no hay un consenso general sobre las indicaciones para realizarla. La amigdalectomía está indicada en los niños en quienes las amígdalas crecidas afectan la respiración. Pero en muchos países, también se les extirpan las amígdalas a numerosos pacientes con amigdalitis aguda recurrente, amigdalitis crónica y “dolor de garganta” inespecífico recurrente. Si bien a menudo se aduce la presencia de una infección para justificar la operación, la frecuencia y gravedad de tales infecciones varía considerablemente. Y sin duda las operaciones entrañan riesgos, además de los que acompañan a la anestesia general, en particular la hemorragia intensa.

LA GEOGRAFÍA ES DESTINO

En la atención de salud, con demasiada frecuencia es cierto el aforismo de que “la geografía es destino”. Por ejemplo, en una comunidad de Vermont les habían extirpado las amígdalas al 8% de los niños, mientras que en otra fue el 70%. En Maine, la proporción de las mujeres sometidas a una histerectomía antes de los 70 años varía entre distintas comunidades, desde menos de 20% a más de 70%. En Iowa, la proporción de los hombres que se han sometido a operaciones de la próstata antes de los 85 años varía desde 15% hasta más de 60%.

Gigerenzer G. *Reckoning with risk: learning to live with uncertainty*.
London: Penguin Books, 2002, p101.

EL DILEMA DE LA PRÓSTATA

Estimado señor:

Lo único seguro en relación con el tamizaje, diagnóstico y tratamiento del cáncer de la próstata es la incertidumbre que entrañan. Para algunos hombres es potencialmente mortal y para muchos otros, no. De modo que, si bien es potencialmente “curable”, podría no tener que serlo.

La correspondencia reciente demuestra cuán difícil es para los hombres tratar de ajustar sus decisiones a los datos probatorios y las opiniones de expertos científicos y médicos. Cientos de hombres tratan de hacerlo cada semana. Uno de ellos, Jeremy Laurance, afirma que conservará su próstata por el momento, aunque en efecto parece estar pasando por alto los síntomas para no enfrentar un diagnóstico de cáncer, cuando una visita a su médico de cabecera tendría muchas más probabilidades de confirmar un problema benigno y tratable de la próstata que de revelar cáncer. El profesor Robert Eisenthal se muestra agradecido de que se la hayan extirpado. Y, salvo quizá la falta de interés de Jeremy en recibir ayuda de su médico, no hay muchos urólogos u oncólogos que afirmarían que un paciente tiene toda la razón o está totalmente equivocado. Hasta que surjan pruebas científicas inequívocas, es lo mejor que pueden hacer estos hombres y los muchos otros que enfrentan los mismos dilemas cada semana.

La clave es que el hombre esté bien informado, o cuando menos lo mejor posible. La única manera de reducir la incertidumbre es dar un apoyo a largo plazo a la investigación. Entretanto, necesitamos políticas más amplias para apoyar la salud masculina, que no es una meta específica del gobierno por el momento, a fin de ayudar a los hombres a que se ocupen de su propio bienestar y dejen de ser “analfabetas de la salud”, en la jerga del reciente documento de Wanless sobre salud pública.

Dr. Chris Hiley, Director de Política e Investigación, The Prostate Cancer Charity
Hiley C. Prostate dilemma [Letter]. *The Independent*, 2004, Jun 7, p26.

Ante estas obvias variaciones en la práctica de la amigdalectomía, un grupo de investigadores decidió revisar sistemáticamente los ensayos comparativos que se habían realizado para resolver tal incertidumbre. Descubrieron que nunca se habían realizado ensayos clínicos de amigdalectomía en los adultos. La situación con respecto a los niños no era mucho mejor: los investigadores encontraron dos estudios, pero ambos tenían deficiencias. En el primero, por ejemplo, los niños de los grupos sometidos a tratamiento quirúrgico (amigdalectomía simple o combinada con extirpación de las adenoides [adenoidectomía]) eran diferentes de

los que no fueron operados; los grupos quirúrgicos tenían modalidades distintas de infecciones de la garganta previas y también procedían de familias más pobres. Quedó claro que no se estaba comparando entre similares. Por consiguiente, los investigadores concluyeron que la eficacia de la amigdalectomía no se había evaluado adecuadamente, y que hacían falta todavía más ensayos comparativos.⁵⁶

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 nos sintamos muy cómodos con eso. La única manera de determinar si algo funciona es con una prueba adecuada, 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, pp 79-80.

Una vez más, el tratamiento del cáncer de mama (véase el capítulo 2) ofrece un ejemplo destacado de incertidumbre profesional. Aunque se ha investigado mucho sobre el diagnóstico y el tratamiento de los cánceres de mama a lo largo de los años, las amplias variaciones en la interpretación de los mamogramas de tamizaje y en el uso de cirugía, radioterapia y quimioterapia demuestran que aún persisten muchas incertidumbres. Hay numerosas preguntas sin respuesta sobre las características biológicas básicas de la enfermedad, como la intervención de los genes, las enzimas o las diferencias en el metabolismo de las pacientes. No está definido el mejor tratamiento de los cánceres de mama en etapas muy iniciales y de las lesiones “precancerosas”, ni tampoco el número ideal de ganglios linfáticos que deben extirparse de la axila. La organización óptima de los servicios de tamizaje y tratamiento está en debate, y hacen falta más datos probatorios para sustentar las prácticas. Y como si todo esto no fuera suficiente, algunos temas de particular interés para las pacientes, como el alivio de la fatiga que acompaña al tratamiento o la mejor manera de tratar el linfedema (una consecuencia molesta e incapacitante de las operaciones y la radioterapia en la axila), todavía no se han investigado adecuadamente.

¿Cuál es, entonces, el camino a seguir? En primer lugar, los médicos deben ponderar los mejor datos probatorios que haya en relación a un tratamiento, a partir de la experiencia colectiva y de revisiones sistemáticas de cualquier estudio de investigación fiable. En segundo lugar, deben comentar las opciones con sus pacientes y ser lo más claros posible acerca de las preferencias de los pacientes.

Si aun persiste la incertidumbre, deben reconocerlo y estar preparados para explicarles a sus pacientes el porqué. En lugar de que la incertidumbre signifique reconocer una “derrota”, debe considerársele como un requisito indispensable para el progreso, con el objeto de hacer los tratamientos más adecuados y más inocuos. En tercer lugar, los pacientes y los médicos deben colaborar para diseñar mejores investigaciones (véase el capítulo 7). Mientras tanto, los pacientes deben comprender que si, después de analizar los datos probatorios, su médico declara “no sé”, esto no es motivo para buscar una segunda opinión de otro médico que asegure con toda confianza “sí sé” al tiempo que pasa por alto descaradamente la incertidumbre que prevalece.

Entonces, ¿cómo debemos hacer frente a las incertidumbres importantes acerca de los efectos de un medicamento o técnica nuevos? Una respuesta obvia sería tratar de reducir la incertidumbre, usando esa nueva forma de atención solo dentro del contexto de investigaciones diseñadas para averiguar más sobre sus efectos. Un estudioso de la ética médica lo expresó así:

“Si no estamos seguros de los méritos intrínsecos relativos de cualesquiera tratamientos [diferentes], no podemos estar seguros de esos méritos en algún determinado uso de alguno 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 una prueba apropiada. 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 mejor mecanismo hay para hacer una elección en condiciones de incertidumbre?”⁵⁷

Si no se cuenta con un ensayo así, el requisito mínimo es que los resultados de usar tratamientos nuevos y no probados se registren de una manera estandarizada, para que puedan sumarse al cúmulo de conocimientos para beneficio de los pacientes que reciben ese tratamiento no probado y de todos los pacientes en general. Ya que se han invertido miles de millones de libras esterlinas de los contribuyentes en los sistemas de información del Sistema Nacional de Salud británico, es bastante razonable esperar que se usen en eso, para beneficio del público.

REACCIONES DE LOS PACIENTES ANTE LA INCERTIDUMBRE

En 2002, una mujer de 58 años de edad de Nueva Jersey, Estados Unidos, comentó:

“Lamentablemente, al menos en mi experiencia, he descubierto que es imposible tener una conversación racional con un médico en la que se respeten mis inquietudes con relación al asunto de las mamografías, como dice el artículo del *New York Times* que las pacientes deben tener. Los médicos se vuelven belicosos y casi hostiles si les digo que tengo ciertas reservas en cuanto a hacerme una mamografía anual. El resultado final es que siento que no tengo una buena relación con el médico, y eso no es lo más adecuado. Un buen científico no tiene miedo de expresar incertidumbre sobre un tema o de comentarlo abiertamente. Me temo que los médicos con los que me he topado no tienen esa mentalidad científica.”

Diane Palacios, en la correspondencia con el doctor D. A. Berry, del MD Anderson Cancer Center, Universidad de Texas, 2002 (reproducido con autorización).

La señora Palacios también escribió una carta directamente al *New York Times*, en la que concluía: “Puedo vivir con la incertidumbre, pero no deseo vivir con falsedad.”

Palacios D. Re: Senators hear from experts, then support mammography (artículo del 1 de marzo). *New York Times*, 2002 Mar 4, pA20.

En 2005, una médica adjunta británica, que más adelante se convirtió en paciente, escribió: “Como había trabajado en el Instituto Nacional de Salud, tenía expectativas realistas en cuanto a la espera, a las incertidumbres del diagnóstico y a las presiones del tiempo sobre los médicos. Lo que yo valoraba sobre todas las cosas era que me diagnosticaran y me trataran personas en las que pudiera confiar, médicos que expusieran los hechos y las incertidumbres tal como se conocen, que me explicaran el plan para la siguiente etapa y no me presentaran las cosas bajo una lente de color de rosa, ni me distrajeran hablando de las cosas que podrían salir mal, ni me preguntaran continuamente cómo me sentía... ‘Tuve suerte,’ le dije a mi padre, que es pediatra, pero él me contestó que no era cosa de suerte, que mi experiencia debería ser la norma.”

Chambers C. Hippocratic oaths--medicine and its discontents. *Journal of the Royal Society of Medicine* 2005; 98: 39-40.

Hay varios ejemplos de profesionales de la salud que adoptan este enfoque responsable. En los años ochenta, los obstetras británicos y canadienses acordaron que el análisis de las vellosidades coriónicas, una nueva técnica invasora para el diagnóstico prenatal de anomalías fetales, solo se usaría dentro de ensayos supervisados hasta que se supiera más acerca de su inocuidad en comparación con otras opciones, como la amniocentesis (véase el capítulo 7). De manera análoga, en los años noventa, los pediatras británicos estuvieron de acuerdo en que los bebés nacidos con falta de oxígeno debían ser tratados con los nuevos aparatos cardiopulmonares solo en el contexto de un ensayo aleatorizado comparativo. Al hacerlo, tanto los médicos como los padres podrían averiguar lo más pronto posible si los nuevos aparatos eran mejores o peores que la mejor atención convencional del momento para reducir la probabilidad de muerte o de discapacidad grave de los recién nacidos. En fecha más reciente, los pediatras han aplicado el mismo enfoque para evaluar la recomendación de que enfriar a los recién nacidos enfermos puede ayudar a protegerlos del daño cerebral. Estas actitudes disciplinadas por parte de los médicos reflejan su reconocimiento de que, cuando hay incertidumbre sobre los efectos de un tratamiento, es muy fácil causar un daño involuntario aunque se actúe con la mejor de intenciones.

UN HURRA POR LA INCERTIDUMBRE

Solo porque no sabemos lo que el futuro nos depara, podemos abrigar esperanzas y elegir. En el contexto de informar a los pacientes acerca de los efectos de los tratamientos, esto significa que el derecho básico de los pacientes es decidir si aceptan que existe la incertidumbre, lo que en la práctica a menudo significa que haya desacuerdo entre sus médicos, y el método propuesto para resolver las incertidumbres existentes, lo que puede incluir su participación en un ensayo clínico como un medio para resolver las incertidumbres.

Por ello, no debe verse la incertidumbre como una enemiga, sino como una amiga o como una oportunidad. Una vez que se reconoce y se acepta la incertidumbre, pueden buscarse soluciones más eficaces para resolverla. Así pues, “un hurra por la incertidumbre”.

Djulbegovic B. Paradox exists in dealing with uncertainty.
British Medical Journal 2004;328:1018.

Si bien ahora hay un interés creciente en fomentar esta actitud, sobre todo para los tratamientos nuevos y a menudo muy costosos, por desgracia siguen desperdiciándose las oportunidades. Por ejemplo, hoy en día no se conoce ningún tratamiento eficaz para un padecimiento del sistema nervioso terrible y rápidamente mortal, llamado enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, una forma del

cual probablemente sea consecuencia de la ingestión de carne de ganado afectado por la enfermedad de las vacas locas, o encefalopatía espongiforme bovina (EEB). Naturalmente, los familiares de las personas con este padecimiento a veces piden que se administre cualquier tratamiento que pueda ofrecer alguna esperanza, aun cuando se sepa poco o nada de la relación entre su utilidad y los daños que pueda causar (véase el capítulo 7). ¡Cuánto más podría aprenderse, en beneficio de los pacientes, si tales tratamientos se evaluaran adecuadamente en pruebas imparciales!

CÓMO REDUCIR LAS INCERTIDUMBRES SOBRE LOS EFECTOS DE LOS TRATAMIENTOS

Si queremos que se reduzcan de manera más eficaz y eficiente las incertidumbres acerca de los efectos de los tratamientos, tiene que haber cambios. Algunos de ellos, en particular la mayor participación de los pacientes, se comentan en los dos últimos capítulos del libro. Sin embargo, hay un tema en particular que ya se mencionó, pero que deseamos abordar 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 lo ofrezcan dentro del contexto de una evaluación formal, mientras se sabe más acerca de su utilidad y sus posibles desventajas. ¿Por qué, entonces, algunas de las actitudes imperantes desalientan de hecho este enfoque que limita el riesgo?

Este problema desconcertó a un pediatra británico hace más de 30 años, cuando señaló con agudeza que necesitaba autorización para 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 no era necesario si quería darles el tratamiento nuevo a todos como una prescripción convencional.⁵⁸ Esta ilógica «doble moral» todavía aparece reiteradamente, y desanima a los médicos que desean reducir las incertidumbres acerca de los efectos de los tratamientos. Por ejemplo, en relación a los tratamientos que se ofrecen en la práctica corriente, el Consejo Médico General del Reino Unido (GMC, por su nombre en inglés) hace a los médicos la siguiente recomendación: «La amplitud de la información que usted le proporcione a cada paciente variará según factores tales como la naturaleza del padecimiento, la complejidad del tratamiento, los riesgos que acompañen al tratamiento o procedimiento y los deseos del propio paciente.»⁵⁹ Es notoria la ausencia de tal flexibilidad en las directrices del GMC relativas al consentimiento para la investigación, las cuales declaran que las personas a quienes se invita a participar en ensayos clínicos deben recibir «la información más completa posible».

¿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 directrices que la regulan, no sería descabellado concluir que la investigación médica, como fumar, debe ser nociva para la salud.

Hope T. *Medical ethics: a very short introduction*. Oxford: Oxford University Press, p99.

Es importante, además de ético, tener en cuenta los intereses de *todos* los que están recibiendo tratamiento en la actualidad, y no solo de los pocos que participan en los ensayos comparativos controlados.⁶⁰ Sin duda, toda la información pertinente debe estar a la disposición de los interesados cuando la soliciten, pero también es recomendable ajustar la cantidad de información a las preferencias y peticiones individuales de cada paciente, que pueden variar con el transcurso del tiempo. Insistir de manera dogmática en suministrar la información completa y obtener el consentimiento en todas las circunstancias bien podría interferir con el sentido común y las buenas prácticas.⁶¹

Es de suponerse que los pacientes que requieren tratamiento y atención, ya sea dentro de ensayos clínicos o no, también mostrarán amplias variaciones en cuanto a la amplitud de la información desean y su capacidad para comprenderla en el tiempo con el que cuentan, así como en su grado de ansiedad y temor. Cuando los médicos que intentan reducir la incertidumbre acerca de los efectos de los tratamientos se ven obligados a suministrar “la información más completa posible”, pueden causarles mucha angustia a esos pacientes que prefieren “que el doctor se encargue”.⁶² Invertir en mejorar las aptitudes de comunicación de los profesionales de la salud sería una mejor estrategia que la insistencia rígida en que proporcionen toda la información. Sería mucho más útil una actitud flexible, que reconociera que la confianza entre médico y paciente es la piedra angular de toda interacción satisfactoria. El GMC (véase más arriba), que está revisando actualmente sus directrices sobre el consentimiento, haría mejor en recomendar que las personas a quienes se invita a participar en un ensayo clínico cuenten con *todas las oportunidades para un fácil acceso* a la información más completa posible.

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 [el equivalente a un comité de ética de la investigación en el Reino Unido]. El formulario de consentimiento fundamentado se somete a un escrutinio cuidadoso, y puede prohibirse 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 puede obtenerse de una manera que solo atienda al 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 situación (los que participan en una investigación clínica formal). Además, el médico de la primera situación parece más admirable desde un punto de vista ético. Ese médico está evaluando el tratamiento, mientras que su colega de la segunda situación está usando el tratamiento apoyado en sus imperfectas corazonadas. 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;16:72-5.

Ser capaces de explicar la incertidumbre sin duda requiere aptitudes y cierta humildad por parte de los médicos. Muchos de ellos se sienten incómodos al tratar de explicarles a los posibles participantes en un ensayo clínico que nadie sabe cuál tratamiento es mejor.^{63,64} Pero la actitud del público ha cambiado: los médicos arrogantes que “se sienten Dios” cada vez tienen menos margen para actuar. Debemos concentrarnos en adiestrar médicos que no se avergüencen de admitir que son humanos y que necesitan la ayuda y la participación de los pacientes en la investigación, a fin de lograr mayor certidumbre sobre la elección de los tratamientos.

UN MÉTODO INTERACTIVO Y PERSONALIZADO PARA EL CONSENTIMIENTO FUNDAMENTADO

“Buenos días, señora Jones. Soy el doctor Smith. Siéntese y póngase cómoda. Su médico general probablemente ya le haya explicado que me pidió que la atienda porque usted tiene mucha sofocación que no parece mejorar, y se preguntó si yo podría recomendarle algo que le sirva. Espero poder ayudarla, pero esto podría significar que usted acudiera a consulta conmigo en varias ocasiones durante los próximos meses y que colaboráramos para encontrar el mejor tratamiento para su enfermedad.

“Es más probable que yo pueda ayudarla si sé más acerca de usted y de sus prioridades y preferencias. Como es la primera vez que nos vemos, me pareció que sería útil comentarle brevemente cómo pienso hacerlo. Entre los distintos pacientes, varía la cantidad de información que quieren darles a sus médicos y la cantidad de información que quieren recibir de ellos. La mayoría de los pacientes parecen recibir menos información de sus médicos de la que desean; en cambio, hay otros que preferirían no saber algunas cosas que los médicos suponen que querrían saber. Como usted y yo todavía no nos conocemos, voy a necesitar que me ayude para saber cuánta información quiere tener acerca de su problema y de las posibles opciones de tratamiento. Voy a depender de usted para que me pida más información cuando crea que no estoy siendo lo bastante explícito, o para que me diga que no quiere saber más si le parece que es demasiada información. También debe saber que nunca voy a mentirle en respuesta a una pregunta directa, y que si no sé alguna respuesta, haré todo lo posible por averiguarla. ¿Le parece una manera aceptable de proceder?”

Oxman AD, Chalmers I, Sackett DL. A practical guide to informed consent to treatment. *British Medical Journal* 2001;323:1464-6.

El principal obstáculo para muchos profesionales de la salud y pacientes es que no comprenden adecuadamente la aleatorización, por qué es necesaria y lo que significa en términos prácticos (véase el capítulo 3). Esto destaca la imperiosa necesidad de contar con información accesible y clara sobre los ensayos clínicos y por qué se necesitan.

¿QUÉ ES LA ALEATORIZACIÓN? UNA EXPLICACIÓN SENCILLA

La aleatorización, o asignación al azar, 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 el resultado o 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 aleatorización elimina la posibilidad de que un investigador, consciente o inconscientemente, 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.

Hay dos necesidades bien diferenciadas: en primer lugar, hace falta instruir al público general, para que haya una mejor comprensión de los ensayos aleatorizados comparativos y las razones por las que se hacen; en segundo lugar, debe brindarse información sobre los motivos que hay para ofrecerles tratamiento a los pacientes como parte de un ensayo clínico. En las salas de espera de las clínicas y hospitales, las personas deberían encontrar folletos sencillos que explicaran la necesidad de hacer ensayos clínicos.⁶⁵ Esto podría sembrar semillas de comprensión, y reducir el desconcierto cuando las inviten a participar en un ensayo. Sobre todo, los ensayos controlados deben presentarse como una colaboración entre los profesionales de la salud y los pacientes para mejorar las opciones de tratamiento y la calidad de vida. Además, debe informarse a los pacientes invitados a participar en un ensayo en qué consiste y por qué se considera que reúnen los requisitos. Ojalá llegue el día en que los pacientes no se sorprendan al recibir una invitación de ese tipo, sino que pregunten automáticamente en qué ensayos pueden participar,⁶⁶ y que puedan juzgar si las preguntas que se plantea la investigación son importantes para ellos.

UNA GUÍA DE BUENOS ENSAYOS COMPARATIVOS DIRIGIDA POR LOS PACIENTES

Ahora que ya se ha establecido un metarregistro internacional de ensayos comparativos (www.controlled-trials.com, consultado el 9 de agosto de 2000), existe un marco para crear un *Guía de Buena Ensayos Comparativos* electrónica, dirigida por los propios consumidores, para ayudar a que las personas que están considerando participar en ensayos clínicos puedan tomar decisiones bien fundamentadas. Los comentarios de los consumidores sobre los ensayos que aparezcan en el registro podrían abarcar, por ejemplo, la importancia de las preguntas que se planteó la investigación; si estas ya fueron respondidas satisfactoriamente por investigaciones previas; si el diseño de los estudios era científica y éticamente sólido (robusto); si los resultados primarios que se decidió analizar eran importantes para los pacientes; y si se adoptaron las medidas necesarias para dar a conocer los resultados de la investigación a los que participaron en ella. Movilizar de esta forma la influencia de los consumidores podría ayudar a reorientar los planes y prioridades de la investigación clínica para que velaran mejor por los intereses de los pacientes, así como el libro de Sheila Kitzinger, *Good Birth Guide* (Guía del Buen Parto), contribuyó a que los hospitales de maternidad de la Gran Bretaña fueran más conscientes de la imagen que tenía el público sobre la atención que proporcionaba cada uno de ellos.

Chalmers I. A patient-led *Good Controlled Trials Guide*, *Lancet* 2000;356:774.

LA ÉTICA, LOS COMITÉS DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN Y LOS INTERESES DE LOS PACIENTES

Por extraño que parezca, los estudiosos de la ética médica y los comités de ética de la investigación han contribuido a mantener la doble moral en materia de consentimiento cuando hay incertidumbre acerca de los efectos de los tratamientos.⁶⁷ Los éticos a menudo parecen más interesados en proteger al “vulnerable” que en fomentar la participación adecuada de los pacientes mediante una colaboración equitativa. Como lo señaló un ético médico: “Si los éticos y otros quiere criticar algo de los ensayos clínicos, deberían centrar su atención en el trabajo científicamente inadecuado, en los que descubren el agua tibia y, sobre todo, en las exclusiones injustificables y el uso absurdo e irracional de los recursos. La principal falla del debate actual es que no tiene presente para qué sirven los ensayos: para asegurar que los tratamientos que usamos sean inocuos y funcionen mejor que las otras opciones. En la ética no hay atajos, como tampoco los hay en los ensayos.”⁶⁸

Los comités de ética de la investigación, comités independientes que evalúan los aspectos éticos de las propuestas para investigaciones nuevas, surgieron en respuesta a diversos escándalos provocados por algunos experimentos en seres humanos, a todas luces contrarios a la ética, a partir de los años treinta. Estos comités han sido muy importantes para proteger a las personas de los abusos cometidos en nombre de la ciencia, y también para analizar el tipo de investigaciones diseñadas para acrecentar el conocimiento científico, mas no tanto para evaluar la eficacia de los tratamientos. Sin embargo, en lo relativo a los tratamientos ofrecidos en el contexto de los ensayos controlados, no están velando por los mejores intereses de los pacientes:⁶⁹

- no han distinguido lo suficiente entre la investigación que evalúa los efectos de los tratamientos que apenas se han usado (y que incluso pueden no estar autorizados todavía) y los que ya son de uso generalizado;
- no han llamado la atención sobre la doble moral que ya se comentó relativa al consentimiento para el tratamiento;
- no han insistido en que las propuestas de nuevas investigaciones se basen en revisiones sistemáticas de la investigación ya existente;
- no han exigido que los investigadores declaren sus conflictos de intereses; y
- no han tomado medidas para reducir la publicación incompleta tendenciosa de los resultados de las investigaciones.

LA INVESTIGACIÓN DEBE SER INSEPARABLE DEL EJERCICIO CLÍNICO

Desde una perspectiva ética, la investigación clínica y el ejercicio clínico deben considerarse congruentes. Esto se aplica a las formas muy novedosas de atención cuyo objetivo es beneficiar a los pacientes, pero que se desconoce si pueden ser útiles o dañinas, así como a las formas más establecidas de atención, con las cuales quizá haya más experiencia, pero cuya utilidad no está comprobada. Para el Servicio Nacional de Salud [del Reino Unido], el imperativo ético consiste en fomentar aquella investigación que permita saber cómo usar los recursos limitados con los que se cuenta para el mayor beneficio de todos los que están a su cargo.

Advisory Group on Health Technology Assessment. *Assessing the Effects of Health Technologies: Principles, Practice, Proposals*. London: Department of Health, 1992, p25.

Cómo se prueban los tratamientos

Por todo lo anterior, hay serias dudas del grado al cual los comités de ética contribuyen a los mejores intereses del público. Las medidas de gobernanza del Servicio Nacional de Salud británico contribuyen en cierta medida a que se difundan públicamente los resultados completos de todos los estudios aprobados. Por ejemplo, en la actualidad, cada comité de ética de la investigación debe llevar un registro de todas las propuestas que revisa y solicitar un informe final de los investigadores, que deberá entregarse en un plazo máximo tres meses. Pero todavía quedan muchas deficiencias por resolver para que la labor de los comités de ética de la investigación sea adecuada y transparente. Solo entonces, los pacientes que sean invitados a participar en investigaciones sobre los efectos de los tratamientos podrán confiar en que los estudios valen la pena y que sus contribuciones serán útiles.

PUNTOS CLAVE

- Las incertidumbres acerca de los efectos del tratamiento son muy comunes.
- Cuando se descubre que nadie tiene la respuesta a una incertidumbre importante acerca de los efectos de un tratamiento, es necesario adoptar medidas para reducir dicha incertidumbre.
- Tanto el registro y la evaluación cuidadosa como los ensayos clínicos bien realizados son fundamentales.
- La doble moral en cuanto al consentimiento para recibir un tratamiento dentro o fuera de un ensayo clínico no atiende a los mejores intereses de los pacientes.
- Queda mucho por hacer para ayudar a que los pacientes contribuyan a reducir las incertidumbres sobre los efectos de los tratamientos.
- Hoy en día, los comités de ética de la investigación no velan eficazmente por los intereses de pacientes.

5. INVESTIGACIÓN CLÍNICA: LA BUENA, LA MALA Y LA INNECESARIA

En los capítulos anteriores, se hizo hincapié en las razones por las cuales la investigación debe diseñarse adecuadamente y abordar las preguntas que les importan a los pacientes y al público en general. Cuando es así, todos los implicados pueden sentirse orgullosos y satisfechos de los resultados, aun cuando no se materialicen los beneficios esperados, porque se habrán obtenido conocimientos importantes y se redujo la incertidumbre. Gran parte de la investigación clínica es buena, y mejora cada vez más conforme se ajusta a las normas de diseño y notificación. Sin embargo, sigue realizándose y publicándose investigación mala e innecesaria por diversas razones.

LA INVESTIGACIÓN BUENA

Las apoplejías, o accidentes cerebrovasculares, son una de las principales causas de muerte y discapacidad a largo plazo. La tasa de mortalidad es de entre uno y dos por cada seis pacientes a raíz del primer accidente cerebrovascular, y aumenta a cuatro de cada seis en los accidentes cerebrovasculares subsiguientes, la mayoría de los cuales se presentan menos de un año después del primero y afectan la misma región del cerebro. Una de las causas subyacentes de los accidentes cerebrovasculares es el estrechamiento (estenosis) de la arteria carótida, que lleva sangre al cerebro. El material graso que recubre el interior de la arteria carótida a veces se desprende, obstruye arterias de menor calibre en el cerebro y ocasiona el accidente cerebrovascular. En los años cincuenta, los cirujanos empezaron a realizar una intervención quirúrgica, conocida como endarterectomía carotídea, para quitar esos depósitos grasos. El objetivo era que la operación redujera el riesgo de padecer apoplejía. Sin embargo, al igual que cualquier operación, el procedimiento quirúrgico en sí entraña 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 comparativos para evaluar los riesgos y beneficios de la operación. Los conocimientos obtenidos serían de vital importancia para pacientes y médicos. Se realizaron dos pruebas bien diseñadas, una en Europa y otra 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, publicado 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 se veían perjudicados por la operación, que puede por sí misma ocasionar un accidente cerebrovascular. Estos importantes descubrimientos tuvieron implicaciones directas para el ejercicio clínico.^{70, 71}

Otro ejemplo sobresaliente de buena investigación se refiere a 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 un padecimiento llamado 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, un trastorno predisponente, las mujeres tienen hipertensión (presión arterial alta) y proteínas en la orina.

En 1995, una investigación indicó que las inyecciones del sulfato de magnesio, un medicamento sencillo y barato, podían prevenir las convulsiones recurrentes en las mujeres con eclampsia (véase el capítulo 6). El mismo ensayo demostró también que el sulfato de magnesio era mejor que otros anticonvulsivos convencionales para evitar esas convulsiones. Los investigadores decidieron entonces que era importante averiguar si el sulfato de magnesio podía prevenir las convulsiones en las mujeres con preclampsia. Una prueba llamada Magpie, ideada para responder a esta pregunta, fue todo un logro, al incorporar a más de 10.000 embarazadas con preclampsia en 33 países de todo el mundo. Además de la atención médica normal, la mitad las mujeres recibieron una inyección del 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 el riesgo de 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 menores, el sulfato de magnesio parecía inocuo para madre e hijo.^{72, 73}

Los resultados de la investigación buena también están logrando un cambio sustancial en las vidas de los niños infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), que causa el sida. Cada día mueren más de 1.000 niños en todo el mundo debido a la infección por el VIH y las enfermedades relacionadas con el SIDA. Las infecciones bacterianas como la neumonía, secundarias a los trastornos en el sistema inmunitario de los niños, son una causa común de muerte. La combinación trimetoprim-sulfametoxazol 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 con infección por el VIH también revelaron que el medicamento reduce otras complicaciones de las infecciones bacterianas.⁷⁴

MI EXPERIENCIA CON EL ESTUDIO MAGPIE

“Me dio mucho gusto participar en una prueba tan importante. Empecé a hincharme a las 32 semanas [de embarazo] y la hinchazón fue empeorando, hasta que por fin 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 espero que los resultados de la prueba beneficiarán a muchas mujeres como yo.”

Clair Giles, participante en el estudio Magpie.

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

Cuando los datos probatorios preliminares indicaron que podrían reducirse las infecciones en los niños afectados por el VIH, un grupo de investigadores británicos se reunió con algunos colegas en Zambia para investigar la eficacia del trimetoprim-sulfametoxazol como tratamiento preventivo en un estudio amplio en ese país. La prueba, que comenzó en 2001 y duró cerca de dos años, comparó el antibiótico con un placebo en más de 500 niños. Los resultados se hicieron evidentes antes de lo previsto, cuando se demostró que el medicamento redujo 43% las defunciones relacionadas con el SIDA y 23% el número de hospitalizaciones. En ese punto, el comité independiente que supervisaba los resultados recomendó suspender el ensayo. Un resultado inmediato fue que a todos los niños de la prueba se les administró trimetoprim-sulfametoxazol como parte 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 eficaces para los niños infectados por el VIH.^{75,76}

LA INVESTIGACIÓN MALA

Lamentablemente, la investigación no siempre se hace bien ni es pertinente. Esto puede ilustrarse con el caso de un padecimiento terrible llamado discinesia tardía. La discinesia tardía es un grave efecto colateral del uso a largo plazo de ciertos medicamentos llamados neurolépticos (antipsicóticos), que se emplean para los trastornos psiquiátricos y en especial para 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 dichos efectos colaterales.

Cómo se prueban los tratamientos

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. En su informe de 1996, se mostraron sorprendidos por haber encontrado cerca de 500 ensayos aleatorizados comparativos que abarcaban 90 tratamientos farmacológicos diferentes. Y sin embargo, ninguna de estas pruebas había producido datos útiles. Algunas habían incluido un número demasiado limitado de pacientes para dar resultados fiables; en otras, los tratamientos se habían administrado por lapsos tan breves que eran en vano.⁷⁷

Más adelante, el mismo grupo de investigación publicó una revisión exhaustiva del contenido y la calidad de los ensayos comparativos relevantes para el tratamiento de la esquizofrenia en general. Revisaron 2.000 pruebas y sus descubrimientos fueron muy decepcionantes. Con el transcurso de los años, los medicamentos sin duda han mejorado las perspectivas para las personas con esquizofrenia en cierto sentido. 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 congruencia 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; que se aplicaron más de 640 escalas diferentes para evaluar los resultados y que 369 de ella se usaron una sola vez. Por todo lo anterior, comparar entre los resultados de los diferentes ensayos era sumamente difícil, y los resultados eran prácticamente imposibles de interpretar por los médicos o los pacientes. Entre una diversidad de problemas, los investigadores encontraron gran número de estudios que fueron demasiado reducidos o a muy corto plazo para dar resultados útiles. Y las nuevas farmacoterapias a menudo se compararon con medicamentos conocidos por sus efectos colaterales, una comparación obviamente sesgada. 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.⁷⁸

La importancia de evaluar los resultados que son importantes para los pacientes se ilustra claramente, de una manera muy negativa, por las primeras pruebas de la analgesia epidural administrada a las mujeres para aliviar el dolor durante el trabajo de parto. En los años noventa, unos investigadores revisaron la experiencia derivada de los ensayos que compararon entre la analgesia epidural y otros tipos de analgesia. Calcularon que, a pesar de que en los últimos 20 años se les había ofrecido un bloqueo epidural a millones de mujeres, al parecer menos de 600 habían participado en comparaciones razonablemente imparciales con otras formas de aliviar el dolor. Distinguieron nueve pruebas comparativas que podían analizarse con fiabilidad. Las comparaciones se midieron por lo general en términos de niveles de hormonas y otras sustancias que se considera reflejan el estrés durante el trabajo de parto. Los resultados para el bebé también fueron objeto de cierta

atención. Sin embargo, en todas las pruebas excepto dos estaba ausente cualquier comparación del dolor que referían las propias mujeres. Dicho de otro modo, los investigadores que realizaron los ensayos habían pasado por alto en gran medida un resultado que sin duda era de la mayor importancia: si se alivió el dolor de las mujeres o no.⁷⁹

EN POS DE UNA MEJOR INFORMACIÓN

Aunque falten datos probatorios sobre la eficacia de determinadas intervenciones, o sean de mala calidad, es importante evitar el nihilismo. Si se llevan a cabo revisiones sistemáticas y se destacan los datos probatorios de alta calidad que haya, o que no haya, los médicos, los investigadores, los encargados de formular las políticas públicas y los pacientes estarán, cuando menos, mejor informados.

Soares K, McGrath J, Adams C. Evidence and tardive dyskinesia.
Lancet 1996;347:1696-7.

En el capítulo 3 se explicó cómo la publicación selectiva de los resultados de la investigación puede conducir a graves sesgos. Algunos estudios “negativos” se suprimen totalmente 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. Otro problema es el de la presentación selectiva de los resultados dentro de los ensayos publicados, es decir, que se excluyen algunos de los resultados porque no apoyan la interpretación que tienen los investigadores o patrocinadores de los efectos de los tratamientos bajo prueba. Esto es inexcusable. Pero, ¿por qué es tan importante la notificación incompleta tendenciosa de las investigaciones?

En 2004, un grupo de investigadores informó sobre la primera evaluación minuciosa de este tipo de sesgo de notificación.⁸⁰ Examinaron más de 100 ensayos aleatorizados para los cuales pudieron obtener copias de los planes de la prueba, conocidos como protocolos, y de cualquier enmienda de estos. Así fue posible saber qué resultados se habían propuesto evaluar los investigadores. Después analizaron los informes publicados de los mismos ensayos, y lo que descubrieron los sorprendió. Encontraron que la notificación era incompleta para la mitad de los resultados relativos a los efectos benéficos de los tratamientos y para dos tercios de los resultados relativos a los efectos perjudiciales.

Para continuar sus pesquisas, enviaron a los investigadores cuestionarios que preguntaban sobre los resultados sin notificar. Menos de la mitad de los investigadores respondieron. De ellos, la gran mayoría negó inicialmente la existencia de los resultados faltantes, aunque había pruebas innegables de que

habían existido al principio de la investigación; se mencionaban en los protocolos y a veces incluso en las secciones sobre metodología de los artículos publicados. Para erradicar esta práctica nociva, los investigadores solicitaron que todos los ensayos propuestos se registren, y que los protocolos de los ensayos estén disponibles públicamente para su análisis.

IMPLICACIONES DE LA MALA INVESTIGACIÓN

El sesgo en la notificación de los resultados es un problema que se suma a la publicación selectiva de estudios íntegros, y tiene implicaciones muy amplias. Aumenta la prevalencia [frecuencia] de resultados espurios, y las revisiones de la literatura médica tenderán a sobreestimar los efectos de las intervenciones. La peor situación posible para los pacientes, los profesionales de la salud y las instancias normativas se presenta cuando se fomentan intervenciones ineficaces o dañinas, pero también es un problema cuando los tratamientos costosos, que se consideran mejor que las opciones más baratas, en realidad no son superiores.

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.

Journal of the American Medical Association 2005;291:2457-65.

LA INVESTIGACIÓN INNECESARIA

Ciertas 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, sus pulmones pueden no haberse desarrollado por completo, con el riesgo de complicaciones potencialmente mortales, como el síndrome de dificultad respiratoria. Hacia principios de los años ochenta, había pruebas contundentes de que administrar un medicamento esteroideo a las embarazadas en riesgo de parto prematuro reducía la frecuencia de síndrome de dificultad respiratoria y muerte en los recién nacidos. Y sin embargo, durante el siguiente decenio continuaron haciéndose pruebas en las cuales se comparaban los esteroides 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 (véase el capítulo 3), es poco probable que se hubieran empezado muchas de las pruebas posteriores; los datos probatorios acumulados habrían demostrado que no era necesario.

En el capítulo 1 se mencionó otro ejemplo de investigación innecesaria, nuevamente porque no se reunieron y analizaron los resultados de los estudios precedentes. El tratamiento era el medicamento nimodipino, que se probó para

reducir el grado de daño cerebral en los pacientes con apoplejía. En este ejemplo, los resultados de los experimentos en animales no se habían examinado de manera sistemática ni analizado adecuadamente. Cuando esto se reconoció, saltaron a la vista varios problemas, como la falta de aleatorización y que la evaluación de los resultados fue abierta (no ciega). Se descubrió que los resultados “alentadores” en los animales, que habían llevado a realizar estudios en pacientes con accidentes cerebrovasculares, tenían graves deficiencias.⁸¹

Otro ejemplo más de investigación innecesaria se refiere a los pacientes sometidos a cirugía intestinal. En 1969, se realizó un ensayo para ver si los antibióticos reducían el riesgo de muerte después de ciertas operaciones en comparación con placebos (sustancias inactivas semejantes al medicamento). El estudio fue pequeño y no arrojó resultados concluyentes. Muy adecuadamente, en los años setenta se llevaron a cabo más ensayos para resolver esta incertidumbre. Conforme se acumulaban los datos probatorios, para mediados de los años setenta ya había quedado claro que los antibióticos en verdad sí reducían el riesgo de muerte en el posoperatorio. Aun así, los comités de ética siguieron aprobando ensayos a lo largo de los años ochenta, y los investigadores siguieron llevándolos a cabo, para responder exactamente la misma pregunta. En consecuencia, a la mitad de los pacientes de dichos estudios posteriores se les negó un tratamiento que ya había demostrado reducir el riesgo de muerte después de una operación. ¿Cómo pudo suceder esto? La explicación más probable es que los investigadores que emprendieron los estudios subsiguientes no examinaron sistemáticamente los datos probatorios acumulados, ni presentaron los resultados de las nuevas investigaciones en el contexto de una revisión actualizada de todos los datos probatorios pertinentes. Es obvio que los comités de ética de la investigación no se lo exigieron a los investigadores antes de aprobar los estudios nuevos. Dicho de otro modo, ni los investigadores ni los comités de ética antepusieron los intereses de los pacientes a todo lo demás.⁸²

PUNTOS CLAVE

- La investigación innecesaria es un desperdicio de tiempo, esfuerzo, dinero y otros recursos.
- La investigación nueva solo debe proceder si una revisión actualizada de la investigación precedente indica que es necesaria.
- Deben usarse los datos probatorios de las investigaciones nuevas para actualizar una revisión de todos los resultados pertinentes.

6. MENOS INVESTIGACIÓN, MEJOR INVESTIGACIÓN E INVESTIGACIÓN POR LAS RAZONES CORRECTAS

Hace unos años, apareció en el *British Medical Journal* un artículo de fondo bajo un título llamativo: “El escándalo de la mala investigación médica”.⁸³ El autor pedía que hubiera menos investigación, mejor investigación e investigación por las razones correctas. En los capítulos anteriores del presente libro, ya se comentó la clase de cosas a las que seguramente se refería.

UNA MONTAÑA DE INFORMACIÓN

Cada año se publican más de dos millones de artículos en la literatura biomédica, en más de 20.000 revistas: literalmente una montaña de información [...] Si se apilaran, [en conjunto] alcanzarían los 500 metros.

Mulrow CD. Rationale for systematic reviews.

En: Chalmers I, Altman CD, eds. *Systematic reviews*. London: BMJ Books 1995.

MENOS INVESTIGACIÓN

Para la mayoría de las organizaciones que apoyan la investigación biomédica, así como para la mayoría de los investigadores que la realizan, el objetivo es muy claro: contribuir con información para mejorar la salud de las personas. Pero, ¿cuántos de los millones de informes sobre investigación biomédica que se publican cada año realmente hacen una contribución útil a esta digna causa?

Unos investigadores de Bristol decidieron plantear una pregunta fundamental: “¿En qué medida las preguntas que son importantes para los pacientes con osteoartritis de la rodilla y para los médicos que los atienden se reflejan en las investigaciones sobre este padecimiento?”⁸⁴ Empezaron por reunir a cuatro grupos de discusión: de pacientes, reumatólogos, fisioterapeutas y médicos generales, respectivamente. Estos grupos fueron unánimes al afirmar que no deseaban una sola prueba más, patrocinada por alguna empresa farmacéutica, para comparar otro medicamento antiinflamatorio no esteroideo (el grupo de medicamentos que incluye, por ejemplo, al ibuprofeno) contra un placebo (sustancia inactiva que semeja un medicamento). En lugar de pruebas de medicamentos, los participantes en los grupos de discusión deseaban un análisis riguroso de la fisioterapia y la cirugía, así como una evaluación de las estrategias educativas y de adaptación

que pudieran ayudar a los pacientes a enfrentar más eficazmente esta enfermedad crónica, discapacitante y a menudo dolorosa. Desde luego, estas formas de tratamiento y atención ofrecen un margen mucho menor para la explotación comercial que los medicamentos, por lo cual con demasiada frecuencia se les pasa por alto.

Si se evaluaran de esta forma, ¿cuántos otros campos de la investigación terapéutica revelaría una discordancia similar entre las preguntas sobre los efectos de los tratamientos que les importan a los pacientes y a los médicos y las que están formulando los investigadores? Otros ejemplos^{85,86,87} nos hicieron sospechar que tal discordancia es la regla y no la excepción. Los cambios menores en la forma farmacéutica de los medicamentos rara vez hacen que éstos tengan efectos sustancialmente nuevos y más útiles, y no obstante, este tipo de estudios predomina en la investigación relativa a los tratamientos para la artritis y otros padecimientos. ¡Qué desperdicio de recursos!

Es evidente que tal situación es insatisfactoria. ¿Cómo se llegó a esto? Una razón es que los temas que estudian los investigadores están distorsionados por factores externos.⁸⁸ La industria farmacéutica, por ejemplo, lleva a cabo investigaciones por una necesidad básica: la de cumplir con su responsabilidad fundamental para con sus accionistas, no para con los pacientes ni los médicos. 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. Y 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 de masas. Más bien, dentro de los mismos grupos de medicamentos, la industria ha producido 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 por promocionar los productos estudiados así.⁸⁹ Las autoridades que conceden las licencias a los medicamentos a menudo empeoran el problema, al insistir en que los medicamentos nuevos deben compararse con placebos, en lugar de compararse con tratamientos eficaces ya existentes.

REPERCUSIONES DE LOS MEDICAMENTOS DE IMITACIÓN EN CANADÁ

En Columbia Británica, la mayor parte (80%) del incremento en el gasto en medicamentos entre 1996 y 2003 se debió al uso de nuevos medicamentos de patente que no ofrecen mejoras sustanciales con 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 escrutinio cuidadoso. Las estrategias como la que se usan en Nueva Zelanda para fijar los precios de los medicamentos permitirían ahorrar recursos que podrían encauzarse hacia otras necesidades de atención de salud. Por ejemplo, en Columbia Británica se habrían ahorrado 350 millones de dólares (26% de 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 nuevos médicos.

En vista de que la lista de los 20 medicamentos de mayor venta en el mundo incluye versiones recién patentadas de fármacos que pertenecen 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 y cols. 'Breakthrough' drugs and growth in expenditure on prescription drugs in Canada. *British Medical Journal* 2005;331:815-6.

Los comentarios en revistas médicas prestigiosas, como *The Lancet*,⁹⁰ han llamado la atención sobre los incentivos perversos que impulsan hoy en día a algunos de los participantes en la investigación clínica, y las relaciones de naturaleza cada vez más dudosa entre las universidades y la industria. Un editorialista en el *New England Journal of Medicine*⁹¹ se preguntaba sin ambages: "¿Está a la venta la medicina académica?"

No obstante, las prioridades comerciales no son las únicas influencias perversas sobre los modelos de investigación biomédica que pasan por alto 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 sin duda es necesaria la investigación básica, hay muy pocas pruebas que respalden este sesgo a su favor.^{92, 93} Y sin embargo, la consecuencia ha sido un alud de investigaciones de laboratorio que no se han evaluado adecuadamente para saber cuán relevantes son para los pacientes.

¿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.”, para ofrecer toda una gama de servicios a quienes patrocinan investigaciones. Una breve cita:

“Podemos garantizarles resultados positivos a los fabricantes de medicamentos y dispositivos marrulleros que busquen 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. [...] También les aseguramos el éxito a los tramposos medicamentos de imitación. [...] Siempre que su medicamento de imitación no sea mucho peor que un sorbo de agua tridestilada, [nuestro equipo de Protocolos Imí Talo] puede garantizarle que su prueba será positiva.”

Para su sorpresa, los autores recibieron algunas llamadas, aparentemente serias, para preguntar sobre los magníficos servicios de “La Cualquiera”.

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

Un motivo para tal distorsión es el despliegue publicitario en torno a los muy anhelados adelantos clínicos que podría ofrecer la investigación básica. Por ejemplo, cincuenta años después de que se descubrió la estructura del ADN, la algarabía sobre los posibles beneficios que encierra para la atención de salud es ensordecedora. Y sin embargo, como lo señaló un genetista: “Durante veinte años, los genetistas han hecho una retahíla de promesas sobre lo que pretenden lograr. Pocas se han cumplido, y algunas jamás se cumplirán.”⁹⁴ No hay manera de obviar responsablemente la necesidad de hacer investigaciones bien estructuradas en los pacientes, para probar las teorías terapéuticas derivadas de la investigación básica. Con demasiada frecuencia, empero, tales teorías nunca se siguen para ver si tienen alguna relevancia para los pacientes. Más de diez años después de los investigadores reconocieron la anomalía genética que ocasiona la fibrosis quística, las personas que la padecen todavía se preguntan cuándo ese descubrimiento les reportará algún dividendo para su salud (véase el capítulo 2).

MEJOR INVESTIGACIÓN

Aun cuando la investigación se antoje relevante para los pacientes, los investigadores a menudo parecen ajenos a las inquietudes de los pacientes cuando diseñan sus estudios. En un ejercicio revelador, se les pidió a varios médicos que atendían cánceres de pulmón que se pusieran el lugar de los pacientes y respondieran si aceptarían participar en alguna de seis pruebas sobre cáncer de pulmón para las cuales, como pacientes, reunían los requisitos. Entre 36 y 89 por ciento de ellos reconocieron que no participarían, quizá porque no consideraron que las preguntas que planteaba la investigación fueran lo bastante importantes.⁹⁵

De manera análoga, en los ensayos clínicos sobre psoriasis, un padecimiento crónico y discapacitante de la piel que afecta a cerca de dos de cada 100 personas en el Reino Unido, no se han tomado en cuenta los mejores intereses de los pacientes. La Asociación para la Psoriasis descubrió que, en muchos estudios, 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 tales como el área 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 la cara, las palmas de las manos, las plantas de los pies y los genitales.⁹⁶

LA INVESTIGACIÓN ES IRRELEVANTE PARA LOS PACIENTES CON PSORIASIS

“Pocas pruebas entrañaron una comparación entre diferentes opciones o estudiaron el tratamiento a largo plazo. La duración de los ensayos 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 de la Asociación para la 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, pp53-56.

Y bien, ¿ha mejorado algo en los diez años transcurridos desde que el artículo de fondo del *British Medical Journal* llamó la atención sobre el escándalo de la mala investigación médica? Por fortuna, sí. 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 notificación (véase el capítulo 3). Tales normas especifican, por ejemplo, a cuántos pacientes exactamente se invitó a participar en un estudio, cuántos rehusaron la invitación y los resultados según los diversos grupos de tratamiento seleccionados desde un principio. Pero todavía queda mucho por mejorar, a saber, la elección de las preguntas que se plantean en la investigación, la forma como se plantean dichas preguntas, para conseguir que los resultados de los tratamientos que se decide evaluar sean aquellos que los pacientes consideran importantes, y la información que se pone a disposición de los pacientes.

Tardíamente, algunos investigadores han empezado a comprender la importancia de colaborar con los pacientes, con quienes los cuidan y con el público en general para conocer sus experiencias con la enfermedad y con la atención de salud. Cada vez más, los profesionales de las ciencias sociales forman parte integral de los equipos de investigación que prueban los tratamientos. En consecuencia, se han concebido métodos formales para explorar esos aspectos de la enfermedad, y están introduciéndose nuevas maneras de incorporar estos datos probatorios a los enfoques convencionales. Cuando se invite a los pacientes a participar en ensayos clínicos donde las preguntas se hayan formulado conjuntamente con los investigadores, será más probable que perciban como suya la necesidad de reducir la incertidumbre.^{97,98,99,100,101,102}

Para explorar cuán factible y aceptable es una prueba propuesta, pueden ser útiles los estudios preliminares con grupos de pacientes. Dichos 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 fundamento. Esto puede ahorrar mucho tiempo, dinero y frustración. El trabajo preparatorio que se hizo para un ensayo clínico en hombres con cáncer localizado de la próstata (véase el capítulo 7) ofreció algunas lecciones interesantes. Los estudios preliminares revelaron cómo podría mejorarse el diseño de la investigación si se meditaban cuidadosamente los términos usados por los médicos para describir la finalidad de la prueba y las opciones de tratamiento. Cuando el cáncer no se ha diseminado más allá de la próstata en sí, la incertidumbre estriba en saber si resulta preferible únicamente vigilar a los pacientes en forma periódica o recomendar una operación o radioterapia. Los estudios han revelado que muchos hombres mayores que murieron por enfermedades del corazón, apoplejía u otras causas tenían, además, cáncer localizado de la próstata que nunca afectó su salud. Y sin embargo, el trabajo de preparación para el ensayo reveló que a los médicos les era muy difícil hablar sobre la incertidumbre relativa a la utilidad de tratar esta enfermedad asintomática. De igual manera, titubearon al momento de describir por igual ambas opciones de tratamiento.

Los médicos también usaban inadvertidamente palabras que los pacientes malinterpretaron. Por ejemplo, al describir la rama de vigilancia de la prueba, a menudo usaban la expresión “conducta expectante”. Los pacientes tendieron a

interpretar esto como sinónimo de “sin tratamiento”, como si el médico fuera a mantenerse expectante “mientras observo cómo me voy muriendo”. En consecuencia, los investigadores la sustituyeron por la expresión “vigilancia activa”, con una descripción detallada de lo que implicaría en términos de observación periódica. Además, como temían que esta rama de la prueba fuera impopular, los médicos a menudo la mencionaban hasta el final. Más aún, involuntariamente generaban inquietud por la manera como explicaban que había buenas probabilidades de sobrevivir más de 10 años. Su comentario era: “La mayoría de los hombres con cáncer de la próstata estarán vivos 10 años después.” Esto se interpretó, más negativamente, como “algunos hombres estarán muertos dentro de 10 años”, en lugar de “la mayoría de los hombres con cáncer de la próstata tienen una vida larga, aun con la enfermedad”.

Así pues, hacer un análisis empático de los puntos de vista de los pacientes en los estudios preliminares, en lugar de imponer las ideas de quienes concibieron la prueba, permitió comparar las opciones de tratamiento de una manera aceptable y factible. Es lógico suponer que un estudio aceptable incorporará al número necesario de participantes en un lapso más corto, por lo cual se conocerán más pronto los efectos positivos y negativos de los tratamientos, para beneficio de los pacientes y de quienes los atienden.

INVESTIGACIÓN POR LAS RAZONES CORRECTAS

Dado que la mayor tajada de los fondos para la investigación biomédica se dedica a los estudios de laboratorio y en animales, hay una crisis en el financiamiento de estudios que podrían aportar datos probatorios con una importancia más inmediata para los pacientes.^{103,104} En consecuencia, el poderío económico de la industria farmacéutica es lo que decide en un gran número de casos qué preguntas sobre los efectos de los tratamientos se estudiarán. Los estudiosos, y las instituciones en las que trabajan, muy a menudo participan en las pruebas que abordan preguntas de interés para la industria porque esta puede pagarles enormes sumas de dinero por cada paciente incorporado. A veces estos “donativos” sirven para reforzar las arcas de las instituciones, pero no es raro que algunos médicos obtengan beneficios económicos directos.

Otros sistemas de recompensas dentro de las universidades también fomentan que se haga investigación por las razones equivocadas. Como lo señaló un antiguo editor del *New England Journal of Medicine*: “Los ensayos clínicos multiinstitucionales en gran escala ofrecen una menor oportunidad para la autoría que las investigaciones individuales o en grupos pequeños.”¹⁰⁵ Ser el autor de artículos de investigación es algo muy apreciado en las universidades como una condición para el avance académico personal y una medida del éxito institucional que, por añadidura, permite conservar el financiamiento. Así pues, los investigadores y las instituciones en las que trabajan consideran los proyectos de investigación multicéntricos en colaboración, que a menudo se publican a nombre de un grupo, como una amenaza

para el reconocimiento y el prestigio individuales. Por ello, los investigadores siguen haciendo estudios tanto en forma individual como en pequeños equipos, los que a menudo no tienen un alcance suficiente como para arrojar resultados fiables que sean importantes para los pacientes.

En el Reino Unido, el sistema universitario de asignación de fondos gubernamentales de hecho fomenta esta tendencia, lo que refuerza un sistema que sirve más a los intereses académicos que a los de los pacientes. Un neurólogo y profesor universitario, que ha desempeñado una labor notable a favor de los pacientes con apoplejía, comentaba en tono apesadumbrado: “El verdadero crédito por idear, diseñar y dirigir los ensayos aleatorizados comparativos a menudo se pierde en la autoría de grupo, necesaria para reconocer la contribución de las muchas personas que participan. Un funcionario universitario de alto nivel me recriminó alguna vez porque no me citaban lo suficiente. [Él es] una especie de científico básico y empresario competitivo, y no tenía idea de mi participación en la prueba, porque mi nombre estaba casi perdido en medio del grupo de autores.”¹⁰⁶

Esta concepción distorsionada de la investigación genera inquietud, no solo respecto a las investigaciones que se hacen y se publican, sino también respecto a las que no se hacen. El “costo de oportunidad” de estas tendencias es considerable: muchas preguntas sobre los efectos de tratamientos que tienen por objeto mejorar la salud no están abordándose porque no les interesan ni a la industria ni a las universidades.

Por ejemplo, durante casi un siglo hubo controversia sobre la manera de controlar las convulsiones (ataques epilépticos) que acompañan a la eclampsia, una complicación potencialmente mortal del embarazo (véase el capítulo 5) que ocasiona la muerte de unas 50.000 mujeres cada año. Este tema no despertaba ningún interés comercial por dos razones. En primer lugar, la mayoría de las mujeres que mueren por eclampsia están en los países en desarrollo, y en segundo lugar, uno de los tratamientos, el sulfato de magnesio, usado desde hace mucho como laxante y conocido como sales de Epsom, no ofrecía perspectivas de ganancias comerciales. También había poco interés académico en la controversia, porque solo podía resolverse satisfactoriamente mediante un estudio internacional amplio de colaboración, lo cual significaba que la identidad de los distintos investigadores e instituciones no destacaría entre el crédito compartido de un trabajo de tal magnitud.

Finalmente, en los años noventa, la Administración del Reino Unido para el Desarrollo de Ultramar y la Organización Mundial de la Salud otorgaron financiamiento público para un estudio que comparó diferentes medicamentos para controlar las convulsiones de la eclampsia. Se demostró que el medicamento más barato era sustancialmente más eficaz que otras opciones más costosas.¹⁰⁷ El informe del estudio contiene una observación reveladora: “Desde que se recomendó por primera vez el sulfato de magnesio para las mujeres con eclampsia (en 1906) hasta la introducción del diazepam (en 1968), unos 33 millones de mujeres habrán sufrido convulsiones por la eclampsia y pueden haber muerto 3 millones

de ellas. Hasta 1987, cuando se introdujo la fenitoína, otros 9 millones de mujeres habrán presentado estas convulsiones y murió un millón. Sin duda, el precio de las prioridades distorsionadas en la investigación puede ser muy alto en verdad.”

MAGNESIO PARA LA PREVENCIÓN Y EL TRATAMIENTO DE LA ECLAMPSIA

Hace siete años, un estudio al que un comentarista describió como el ensayo aleatorizado obstétrico más importante del siglo XX demostró que, de tres métodos comunes para controlar las convulsiones de la eclampsia, el sulfato de magnesio era el más eficaz. El Ensayo de Colaboración sobre la Eclampsia fue un hito en varios sentidos: la participación de 1.687 mujeres y quienes las atendían en 27 hospitales de nueve países en desarrollo logró más que todas las investigaciones en pequeña escala y mal comparadas realizadas durante los 50 años previos, sobre todo en países donde solo se presenta 1% de los casos de eclampsia de todo el mundo. El informe de la prueba tuvo un efecto radical sobre el ejercicio médico en el Reino Unido, uno de los países en los cuales los obstetras no habían usado ampliamente el sulfato de magnesio. Este ensayo es un buen ejemplo de cómo la colaboración entre los países desarrollados y en desarrollo puede llevar a un mejor ejercicio clínico.

Sheth S, Chalmers I. Magnesium for preventing and treating eclampsia: time for international action. *Lancet* 2002;359:1872-3.

A veces, las revisiones sistemáticas de la investigación existente ayudan a exponer la ignorancia acerca de los efectos de tratamientos ampliamente usados que generan poco interés comercial o académico. Una de tales revisiones examinó si los esteroides que se administraban a las personas con lesiones cerebrales secundarias a traumatismos físicos aumentaban o disminuían sus probabilidades de supervivencia. Una vez concluida, la revisión demostró que no estaba claro ni en un sentido ni en otro.¹⁰⁸ La incapacidad para resolver esta incertidumbre durante los decenios en que se usó el tratamiento en cientos de miles de personas tuvo enormes costos humanos. Cuando finalmente se realizó el necesario estudio internacional de colaboración sobre los esteroides, demostró que el tratamiento quizá había matado a miles de pacientes con lesiones cerebrales.¹⁰⁹ Y sin embargo, el estudio enfrentó cierta oposición de la industria y de algunos investigadores universitarios. ¿Por qué? Porque ellos estaban llevando a cabo pruebas comerciales de un grupo 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. Este ejemplo ilustra la importancia capital de abordar

aquellas preguntas que no les interesan ni a la industria ni a las universidades; el no hacerlo puede permitir que se dañe a los pacientes. Hoy en día, en el Reino Unido, el financiamiento para los ensayos clínicos que no dependen de la industria es insuficiente. Así lo ha reconocido el comité especial para la salud de la Cámara de los Comunes,¹¹⁰ y se ha reflejado en la creación de un Organismo de Colaboración para la Investigación Clínica del Reino Unido (www.ukcrc.org) y en las nuevas estrategias adoptadas por el Consejo de Investigación Médica,¹¹¹ el Programa de Investigación y Desarrollo del Sistema Nacional de Salud (NHS)¹¹² y algunas instituciones de beneficencia que apoyan investigación médica. Está por verse la eficacia con la que estas medidas abordarán las preguntas sin responder de los pacientes y los médicos sobre los efectos de diversos tratamientos.

Otra razón para ocuparse de estas preguntas sin respuesta es la de velar por que no se desperdicien recursos valiosos para la atención de salud. Por ejemplo, la administración de una solución de albúmina humana por vía intravenosa se introdujo durante los años cuarenta para la atención de los quemados y otros pacientes graves. Según la teoría, la albúmina reduciría sus probabilidades de morir. Es de sorprender que dicha teoría no se sometiera a pruebas imparciales hasta los años noventa. En esa época, una revisión sistemática de los ensayos comparativos pertinentes no pudo encontrar datos probatorios de que la solución de albúmina humana redujera el riesgo de muerte. Lo que reveló, de hecho, fue que si algún efecto tenía la albúmina sobre el riesgo de defunciones era el de aumentarlo.¹¹³ 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 (agua con sal), otro líquido usado para el tratamiento en tales casos.¹¹⁴ Ese ensayo, 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 cara que la solución salina, durante los últimos 50 años o poco más se desperdiciaron en todo el mundo miles de millones de libras esterlinas en recursos para la atención de la salud.

PUNTOS CLAVE

- Mucha de la investigación es deficiente y se hace por motivos equivocados.
- En las prioridades de la investigación hay influencias perversas, tanto de la industria como de las universidades.
- Con mucha frecuencia, no se abordan preguntas que tienen gran importancia para los pacientes.

7. MEJORAR LAS PRUEBAS DE LOS TRATAMIENTOS 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. También se describieron algunos de los problemas que pueden obstaculizar el progreso de los empeños por despejar las incertidumbres inevitables que acechan a la investigación sobre los tratamientos.

En el capítulo 1 se describió cómo algunos tratamientos nuevos han tenido efectos perjudiciales inesperados, mientras que los efectos deseados de otros no lograron materializarse. En el capítulo 2 se comentó el hecho de que muchos tratamientos y pruebas de detección que se usan ampliamente no se han evaluado en forma adecuada. En el capítulo 3 se expusieron las bases para someter a los tratamientos a prueba imparciales, y se destacó la importancia de reducir los sesgos potenciales y tener en cuenta la intervención del azar. En el capítulo 4 se mencionaron algunas de las numerosas incertidumbres presentes en casi todos los aspectos de la atención de salud, y en el capítulo 5 se pusieron de relieve las diferencias clave entre la investigación buena, la mala y la innecesaria en relación con los efectos de los tratamientos. En el capítulo 6 se señaló cuánta de la investigación que se hace está distorsionada por las prioridades comerciales y académicas, y no se ocupa de los temas que más probablemente lograrían un cambio real en el bienestar de 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 investigadores y los pacientes.

¿Cómo pueden entonces los pacientes mejorar la investigación, tanto lo que se investiga como la forma en que se plantean los estudios? En el capítulo 6 se refirió cómo unos investigadores de Bristol, en colaboración con grupos de discusión de pacientes, reumatólogos, fisioterapeutas y médicos generales, reconocieron las discrepancias entre la investigación que estaba haciéndose respecto a la osteoartritis de la rodilla y lo que necesitaban quienes padecían la enfermedad y quienes los atendían. Los médicos y los pacientes simplemente estaban hartos de las investigaciones sobre medicamentos. En cambio, querían que se evaluaran otras medidas, a saber, fisioterapia y cirugía, estrategias educativas y de adaptación.¹¹⁵ La investigación de Bristol también demostró cómo la discusión dirigida entre grupos de pacientes y profesionales de la salud podría revelar cuáles eran sus prioridades, y qué incertidumbres acerca de los efectos de los tratamientos les importaban más y debían abordarse.

CÓMO DISIPAR LA NIEBLA DE LA INCERTIDUMBRE

Solo cuando el público entienda al fin la escasez de conocimientos fidedignos, tendrá la motivación para participar activamente en el establecimiento de prioridades de los programas de investigación. En última instancia, las mejoras en la atención clínica y en los resultados de los pacientes serán consecuencia de hacer la clase correcta de investigación, investigación que tenga importancia en el mundo real, como lo recomienda la James Lind Alliance, recién establecida. Reconocer las incertidumbres e informar a los pacientes al respecto es una estrategia clave para mejorar la atención de la salud y disipar la niebla en el ejercicio de la medicina.

Djulgovic B. Lifting the fog of uncertainty from the practice of medicine.

British Medical Journal 2004;329:1419-20.

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 ésta. Los pacientes son el David que debe dirigir su honda contra el Goliat de las empresas farmacéuticas, las que necesitan datos probatorios 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 las publicaciones sobre investigación solo son aceptables si la motivación de fondo es el bienestar de los pacientes. Los pacientes en forma individual, y las organizaciones que demandan una 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.

Ahora bien, ¿realmente tienen peso las voces de los pacientes y el público en la forma como se lleva a cabo la investigación en materia de salud? Por fortuna, el mundo de la medicina, antes cerrado, está abriendo sus puertas para admitir ideas nuevas y a quienes solían ser “ajenos” a él. El paternalismo retrocede gradualmente. Cada vez se acepta más la idea de que los pacientes colaboren en el proceso de investigación. Y se han acumulado pruebas, a partir de encuestas,¹¹⁶ revisiones sistemáticas de los informes de investigación¹¹⁷ e informes de pruebas individuales,¹¹⁸ de que la participación de los pacientes y el público puede contribuir a mejorar las pruebas de los tratamientos. Los pacientes tienen la experiencia que puede elevar la calidad de las deliberaciones y ofrecer puntos de vista útiles. 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.

Los conceptos están evolucionando¹¹⁹ para dar cabida a las diversas maneras en que los pacientes y el público pueden colaborar con los profesionales de la salud, a fin de mejorar las pruebas a las que se someten las intervenciones sanitarias. Esto comprende 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;
- gestión de los proyectos;
- elaboración de folletos de información para los pacientes;
- análisis e interpretación de los resultados; y
- difusión y ejecución de los descubrimientos.

¿Cómo se ha llegado a este punto? En el capítulo 2 se demostró, por ejemplo, cómo los tratamientos excesivos que solían imponerse a las mujeres con cáncer de mama dieron origen a retos y cambios, primero por parte de una nueva cepa 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 entredicho 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 combatir la enfermedad.

La tendencia actual va en contra de los médicos que les imponen tratamientos e investigaciones a los pacientes. Ya no es aceptable medir el “éxito” en términos de un cumplimiento incondicional por los pacientes con los tratamientos prescritos. Una mejor manera de ofrecer tratamientos que los pacientes reconozcan como importantes y pertinentes para su atención es fomentar la responsabilidad compartida al adoptar decisiones, al usar los medicamentos y al probar las intervenciones de todo tipo en materia de salud.

¿QUIÉN ELIGE?

En términos de participación en la toma de decisiones (es decir, quién elige), los pacientes prefieren ante todo una atención en la que ellos contribuyen pero no tienen la responsabilidad exclusiva de las decisiones que se toman (modelo compartido). La opción menos preferida es aquella en la que el médico toma por sí solo todas las decisiones (modelo paternalista).

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.

LOS PACIENTES NECESITAN INFORMACIÓN

Los pacientes que colaboran en la atención de su salud deben tener acceso a información comprensible y de buena calidad, ya sea en la relación personal con el médico, al considerar si deben participar en un ensayo o como miembros de un equipo de investigación. Sin ella, es poco probable lograr un diálogo significativo y la verdadera participación de los pacientes.

Los pacientes se quejan a menudo de la falta de información. Si bien algunos prefieren no recibir información detallada acerca de su enfermedad y las opciones de tratamiento, y dejar las cosas totalmente en manos de los profesionales que los atienden, muchos están deseosos de saber más. Quieren saber y entender qué relación tienen los resultados de las pruebas de tratamiento con ellos en lo personal. Para estos pacientes, la franqueza y la transparencia son esenciales. Necesitan la seguridad de que todos sepan qué pruebas se están realizando de los tratamientos; la seguridad de que los resultados se publiquen, ya sean "positivos" o "negativos"; de que se lleven a cabo revisiones sistemáticas de todos los datos probatorios pertinentes y se mantengan actualizadas; y de que nadie va a solapar los efectos adversos. Por supuesto, los pacientes deben tener la certeza de que los investigadores saben lo que ya se ha hecho antes de emprender una investigación nueva. Como ya se describió en capítulos anteriores, muchos pacientes han sufrido porque los investigadores no se tomaron la molestia de averiguar lo que ya había sucedido.

Uno de los primeros ejemplos del apoyo y la participación de los pacientes en una evaluación adecuada se relaciona con la introducción del análisis de las vellosidades coriónicas en los años ochenta. El análisis de las vellosidades coriónicas es una manera de diagnosticar alteraciones fetales en una etapa más temprana del embarazo de lo que permite la amniocentesis. A pesar de que la nueva técnica al parecer tenía mayores probabilidades que la amniocentesis de ocasionar un aborto espontáneo, la habían solicitado mujeres con muy alto riesgo (1 en 4) de que el

hijo que esperaban padeciera un trastorno sanguíneo hereditario muy grave. Para ellas y sus familias, el deseo de evitar que viniera al mundo un niño que padecería dolor y una muerte prematura pesaba más que el posible riesgo de que la nueva técnica provocara la pérdida de un feto normal.

A CIEGAS ENTRE LA INCERTIDUMBRE

Un investigador médico se sometió a unos análisis de sangre tras un episodio de dolor de espalda; a raíz de ello, le informaron que mostraba algunos resultados inespecíficos pero que parecían preocupantes. En el curso de los siguientes años, se confirmó el diagnóstico de un tipo del cáncer de la sangre llamado mieloma. El investigador reflexionaba sobre lo sucedido, en especial sobre la falta de datos científicos al respecto:

“¿Qué lecciones se desprenden de esto? En primer lugar, que como paciente, me convencí todavía más de aquello por lo que he luchado durante toda mi carrera. Los resultados de las investigaciones deben estar a la disposición de las personas que necesitan tomar decisiones acerca de su salud. Me pareció que el retraso en el análisis de los cuatro ensayos comparativos aleatorizados ilustraba este punto. ¿Por qué me veía obligado a tomar una decisión, a sabiendas de que había información en alguna parte pero no estaba disponible? ¿El retraso se debió a que los resultados eran menos alentadores de lo previsto? ¿O fue porque en el campo de la investigación sobre el mieloma, que está en continua evolución, hay ahora nuevas teorías o medicamentos apasionantes que estudiar? ¿Hasta dónde podemos tolerar el comportamiento veleidoso de los investigadores, que saltan de un tema a otro antes de explorar a fondo cada uno? Lamentablemente, esto es posible en un mundo donde la investigación clínica está dominada por los intereses comerciales. Cuando uno se pone en los zapatos del paciente, se pregunta cómo a nosotros, los investigadores, se nos olvida el principio básico de que nuestra prioridad debe ser colaborar para llegar a mejores hipótesis, no competir.”

Liberati A. An unfinished trip through uncertainties.
British Medical Journal 2004;328:531.

Sin embargo, el balance era muy diferente para otras mujeres con un riesgo mucho menor (entre 1 en 50 y 1 en 200, por ejemplo) de que el feto estuviera afectado. Para ellas era fundamental saber si la prueba más invasora, el análisis de las vellosidades coriónicas, en verdad tenía más probabilidades que la amniocentesis de provocar un aborto o algún otro problema. En consecuencia, el Consejo de Investigación Médica del Reino Unido respaldó un proyecto de colaboración internacional para responder estas preguntas. Dicha iniciativa recibió un amplio apoyo de la prensa.

En el Reino Unido, por ejemplo, la mayoría de los periodistas aplaudieron la investigación propuesta y destacaron la importancia de contar con una evaluación cuidadosa antes de adoptar más ampliamente las nuevas técnicas médicas.

Un ejemplo de una recomendación irresponsable, ofrecida por un médico en una carta al periódico *The Guardian*, fue que las mujeres debían exigir de inmediato el procedimiento nuevo que no estaba bien probado. Esto provocó una respuesta enérgica de la coordinadora de la Alianza para la Maternidad, una organización que reunía a varios grupos de presión. Ella defendió sin titubeos la necesidad del ensayo.

EN APOYO DE UNA PRUEBA NECESARIA

Durante mucho tiempo, las mujeres han sostenido que deben evaluarse la eficacia y la inocuidad de las nuevas técnicas, como la ultrasonografía, antes de que se les ofrezcan sistemáticamente a las embarazadas. Por ello, el Consejo de Investigación Médica merece un reconocimiento al establecer un ensayo aleatorizado comparativo para analizar las ventajas y desventajas de las técnicas en cuanto a pérdidas fetales, efectos colaterales para la madre y efectos colaterales a corto y largo plazo para el feto.

La coordinadora de la Alianza para la Maternidad, citada en: Chalmers I. Minimising harm and maximising benefit during innovation in health care: controlled or uncontrolled experimentation? *Birth* 1986;13;155-64.

En lo que tal vez fue una acción sin precedentes para promover un ensayo aleatorizado en su época, un grupo de presión conformado por legos, la Asociación para las Mejoras en los Servicios de Maternidad, convocó a una reunión de organizaciones voluntarias interesadas y grupos de pacientes, para alentarlas a que dieran su apoyo público a las propuestas del Consejo de Investigación Médica. Los representantes de estos grupos ayudaron a redactar un folleto de información para las posibles participantes en el ensayo. En el folleto, se ponía de manifiesto que siete organizaciones de legos habían respaldado el ensayo de manera pública y formal. Cabe destacar que estos grupos de legos también estuvieron de acuerdo en que los organizadores del ensayo deberían hacer todo lo posible para que a ninguna mujer se le ofreciera la nueva técnica por fuera del ensayo, a menos de que ya hubiera concebido a un niño con el trastorno genético en cuestión.¹²⁰

Las primeras activistas en el campo del cáncer de mama también se dieron cuenta de que debían tomar la palabra y desafiar el *status quo*, y que para ello necesitaban información precisa. En primer lugar, se dedicaron a instruirse ellas mismas, para poder entrar en acción. Después se dedicaron a instruir a los demás. Por ejemplo, a principios de los años setenta, Rose Kushner, una escritora independiente estadounidense que padeció cáncer de mama, puso en entredicho la relación

autoritaria entre médico y paciente del pasado y la necesidad de cirugía radical.¹²¹ 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 Estados Unidos en la revisión de las propuestas de nuevas investigaciones.¹²²

¿POR QUÉ ES NECESARIO UN ESTUDIO AMPLIO PARA COMPARAR LOS DOS ANÁLISIS?

Es importante que podamos ofrecerles a las personas como usted la información precisa acerca de los riesgos y los beneficios de cualquier análisis; para ello, es necesario comparar entre los dos análisis, de tal modo que no influyan otros factores. La única manera de asegurar esta situación consiste en pedirle a la mitad de nuestras pacientes que se someta a uno de los análisis, y a la otra mitad que se someta al otro análisis, dejando al azar la decisión de quién se somete a cuál.

A primera vista, a muchas personas les resulta un poco extraña la idea de dejar una decisión tan importante al azar, pero de hecho es la manera más científica, ya que descarta la posibilidad de un sesgo debido a otra clase de juicios. La verdad es que, hasta este momento, ninguno de nosotros sabe realmente cuál es el mejor análisis, y cada uno tiene sus propias ventajas y desventajas. Los argumentos a favor y en contra de cada uno parecen muy equilibrados. Si usted y otras mujeres como usted están de acuerdo en ayudarnos, pronto aprenderemos mucho más acerca de estos dos análisis. Muchos hospitales están sumándose a la prueba, para que podamos determinar lo más rápido posible cuál de los análisis es mejor.

Del folleto informativo para las pacientes, elaborado por las organizaciones de pacientes para la prueba del MRC de comparación entre la amniocentesis y el análisis de las vellosidades coriónicas.

En el Reino Unido, la experiencia lamentable de Betty Westgate cuando le diagnosticaron cáncer de mama la impulsó a establecer la Asociación de la Mastectomía en los años setenta. Esta fue la precursora de la organización Atención para el Cáncer de Mama, que es hoy una organización floreciente, con divisiones en Inglaterra, Escocia y Gales.¹²³ ,¹²⁴ Atención para el Cáncer de Mama ayuda a miles de mujeres que solicitan información y apoyo. Otra paciente con cáncer, Vicky Clement-Jones, estableció CancerBACUP como una asociación nacional de beneficencia, con el fin de ofrecer no solo orientación práctica y apoyo emocional a las pacientes, sino también información de buena calidad sobre el tratamiento y la investigación. Hoy en día, CancerBACUP y sus enfermeras especialistas en cáncer brindan este servicio a casi 50.000 personas cada año.

CÓMO INFLUIR EN LA INVESTIGACIÓN FUTURA

Es fundamental que la investigación sobre el cáncer tenga en cuenta las necesidades e intereses de las personas a las que pretende ayudar. Los especialistas en cáncer por lo general están conscientes de lo que falta por saber en cuanto al diagnóstico y el tratamiento del cáncer, pero los pacientes, sus familiares y amigos pueden ver otros aspectos de la atención que necesitan investigarse más a fondo.

CancerBACUP. Understanding cancer research trials (clinical trials).
London: CancerBACUP, 2003.

Las personas con infección por el VIH/sida en Estados Unidos a fines de los años ochenta fueron otro grupo excepcionalmente bien informado y bien organizado. Se alistaron políticamente para defender sus intereses ante la clase dirigente, y allanaron el camino para que los pacientes intervinieran en el diseño de las pruebas. Dicha intervención a la larga hizo que las pruebas 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 protocolos del ensayo.¹²⁵

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 enfrentaban 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 de emitir juicios irreflexivos sobre los efectos de los medicamentos nuevos, y de exigir que se autorizaran los fármacos nuevos y “prometedores” contra el sida antes de evaluarlos 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, en el marco de ensayos diseñados en colaboración, y que tuvieran en cuenta las necesidades de ambas partes.¹²⁶

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 participantes. Y las intervenciones de los legos en la divulgación y evaluación de las afirmaciones científicas han ayudado a configurar lo que al parecer se sabe 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*.
London: University of California Press, 1996.

En los años noventa, una prueba en particular sobre el sida ilustró de manera muy clara la importancia de la participación de los pacientes. Fue en la época en que acababa de introducirse el medicamento zidovudina para el tratamiento del sida. En los pacientes con enfermedad avanzada, había datos probatorios convincentes 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 pruebas, tanto en Estados Unidos como en Europa, para examinar esta posibilidad. La prueba estadounidense se suspendió pronto, 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 Estados Unidos, la prueba europea continuó hasta obtener un desenlace claro. El resultado fue muy diferente: demostró que la zidovudina usada en fase temprana de la infección no parecía ofrecer ningún beneficio. Los únicos efectos evidentes del medicamento en estas circunstancias eran sus efectos colaterales indeseables.¹²⁷

Lamentablemente, las lecciones derivadas de la experiencia con la infección por el VIH/sida no han llegado a algunos otros campos que presentan dilemas similares. Las enfermedades raras causadas por priones, tales como las formas humanas de la enfermedad de las vacas locas, tienden a afectar a los jóvenes y a menudo causan una muerte pronta. Y sin embargo, los intentos desesperados de los familiares por lograr el acceso a medicamentos de que puedan ayudar a quienes sufren estas terribles enfermedades en realidad pueden retrasar el reconocimiento de aquellos tratamientos que hacen más bien que mal. El padre de un joven con una

enfermedad por priones se enteró por la Internet de que un medicamento, que jamás se había usado en seres humanos para tratar estos padecimientos, había dado algunos indicios de ser útil en unos experimentos con roedores en Japón. Como no estaba autorizado el medicamento para las enfermedades por priones en seres humanos (tiene que inyectarse directamente en el cerebro, donde puede causar una hemorragia), el padre, desesperado, acudió al Tribunal Superior para solicitar que le permitieran usarlo en su hijo. La jueza concluyó que, aunque el uso del tratamiento “no puede considerarse un proyecto de investigación, habría la oportunidad de conocer, por primera vez, los posibles efectos del PPS [polisulfato de pentosano sódico, el medicamento no autorizado] en los pacientes con ECJv [enfermedad de Creutzfeldt Jakob variante, una de las enfermedades por priones]”. Las palabras de la jueza revelan una preocupante ignorancia; no pareció darse cuenta de que una experimentación poco rigurosa retrasaría el descubrimiento de tratamientos que pudieran ser útiles para las enfermedades por priones.¹²⁸ Podría haber emitido una resolución condicionada al requisito de que se llevaran registros cuidadosos del tratamiento y la evolución de ese paciente, y de los demás pacientes que acudieran más adelante al Tribunal Superior para solicitar una resolución similar. De haberlo hecho, no seguiríamos tan ignorantes hasta la fecha sobre los posibles efectos de este tratamiento no evaluado.

LOS INVESTIGADORES A FAVOR DE LA PARTICIPACIÓN DE LOS PACIENTES

Nosotros alentamos a los pacientes y sus organizaciones a participar en la planificación de los ensayos clínicos. Tal participación muy probablemente favorecerá un mayor acuerdo con los objetivos y el diseño de la prueba, y creará más conciencia entre las personas con sida de las oportunidades para ingresar en los ensayos.

Byar DP, Schoenfeld DA, Green SB y cols. Design considerations for AIDS trials.
New England Journal of Medicine 1990;323:1343-8.

En fecha todavía más reciente, una paciente con cáncer de mama incipiente se mostró inconforme con la decisión del Servicio Nacional de Salud (NHS) de no permitirle usar el nuevo medicamento Herceptin (trastuzumab). El Secretario de Estado para la Salud intervino, y el NHS cedió ante la presión. El trastuzumab al parecer es útil en algunas pacientes con enfermedad avanzada, pero también parece causar insuficiencia cardíaca. No se ha investigado lo suficiente en las etapas iniciales de la enfermedad, y a la larga podría hacer más mal que bien. Todavía es muy pronto para decirlo.¹²⁹

AMENAZAS PARA LAS PRUEBAS IMPARCIALES DE LOS TRATAMIENTOS

Implicar a los pacientes en la investigación obviamente no es una panacea. Por ejemplo, aunque una encuesta entre investigadores reveló algunas experiencias muy positivas derivadas de incorporar a los pacientes en los ensayos clínicos, también puso de manifiesto algunos problemas graves.¹³⁰ Muchos de ellos parecían surgir de la comprensible ignorancia de los pacientes sobre cómo se hace y se financia la investigación.

Uno de nuestros objetivos al escribir el presente libro era el de acrecentar el conocimiento general sobre los principios en los que se basan las pruebas de los tratamientos, y cómo se obtienen datos probatorios fiables sobre sus efectos. De esta forma, esperamos poder ayudar a los pacientes que quieran contribuir a mejorar la calidad de tales datos probatorios para que lo hagan con mayor eficacia. Como lo destacamos en el capítulo 3, es fundamental concientizar a los pacientes sobre cómo pueden ser engañosos los sesgos y la intervención del azar.

A veces, los pacientes pueden comprometer las pruebas imparciales de los tratamientos si no entienden y tienen en cuenta los principios generales en los que se basa la investigación. Como el padre del joven con enfermedad de Creutzfeldt Jakob variante, las circunstancias desesperadas a veces orillan 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 los pacientes.

Este no es el único ejemplo así. A mediados de los años noventa, se introdujeron los interferones para tratar a los pacientes con una forma de esclerosis múltiple llamada “recurrente-remitente”, sobre la base de datos científicos muy escasos respecto a su utilidad. En 2001, un grupo de investigadores independientes llevó a cabo una revisión sistemática de los datos probatorios obtenidos en los ensayos controlados de estos medicamentos,¹³¹ cada uno de los cuales fue organizado y analizado por los fabricantes. Los resultados de esta revisión indicaron que, aunque los interferones redujeron un poco la frecuencia de las recaídas, había indicios de que influían en la evolución progresiva de la discapacidad, como la necesidad de auxiliares para la marcha o silla de ruedas.

Dado que el costo anual de tratar a cada paciente con interferón en el Reino Unido era de 10.000 libras esterlinas, el Instituto Nacional para la Salud y la Excelencia Clínica (NICE, por su nombre en inglés), la organización que evalúa la rentabilidad de los tratamientos para el Servicio Nacional de Salud, concluyó que usar estos fármacos y otro, llamó glatiramer, no sería un uso responsable de los recursos limitados. Muchos pacientes con esta enfermedad debilitante, y en especial las organizaciones que ejercían presión política en su nombre, se

mostraron indignados. Les enfureció que el Servicio Nacional de Salud fuera capaz negarles a los pacientes un medicamento que al parecer ofrecía alguna esperanza. Empero, ¿se daban cuenta de hasta qué punto los datos de investigación distaban mucho de ser convincentes? La información se basaba en la difusión incompleta de los resultados pertinentes de las investigaciones, en mediciones de resultados de dudosa relevancia y en un seguimiento de apenas dos o tres años, para una enfermedad que suele abarcar cuando menos dos decenios.

El gobierno cedió ante la presión. El Departamento de Salud y los fabricantes formularon una estrategia a 10 años para suministrar los medicamentos. Pero esto acabó de hecho con la posibilidad de saber si en verdad son útiles para los pacientes. Peor aún, como los interferones se habían convertido en el tratamiento convencional aceptado para la esclerosis múltiple, los estudios independientes de otras opciones para ayudar a los pacientes de súbito se volvieron prohibitivamente caros. ¿Por qué? Porque los médicos y los pacientes afirmaban que ya no era ético comparar cualquier tratamiento nuevo con placebos: los tratamientos nuevos tenían que compararse con los costosos interferones.

En la esclerosis múltiple, un terreno en el cual las pruebas financiadas por la industria han eliminado prácticamente las iniciativas académicas independientes, esto quizá haya detenido de hecho los avances en el tratamiento de la enfermedad, un resultado insatisfactorio desde cualquier punto de vista.

Este lamentable episodio tiene otro aspecto destacado: la forma en que los intereses creados, fundamentalmente económicos, impidieron que los interferones para la esclerosis múltiple se sometieran a pruebas adecuadas. Las empresas farmacéuticas venden los interferones, y les pagan a algunos neurólogos y otros médicos para que los promuevan. Luego, hay neurólogos que emplean unas costosas exploraciones cerebrales para examinar a los pacientes, en el supuesto no demostrado de que las imágenes obtenidas son una manera válida de vigilar la evolución de la enfermedad en términos importantes para los pacientes. La industria ha promovido este planteamiento con gran energía. A pesar de la falta de datos probatorios de que dichas exploraciones son útiles para vigilar la evolución de la esclerosis múltiple, muchos neurólogos sostienen que deben usarse en todos los ensayos clínicos de los tratamientos para la enfermedad. Si bien la industria puede sufragar el enorme costo de estas exploraciones no validadas (hasta £ 2.000 por cada una) y endosárselo a sus clientes, estos costos son un obstáculo adicional que deben enfrentar quienes deseen estudios que sean independientes de la industria.

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 son pobres, funcionan gracias al trabajo voluntario y cuenta con muy poco financiamiento independiente. Las subvenciones por parte de las empresas farmacéuticas y los proyectos conjuntos con estas pueden ayudarles 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. En algunos casos,

las propias empresas farmacéuticas han establecido organizaciones de pacientes para cabildear a favor de sus productos. Por ejemplo, una de las empresas que producen el interferón, que más adelante fue reprendida por el Organismo de Control de Medicamentos, formó un nuevo grupo de pacientes en el Reino Unido llamado “Acción para el Acceso”, con la finalidad de conseguir que el Servicio Nacional de Salud proporcionara interferones para la esclerosis múltiple.^{132, 133} El mensaje que toda esta publicidad les transmitió a los grupos de pacientes era que los interferones eran eficaces pero demasiado caros, cuando el fondo del asunto era si estos fármacos en realidad servían, y en especial para una enfermedad que se ha nutrido de falsas esperanzas durante un siglo. Aun ahora, unos 16 años después de iniciarse la primera prueba del interferón, todavía no hay datos significativos a largo plazo.

EVALUACIÓN DE LOS MEDICAMENTOS PARA LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

1. El Instituto Nacional para la Salud y la Excelencia Clínica (NICE) ha anunciado que el Servicio Nacional de Salud no puede recomendar ni el interferón beta ni el glatiramer para la esclerosis múltiple.
2. El Departamento de Salud planea suministrar estos medicamentos mediante un esquema de riesgo compartido que es impráctico y carece de fundamentos científicos.
3. Los ensayos aleatorizados indican que la azatioprina, que es 20 veces más económica, podría tener la misma eficacia.
4. Se desconoce la eficacia a largo plazo de estos medicamentos.
5. El dinero del gobierno se aprovecharía mejor en un ensayo aleatorizado a largo plazo que comparara entre el interferón beta o el glatiramer, la azatioprina y la evolución sin tratamiento.

Sudlow CLM, Counsell CE. Problems with UK government's risk sharing scheme for assessing drugs for multiple sclerosis. British Medical Journal 2003;326:388-92.

No solo hay serias dudas acerca de si los medicamentos nuevos para la esclerosis múltiple en verdad pueden serles útiles a los pacientes; algunos parecen tener efectos colaterales muy graves. En Estados Unidos, la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por su nombre en inglés) aprobó el medicamento biológico Tysabri (natalizumab) apoyada en los datos de apenas 12 meses. Las repercusiones de esta decisión insólita fueron fugaces: la propia empresa retiró su producto cuando se presentaron dos casos de una enfermedad cerebral mortal sumamente

rara entre los escasos pacientes que participaban en una prueba del medicamento. Aunque esta catástrofe casi sin duda se debió al medicamento nuevo, y podría haber sido peor de continuar la exposición a este, muchos pacientes y médicos siguieron abogando a su favor.

LAS ORGANIZACIONES DE BENEFICENCIA Y LOS GRUPOS DE PACIENTES DEBEN DECLARAR SUS INTERESES

La industria farmacéutica no dona dinero a las organizaciones de beneficencia por motivos altruistas. [En Europa] no está permitido anunciar medicamentos de venta con receta [directamente] a los pacientes, pero se sabe que las organizaciones de pacientes a menudo son grupos fuertes de presión política y tienen poder para influir en el gobierno y en el Servicio Nacional de Salud [en el Reino Unido].

Los pacientes confían en las organizaciones médicas de beneficencia, y cuentan con que su información sea imparcial y no esté influida por las fuentes de financiamiento que las respaldan. Las organizaciones de beneficencia que reciben financiamiento de parte de la industria deben declararlo como un conflicto de intereses, para que los pacientes puedan cuestionar su independencia y la [objetividad] de la información que suministran, y ampliar su información a partir de fuentes más independientes.

La organización Atención para la Artritis lanzó una campaña para que se prescribiera más ampliamente un nuevo inhibidor de la enzima COX-2, apoyada en los engañosos resultados positivos obtenidos a los 6 meses en un estudio que duraría 12 meses. No declaró que su campaña estaba financiada por Pharmacia y Pfizer, dos compañías fabricantes de medicamentos.

La Asociación contra la Impotencia promueve una mayor prescripción de Viagra y recibe financiamiento de Pfizer, cuyo logotipo aparece en el sitio web de la asociación. La organización Diabetes UK recibió cerca de 1 millón de libras esterlinas de 11 empresas farmacéuticas que producen medicamentos para la diabetes, pero esto no se menciona en su informe anual.

El hecho de que no se declaren sumas de esta magnitud genera suspicacias en la gente. ¿Por qué no simplemente declarar las cifras reales ante el público? ¿Qué tienen que ocultar?

Hirst J, Charities and patient groups should declare interests.
British Medical Journal 2003;326:1211.

MEDIDAS PARA LOGRAR MEJORES PRUEBAS

En la sección anterior, llamamos la atención hacia los problemas que pueden surgir cuando los pacientes intervienen en las pruebas de los tratamientos, y las maneras en que ellos mismos, sin querer, pueden comprometer 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 logran cuando los investigadores y los pacientes colaboran para mejorar la pertinencia y el diseño de la investigación. Como resultado, muchos investigadores buscan activamente a pacientes con quienes colaborar.

Un área apropiada para esta labor conjunta es la investigación encaminada a mejorar la toma de decisiones compartida y la comunicación de los riesgos en el ejercicio de la medicina. En un ensayo con este objetivo, los investigadores colaboraron con los pacientes para formular los planes. Primero, revisaron los informes publicados, para averiguar qué aspectos consideraban los profesionales de la salud que fueran importantes para los pacientes en la consulta con sus médicos. Luego, investigaron los puntos de vista de los pacientes directamente, en una serie de grupos de discusión integrados tanto por pacientes como por ciudadanos comunes. Exploraron los métodos para tomar decisiones, la disponibilidad de información y las percepciones de los pacientes sobre su intervención en la toma de decisiones. Se usaron métodos de investigación rigurosos para establecer qué áreas comunes había entre los informes publicados por los profesionales y las prioridades de los pacientes.

Los pacientes que intervinieron en los grupos de discusión confirmaron la importancia que tenían para ellos muchos de los resultados que los investigadores habían reconocido anteriormente y usado en las publicaciones; por ejemplo, la participación conjunta en la toma de decisiones y el acuerdo entre el paciente y el médico o investigador. Sin embargo, los participantes también le dieron importancia a una gama más amplia de resultados; entre ellos destacó el sentirse respetados como un “participante” que había hecho contribuciones significativas cuando se tomaron las decisiones.

Mencionaron la necesidad de más fuentes de información accesibles, que les ayudaran a evaluar la información que habían recibido. Los participantes deseaban que se les permitiera incorporar a otras personas, como familiares, otros profesionales del equipo, profesionales paramédicos (enfermeras, orientadores) y grupos de apoyo voluntarios o de autoayuda. Expresaron una clara preferencia por la continuidad en la atención, incluidos planes definidos de tratamiento y medidas claras para revisar las decisiones terapéuticas, todo esto apoyado en resúmenes informativos impresos o grabados en cintas de audio.¹³⁴

COLABORACIÓN ENTRE INVESTIGADORES Y PACIENTES PARA EL BENEFICIO MUTUO

La prueba PRISM, financiada públicamente, fue un ensayo multicéntrico aleatorizado comparativo, que se llevó a cabo en el Reino Unido para comparar las estrategias de tratamiento para la enfermedad de Paget de los huesos. La Asociación Nacional para el Alivio de la Enfermedad de Paget (conocida como NARPD) es el único grupo de apoyo en el Reino Unido para quienes padecen la enfermedad de Paget, y colaboró estrechamente con el equipo del ensayo PRISM desde el principio. La participación de la NARPD fue un componente esencial del ensayo. Entre sus funciones específicas estuvieron la revisión de la bibliografía; la participación en el comité organizador del ensayo; el asesoramiento a los participantes; y la promoción del ensayo entre los pacientes con enfermedad de Paget.

Adaptado de: Langston A, McCallum M, Campbell M, Robertson C, Ralston S.

An integrated approach to consumer representation and involvement in a multicentre randomized controlled trial. *Clinical Trials* 2005;2:80-7.

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 que se presenta el accidente cerebrovascular. 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 les ayudaron a los investigadores a redactar y revisar los folletos informativos al respecto.¹³⁵

Esta cuidadosa investigación preliminar fructificó en los planes para un ensayo aleatorizado comparativo que fueron aprobados con prontitud por el comité de ética de la investigación. Los participantes en los grupos de discusión reconocieron los dilemas éticos que surgen al tratar de obtener el consentimiento fundamentado de una persona que padece una enfermedad aguda que bien puede haberla dejado confundida, cuando no inconsciente. Sus recomendaciones contribuyeron a que el diseño de la prueba fuera aceptable para todas las partes, y a mejoras sustanciales en los folletos informativos.

IMPORTANCIA DE QUE LOS PACIENTES INTERVENGAN EN LA PLANIFICACIÓN DE LAS INVESTIGACIONES

Unos investigadores reunieron a varios grupos de personas de edad para analizar el diseño de un nuevo estudio dirigido al tratamiento de las personas que sufrían un accidente cerebrovascular. Es evidente que, al momento de padecer el accidente cerebrovascular, los pacientes muchas veces no puede manifestar su opinión. Los investigadores concluyeron lo siguiente:

- La participación de los pacientes en el diseño de las pruebas relativas a los accidentes cerebrovasculares es valiosa.
- Las observaciones de personas que nunca han padecido un accidente cerebrovascular, y de quienes atienden a pacientes que los han sufrido, pueden aportar mejoras sustanciales a los folletos informativos sobre la prueba.
- Las personas apoyan diferentes planteamientos del consentimiento fundamentado, según el estado clínico del paciente.
- La participación de los pacientes puede ser un elemento muy importante en la realización de nuevos ensayos aleatorizados comparativos.

Adaptado de: Koops L, Lindley RI.

Thrombolysis for acute ischaemic stroke: consumer involvement in design of new randomised controlled trial. *British Medical Journal* 2002;325:415-7.

En el capítulo 6, se describió la importancia del trabajo preparatorio, realizado con los pacientes, para un ensayo efectuado en el Reino Unido sobre tratamientos para el cáncer de la próstata localizado. Por motivos razonables, los investigadores querían comparar entre los efectos de la vigilancia activa, los de la cirugía y los de la radioterapia, a fin de reducir la incertidumbre en torno de estas opciones terapéuticas. Dado que estas tres formas de tratamiento difieren tanto entre sí, ¿cómo reaccionarían los pacientes y sus médicos ante la propuesta de asignarlos aleatoriamente a una u otra de las opciones? Para los investigadores fue fácil reconocer las barreras que los médicos podrían enfrentar al explicarles la prueba a los pacientes. También pudieron imaginar que a estos les sería difícil decidir si querían participar en el ensayo, sobre todo porque tendrían que estar de acuerdo en que los asignaran en forma aleatoria a uno de esos tres tratamientos tan diferentes y que entrañaban distintas complicaciones potenciales.

Con esos antecedentes, los investigadores elaboraron una propuesta de dos fases: primero se haría un estudio de factibilidad, y luego se usarían sus resultados para realizar la prueba principal. Los resultados de la primera fase indicaron que la prueba era factible, y que la mayoría de los hombres aceptaría participar en un estudio de tres ramas (vigilancia activa, intervención quirúrgica o radioterapia).¹³⁶

¿CÓMO DEBEN INTERVENIR LOS PACIENTES Y EL PÚBLICO?

Hay muchas formas en las cuales los pacientes y el público pueden intervenir en las pruebas de los tratamientos. 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 que se reconozca una incertidumbre específica que es necesario abordar hasta la difusión e incorporación de los resultados del proyecto en una revisión sistemática actualizada; y pueden participar de diferentes maneras dentro de un mismo proyecto. A veces, los pacientes y el público inician el trabajo. 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 la próstata localizado y sobre la toma de decisiones compartida, los métodos están evolucionando todo el tiempo... incluso dentro del curso de un proyecto.

En 2004, se publicó una revisión sistemática de cómo habían participado los pacientes para reconocer y establecer prioridades entre los posibles temas para la investigación.¹³⁷ El informe concluyó que, quienes están a cargo de los programas de investigación hoy en día, ya tienen la adecuada experiencia colectiva de colaborar con los pacientes al planificar dichos programas, mediante una participación directa o indirecta del público. En la actualidad, las entidades que financian la investigación a menudo les piden a los solicitantes que expliquen cómo piensan incluir al público en general y a los pacientes en sus propuestas, y les recomiendan a los investigadores dónde pueden aprender más al respecto.

En términos generales, la participación de los pacientes y el público está alcanzando la mayoría de edad. Ya no aceptarán que se les pase por alto, ni que se les incluya como un mero gesto simbólico. Como partícipes en la investigación, pueden impulsar una mejor elección de los temas que se investigan, y una mejor realización de los ensayos en sí. Aunque los pacientes a veces pueden obstaculizar inadvertidamente el que los tratamientos se sometan a pruebas imparciales, la colaboración entre pacientes e investigadores ofrece una combinación poderosa para reducir las incertidumbres que rodean a los tratamientos, en beneficio de todos.

GUÍA DE PRÁCTICAS ADECUADAS PARA LA PARTICIPACIÓN DE LOS PACIENTES EN LA INVESTIGACIÓN

1. Las funciones de los pacientes serán producto de un acuerdo entre los investigadores y los pacientes que participen en la investigación.
2. Los investigadores deberán presupuestar adecuadamente los costos de la participación de los pacientes en la investigación.
3. Los investigadores deberán respetar las diferentes aptitudes, conocimientos y experiencias de los pacientes.
4. Deberá ofrecerse a los pacientes la capacitación y el apoyo personal que les permitan participar en la investigación.
5. Los investigadores deberán contar con las aptitudes necesarias para incorporar a los pacientes en el proceso de investigación.
6. Los pacientes deberán intervenir en las decisiones acerca de cómo se recluta a los participantes en la investigación y cómo se les mantiene informados sobre los avances de esta.
7. La participación de los pacientes deberá describirse en los informes de la investigación.
8. Los resultados de la investigación deberán estar al alcance de los pacientes, en un formato y un lenguaje fácilmente comprensibles para ellos.

Adaptado de: Telford R, Boote JD, Cooper CL.
What does it mean to involve consumers successfully in NHS research?
A consensus study. *Health Expectations* 2004;7:209-20.

PUNTOS CLAVE

- La colaboración entre pacientes e investigadores ofrece una combinación poderosa para reducir las incertidumbres que rodean a los tratamientos, en beneficio de todos.
- Los pacientes pueden influir en las investigaciones sobre los efectos de los tratamientos.
- Las aportaciones de los pacientes pueden contribuir a una mejor investigación.
- Los pacientes a veces obstaculizan inadvertidamente el que los tratamientos se sometan a pruebas imparciales.
- Para contribuir eficazmente, los pacientes necesitan mejores conocimientos generales acerca de la investigación y un acceso más fácil a la información.

8. PROYECTO PARA UNA REVOLUCIÓN

No nos cabe duda de cómo ha contribuido la investigación médica a una vida más larga y de mayor calidad. Sin embargo, en este libro ilustramos cómo los “motores” actuales de la investigación, comerciales y académicos, no han hecho lo suficiente para reconocer las prioridades de los pacientes. La atención de salud siempre estará plagada de incertidumbres, de mayor o menor importancia, y qué mejor terreno para abordarlas, en el caso del Reino Unido, que el Servicio Nacional de Salud, en el cual todos somos partícipes. ¿Cómo podemos, entonces, organizar una revolución en la cual no se busque evadir las incertidumbres de la atención sanitaria cotidiana, sino que se les acepte como retos; en la cual la investigación para probar los tratamientos se convierta en una parte vital de la buena atención de la salud?

Antes de exponer nuestro proyecto para esa revolución, queremos darles a nuestros lectores una idea de lo que esperamos pueda suceder en el futuro, en el entorno cotidiano de un consultorio de medicina general.

EL CASO DEL SEÑOR JONES

Ifor Jones, un granjero jubilado de una zona rural en el norte de Gales, se ha sentido muy cansado y finalmente decide consultar a su médica general. El señor Jones primero averigua cuándo podrá su hija llevarlo en auto al consultorio, a unos quince kilómetros de su casa, y hace una cita. La doctora comenta los síntomas del señor Jones con él, lo explora, toma una muestra de sangre para análisis y la envía al hospital local. Pocos días después, recibe los resultados de los análisis, que indican que el señor Jones tiene una forma de anemia llamada anemia perniciosa, derivada de una falta de vitamina B12 (véase el capítulo 4). La doctora telefonea al señor Jones y le pide que venga a verla nuevamente.

En la consulta de seguimiento, la doctora le explica que la forma de anemia confirmada por los análisis de sangre debe responder muy bien a las inyecciones de vitamina B12, pero menciona que los expertos todavía no se ponen de acuerdo sobre si las inyecciones se necesitan cada tres meses o con mayor frecuencia. Se conecta con la Biblioteca Nacional para la Salud en su computadora y le muestra en la pantalla al señor Jones una revisión sistemática de los ensayos controlados, que han comparado las inyecciones con diferentes frecuencias. Esto confirma que nadie sabe si las inyecciones administradas a intervalos menores de tres meses alivian más eficazmente la sensación de fatiga.

En la computadora, también llama la atención de la doctora una información dirigida a los pacientes acerca de un ensayo controlado que compara las inyecciones de vitamina B12 para la anemia perniciosa con diferentes frecuencias. El ensayo se está llevando a cabo por el Programa de Investigación y Desarrollo del Servicio Nacional de Salud. Se

comenzó porque varios médicos generales y algunos pacientes habían indicado, mediante los servicios de respuesta a las preguntas clínicas, que deseaban saber con qué frecuencia debían recibir las inyecciones los pacientes con anemia perniciosa. Ya que organizar un viaje mensual al consultorio para recibir las inyecciones sería más problemático, pero podría mejorar los síntomas del señor Jones más eficazmente, la médica le pregunta si consideraría la posibilidad de participar en el ensayo.

Cuando los investigadores y los pacientes diseñaron el ensayo para comparar los efectos del tratamiento en sus diferentes frecuencias, los pacientes se cercioraron de que se evaluaran sus síntomas más molestos, por ejemplo la fatiga, además de los análisis de sangre convencionales para la anemia perniciosa. El señor Jones y su médica consideran que la participación en el estudio será muy sencilla: no se requerirá más información que aquella que la doctora normalmente recogería para vigilar los efectos del tratamiento. Además, se espera obtener resultados preliminares del ensayo en un año, lo cual significa que los nuevos datos probatorios podrán serle útiles al propio señor Jones.

La doctora le pregunta si quiere llevarse a casa el folleto informativo para el paciente, y pensar si desea participar, pero el señor Jones decide inscribirse en el ensayo al momento. La doctora introduce la información del señor Jones en una sección confidencial del sitio web del ensayo, protegida por una contraseña, y en pocos segundos, el centro coordinador del ensayo le avisa que el señor Jones ha sido asignado aleatoriamente a recibir las inyecciones cada tres meses.

A partir de entonces, cada tres meses, el centro coordinador del ensayo envía mensajes de texto a los teléfonos móviles de la doctora y del señor Jones, en los que les formula algunas preguntas acerca de los signos y síntomas de este y les solicita enviar muestras de sangre al laboratorio. A su vez, el laboratorio envía copias de los resultados al centro coordinador del ensayo, así como al paciente y su médica.

Poco más de un año después, la doctora y el señor Jones reciben los resultados iniciales del estudio. Se apoyan en ellos para decidir si continúan con el esquema de inyecciones trimestrales u optan por inyecciones más frecuentes. De esta manera, el señor Jones y su doctora habrán contribuido a reducir la incertidumbre en torno a un tema que es importante para los dos.

Esta ilustración de un caso, en el que se atienden los intereses de un paciente con anemia por deficiencia de vitamina B12 y los de una médica general que no está segura de los méritos relativos de las distintas opciones de tratamiento, destaca varios puntos. Si bien los tratamientos eficaces para este tipo de anemia se descubrieron hace casi un siglo,¹³⁸ las dudas sobre la frecuencia con la que deben administrarse las inyecciones de vitamina B12 se han quedado sin respuesta porque no abrigan mayor interés para la industria ni para los investigadores académicos. Tales preguntas tendrán relevancia solo si se reconocen y se abordan en el nivel de la comunidad. En este ejemplo en particular, se necesita un mínimo de esfuerzo más allá de la atención convencional para obtener la respuesta.

Nuestro ejemplo se refiere a las incertidumbres acerca de los efectos del tratamiento para una afección crónica que puede causar molestias graves. Sin embargo,

debería adoptarse el mismo enfoque básico ante toda clase de incertidumbres: desde las emergencias agudas potencialmente mortales, como los accidentes cerebrovasculares, hasta las enfermedades que ceden espontáneamente pero suelen ser molestas, como el resfriado común. ¿Qué podemos hacer entre todos para conseguir que el enfoque arriba descrito se vuelva habitual en el ejercicio de la medicina?

SIETE PASOS PARA LA REVOLUCIÓN

Si se toman por separado, ninguna de las propuestas que siguen es revolucionaria, ni siquiera novedosa. Si se toman en conjunto, y si los pacientes y los médicos colaboran para promoverlos, nuestros siete puntos de acción constituyen el proyecto para una revolución en el uso y puesta a prueba de los tratamientos.

1. Alentar la veracidad cuando haya incertidumbre acerca de los efectos de los tratamientos

Admitir la incertidumbre a menudo es difícil para los profesionales de la salud, y los pacientes no siempre lo aceptan de buen grado. Por consiguiente, a veces se da a las personas una falsa sensación de seguridad. 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 inadecuadamente evaluados pueden hacer mucho daño, y familiarizarse más con los métodos necesarios para obtener datos probatorios fiables. Es necesario encontrar los mejores medios para ello.

2. Afrontar la doble moral que se aplica al consentimiento otorgado para recibir tratamientos que se ofrecen dentro y fuera de ensayos médicos

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. Cuando haya incertidumbres acerca de los efectos del tratamiento, la participación en ensayos comparativos 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 riesgosa, a la vez que se da a entender que la práctica “convencional” siempre es eficaz e inocua.

3. Ampliar los conocimientos para poder juzgar si las afirmaciones sobre los efectos de los tratamientos son fidedignas

Una condición para el cambio es que el público esté mejor enterado de cómo el sesgo y la intervención del azar pueden distorsionar gravemente los datos probatorios 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.

4. Aumentar la capacidad para preparar, 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 más apremiantes sobre los efectos de los tratamientos pueden responderse con facilidad revisando sistemáticamente los datos probatorios que ya existen, manteniendo actualizadas dichas revisiones y difundiendo los resultados de manera eficaz a profesionales y pacientes. Queda mucho por hacer antes de que los mensajes sobre los datos probatorios existentes se puedan obtener fácilmente en revisiones sistemáticas. Debemos instar al Servicio Nacional de Salud para que esta sea una de sus metas primordiales, a fin de que la información fidedigna acerca de los efectos de los tratamientos se sintetice y esté fácilmente accesible en todo el sistema de salud.

5. Poner un freno a la conducta científica inapropiada y a los conflictos de intereses dentro de la comunidad de investigación clínica

A muchas personas les sorprende enterarse de que los investigadores no están obligados a evaluar sistemáticamente los conocimientos previos cuando solicitan el financiamiento y la aprobación ética para nuevas investigaciones. Las consecuencias son inevitables: se siguen realizando investigaciones mal diseñadas y francamente innecesarias, en una escala que es inadmisiblemente en términos éticos y científicos. Debe apremiarse a las entidades que financian la investigación y a los comités de ética de la investigación para que se cercioren de que los investigadores no emprenden investigaciones nuevas de cualquier clase sin basarse en las revisiones sistemáticas de otros datos probatorios pertinentes. Además, la notificación incompleta tendenciosa de la investigación es contraria a la ética. Debe obligarse a los investigadores a publicar los resultados de toda investigación en la cual hayan participado pacientes, y a especificar cómo contribuye la nueva información obtenida al conjunto de datos probatorios pertinentes.

6. Exigir a la industria que ofrezca datos probatorios mejores, más completos y más pertinentes acerca de los efectos de los tratamientos

En 2005, el Comité de Salud de Cámara de los Comunes publicó un informe contundente sobre la influencia de la industria farmacéutica.¹³⁹ Cada vez que se han puesto en entredicho el poder y la influencia de la industria de los medicamentos, los gigantes farmacéuticos han respondido con amenazas veladas de suspender sus actividades de investigación y desarrollo en el Reino Unido, y han advertido sobre las consecuencias negativas que eso tendría para la economía del país. Uno tras otro, los gobiernos han oído, han capitulado y no han tomado medida alguna para frenar los excesos de la industria. No deben permitirse que las recomendaciones del Comité se queden en el aire. En particular, debemos exigir que todos los ensayos médicos se registren públicamente desde un principio, y que sus resultados se publiquen completos cuando terminen.

7. Reconocer y dar prioridad a la investigación que busca responder las preguntas que son importantes para médicos y pacientes acerca de los efectos de los tratamientos

En los programas de quienes financian la investigación y de las instituciones académicas predomina la investigación básica, con escasas probabilidades de beneficiar a los pacientes en un futuro previsible, 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 les interesan a los pacientes, se abre paso con gran dificultad, aun cuando reciba financiamiento público. Debemos insistir para que el NHS preste 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 encaminada a despejar las incertidumbres.

EN CONCLUSIÓN

Desde hace tiempo, se necesita una revolución en la manera como se prueban 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

Reconocer las preguntas acerca de los efectos de los tratamientos que son importantes para usted.

En el Reino Unido, consultar la Biblioteca Nacional para Salud (National Library for Health, www.library.nhs.uk), para ver si hay información fidedigna de revisiones sistemáticas actualizadas.

Si no puede encontrar la información que busca, solicite ayuda al organismo NHS Direct (www.nhsdirect.nhs.uk); teléfonos: 0845 46 47 (Inglaterra y Gales); 08454 24 24 24 (Escocia). Sus expertos tal vez puedan proporcionarle la información.

Si no hay información fidedigna que responda a sus dudas, pregunte a NHS Direct si alguien está preparando actualmente una revisión sistemática de los datos probatorios existentes, o si hay en curso ensayos comparativos que pudieran ser pertinentes.

Si hay algún ensayo pertinente en curso, consulte www.controlled-trials.com, o el sitio web específico del ensayo, para ver si usted puede participar en él y con quién puede comentar sus opciones.

Acepte participar en un ensayo clínico solo con las siguientes condiciones: 1) que el protocolo del ensayo se haya registrado públicamente en www.controlled-trials.com; 2) que el protocolo comente las revisiones sistemáticas de los datos probatorios existentes, 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 se les enviarán a todos los participantes que indiquen que desean recibirlos.

Si nadie parece interesado en las preguntas que usted tiene acerca de los efectos de los tratamientos, sométalas a la consideración del Programa para Evaluación de las Tecnologías de la Salud (HTA, por su nombre en inglés) del NHS (www.nchta.org), al Instituto Nacional para la Salud y la Excelencia Clínica (NICE) (www.nice.org.uk) y a las organizaciones de beneficencia que financian la investigación médica que sean pertinentes (www.amrc.org.uk).

Aprenda a reconocer la incertidumbre; levante la voz; haga preguntas; busque respuestas veraces.

Dígalas a sus médicos que usted quiere comentar la información científica sobre los efectos de los tratamientos y las incertidumbres que hay en torno de ellos. Puede serle útil la información de: www.ohri.ca/DecisionAid.

Cómo se prueban los tratamientos

Promueva una mayor instrucción acerca de los efectos de los sesgos y la intervención del azar; solicite a su representante en el Parlamento, a sus representantes populares o a otras autoridades pertinentes que se incluya este tema en el programa de estudios a partir de la escuela primaria.

Mantenga un sano escepticismo acerca de las afirmaciones infundadas y la información de los medios de comunicación sobre los “adelantos revolucionarios” en materia de tratamientos; haga las preguntas pertinentes; coméntelo con sus amigos.

Desconfíe de los tratamientos que le ofrezcan a usted o su familia sobre la base de creencias y dogmas, pero no sustentados por datos probatorios fiables.

Aliente y colabore con médicos, investigadores, financiadores de la investigación y quienes estén tratando de promover investigaciones que aborden las preguntas que a usted le importan, y que no se han respondido adecuadamente, acerca de los efectos de los tratamientos.

RECURSOS ADICIONALES

INFORMACIÓN PARA ENTENDER LOS ENSAYOS CLÍNICOS Y LAS PRUEBAS IMPARCIALES

James Lind Library (Biblioteca James Lind) www.jameslindlibrary.org

Unidad de Ensayos Clínicos del Consejo de Investigación Médica del Reino Unido (MRC) www.ctu.mrc.ac.uk/Trialinfo.asp

Biblioteca Nacional para la Salud del Servicio Nacional de Salud del Reino Unido (NHS) www.library.nhs.uk/trials/

Instituto Nacional contra el Cáncer de Estados Unidos <http://cancertrials.nci.nih.gov/clinicaltrials/learning>. www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/Information/clinical-trials

CancerBACUP www.cancerbacup.org.uk/Trials/Understandingtrials

También el folleto: *Understanding cancer research trials (clinical trials)*, que puede solicitarse a: CancerBACUP, 3 Bath Place, Rivington Street, London EC2A 3JR.

Programa de Aptitudes para la Evaluación Crítica

Organiza talleres y proporciona recursos en línea y de otro tipo para que las personas adquieran las aptitudes necesarias para encontrar y comprender la información sobre la investigación. www.phru.nhs.uk/casp/casp.htm

INFORMACIÓN SOBRE LOS EFECTOS DEL TRATAMIENTOS

Clinical Evidence

Publicación en línea del grupo editorial del *British Medical Journal*, que puede consultarse en forma gratuita en Inglaterra, Gales y Escocia a través de la Biblioteca Nacional de la Salud (National Library of Health) en: www.library.nhs.uk

The Cochrane Library

Una colección en línea de medicina basada en datos probatorios, que incluye *The Cochrane Database of Systematic Reviews* (la Base de Datos Cochrane de Revisiones Sistemáticas). Puede consultarse en forma gratuita desde cualquier lugar de las Islas Británicas en: www.thecochranelibrary.com

Informed Health Online (Información para la salud en línea)

Un sitio web para los consumidores basado en datos probatorios, preparado en inglés y alemán por el Instituto Alemán para la Calidad y la Eficiencia en la Atención de Salud. www.informedhealthonline.org

CÓMO PARTICIPAR EN LA INVESTIGACIÓN

Cochrane Consumer Network (Red Cochrane para los Consumidores) Alienta la contribución de los pacientes en las revisiones sistemáticas de los tratamientos preparadas por The Cochrane Collaboration (Organización de Colaboración Cochrane). www.cochrane.org/consumers/homepage.htm

Programa de Evaluación de las Tecnologías de la Salud del Servicio Nacional de Salud (NHS) Incorpora activamente a los usuarios del servicio en todas las etapas de su trabajo. www.nchta.org/consumers/index.htm

UK Clinical Research Network (Red de Investigación Clínica del Reino Unido) Tiene mucho interés en que los pacientes colaboren para establecer prioridades y ayudar a diseñar los ensayos clínicos. www.ukcrn.org.uk

Alianza James Lind (James Lind Alliance) Promueve la colaboración entre pacientes y médicos para reconocer y dar prioridad a las incertidumbres importantes acerca de los efectos de los tratamientos. www.lindalliance.org

Ensayos controlados actuales Un metarregistro de acceso abierto que contiene información acerca de los ensayos controlados en curso: www.controlled-trials.com

INVOLVE (anteriormente Consumer in NHS Research): Fomenta la participación del público en la investigación sobre la salud y la atención social. www.invo.org.uk

REFERENCIAS

- 1 Silverman WA. *Where's the evidence?* Oxford: Oxford University Press, 1998, p165.
- 2 Tallis R. *Enemies of hope: a critique of contemporary pessimism*. Londres: Macmillan, 1997.
- 3 Lock S. Medicine in the second half of the twentieth century. En: Loudon I, ed. *Western medicine: an illustrated history*. Oxford: Oxford University Press, 1997.
- 4 Chalmers I. Unbiased, relevant, and reliable assessments in health care. *British Medical Journal* 1988;317:1167-8. Citing Bunker JP, Frazier HS, Mosteller F. Improving health: measuring effects of medical care. *Milbank Quarterly*, 1994;72:2225-58.
- 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 Vandembroucke JP. Thalidomide: an unanticipated adverse event. Disponible en: www.jameslindlibrary.org [consultado el 5 de diciembre de 2005].
- 9 Thomson D, Capstick T. How a risk management programme can ensure safety in thalidomide use. *Pharmaceutical Journal* 2004 Feb 14:194-5.
- 10 Melville A, Johnson C. *Cured to death: the effects of prescription drugs*. London: New English Library, 1983.
- 11 Anónimo. After practolol [Editorial]. *British Medical Journal* 1977; 17 Dec: 1561-2.
- 12 Chalmers I. Trying to do more good than harm in policy and practice: the role of rigorous, transparent, up-to-date evaluations. *Annals of the American Academy of Political and Social Science* 2003;589:22-40.
- 13 Furberg CD. Effect of antiarrhythmic drugs on mortality after myocardial infarction. *American Journal of Cardiology* 1983;52:32C-36C.
- 14 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* 2004, 6 Mar, p19. Cita de Moore T, *Deadly Medicine*. New York: Simon and Schuster, 1995.
- 15 Cowley AJ, Skene A, Stainer K, Hampton JR. 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.

Cómo se prueban los tratamientos

- 16 Horn J, Limburg M. Calcium antagonists for acute ischemic stroke. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000, Issue 1. Art. No.: CD001928. Disponible en: www.thecochranelibrary.com [consultado el 31 de enero de 2006].
- 17 Horn J, de Haan RJ, Vermeulen PD, Luiten PGM, Limburg M. Nimodipine in animal model experiments of focal cerebral ischemia: a systematic review. *Stroke* 2001;32:2433-8.
- 18 Hemminki E, McPherson K. Impact of postmenopausal hormone therapy on cardiovascular events and cancer: pooled data from clinical trials. *British Medical Journal* 1997;315:149-53.
- 19 Anónimo. HRT: update on the risk of breast cancer and long-term safety. *Current Problems in Pharmacovigilance* 2003;29:1-3. Citando los resultados de Women's Health Initiative randomised controlled trial (*Journal of the American Medical Association* 2003;289:3243-53) y de Million Women Study (*Lancet* 2003;362:419-27).
- 20 Williams HC. Evening primrose oil for atopic dermatitis: time to say goodnight [Editorial]. *British Medical Journal* 2003;327:1358-59.
- 21 Hoare C, Li Wan Po A, Williams H. Systematic review of treatment for atopic eczema. Health Technology Assessment Report 2000, volume 4, no. 37.
- 22 Takwale A, Tan E, Agarwal S y cols. Efficacy and tolerability of borage oil in adults and children with atopic eczema: randomised, double blind, placebo controlled, parallel group trial. *British Medical Journal* 2003;327:1385-87.
- 23 Wilks D, Sissons JGP. Infection. En: Tomlinson S, Heagerty AM, Weetman AP, eds. *Mechanisms of disease: an introduction to clinical science*. Cambridge: Cambridge University Press 1997, pp189-200.
- 24 Vandenbroucke JP, de Craen AJM. Alternative medicine: a 'mirror image' for scientific reasoning in conventional medicine. *Annals of Internal Medicine* 2001;135:507-13. Citando a Ziegler EJ, Fisher CJ Jr, Sprung CL y cols. Treatment of gram-negative bacteremia and septic shock with HA-1A human monoclonal antibody against endotoxin. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. The HA-1A Sepsis Study Group. *New England Journal of Medicine* 1991;324:429-36 y citando a Bone RC. Immunologic dissonance: a continuing evolution in our understanding of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and the multiple organ dysfunction syndrome (MODS). *Annals of Internal Medicine* 1996;125:680-87.
- 25 Crile G. A plea against blind fear of cancer. *Life*, 31 October 1955, pp128-32.
- 26 Baum M, Houghton J. Contribution of randomised controlled trials to understanding and management of early breast cancer. *British Medical Journal* 1999;319:568-71.
- 27 Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of adjuvant tamoxifen and of cytotoxic therapy on mortality in early breast cancer. An overview of 61 randomised trials among 28,896 women. *New England Journal of Medicine* 1988;319:1681-92.
- 28 Kolata G, Eichenwald K. Health business thrives on unproven treatment, leaving science behind. *New York Times Special Report*, 1999, 2 Oct.

- 29 Farquhar C, Marjoribanks J, Bassler R y cols. High dose chemotherapy and autologous bone marrow or stem cell transplantation versus conventional chemotherapy for women with early poor prognosis breast cancer. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 3. Art. No.: CD003139. Disponible en: www.thecochranelibrary.com [consultado el 3 de junio de 2006].
- 30 Farquhar C, Marjoribanks J, Bassler R y col. High dose chemotherapy and autologous bone marrow or stem cell transplantation versus conventional chemotherapy for women with metastatic breast cancer. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 3. Art. No.: CD003142. Disponible en: www.thecochranelibrary.com [accessed 3 January 2006].
- 31 Thornton H. The screening debates: time for a broader approach? *European Journal of Cancer* 2003;39:1807-9.
- 32 Adapted from Wilson JMG, Jungner G. Principles and practice of screening for disease. Public health paper no 34. Geneva: World Health Organisation, 1968.
- 33 Gray JAM. *Evidence-based healthcare*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1997.
- 34 Morris JK. Screening for neuroblastoma in children. *Journal of Medical Screening* 2002;9:56.
- 35 Welch HG. *Should I be tested for cancer? Maybe not and here's why*. Berkeley and Los Angeles: University of California Press, 2004. p77.
- 36 Morris JK. Screening for neuroblastoma in children. *Journal of Medical Screening* 2002;9:56.
- 37 Hummel S, Paisley S, Morgan A y cols. Clinical and cost-effectiveness of new and emerging technologies for early localised prostate cancer: a systematic review. Health Technology Assessment Report 2003; volume 7, no. 33.
- 38 Law M. Screening without evidence of efficacy. *British Medical Journal* 2004;328:301-2.
- 39 Yamey G, Wilkes M. The APE storm. *British Medical Journal* 2002;324:431.
- 40 Wallis C. Atypical cystic fibrosis--diagnostic and management dilemmas. *Journal of the Royal Society of Medicine* 2003;96(suppl 43):2-10.
- 41 David TJ. Newborn screening for cystic fibrosis. *Journal of the Royal Society of Medicine* 2004;97:209-10.
- 42 Farrell MH, Farrell PM. Newborn screening for cystic fibrosis: ensuring more good than harm. *Journal of Pediatrics* 2003;143:707-12.
- 43 NICE. Guidance on the removal of wisdom teeth, 2000. Disponible en: www.nice.org.uk/page.aspx?o=526 [consultado el 4 de diciembre de 2005].
- 44 Allen C, Glasziou P, Del Mar C. Bed rest: a potentially harmful treatment needing more careful evaluation. *Lancet* 1999;354:1229-33.
- 45 Antman EM, Lau J, Kupelnick B, Mosteller F, Chalmers TC. A comparison of results of meta-analysis of randomized control trials and recommendations of clinical experts. *Journal of the American Medical Association* 1992;268:240-48.

Cómo se prueban los tratamientos

- 46 Asher R. Talking sense (Lettsonian lecture, 16 Feb, 1959). *Transactions of the Medical Society of London*, vol LXXV, 1958-59. Reproducido en: Jones, FA, ed. *Richard Asher talking sense*. London: Pitman Medical, 1972.
- 47 Noseworthy JH, Ebers GC, Vandervoort MK y cols. The impact of blinding on the results of a randomized, placebo-controlled multiple sclerosis clinical trial. *Neurology* 1994;44:16-20.
- 48 Antiplatelet Trialists' Collaborative Group. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy. *British Medical Journal* 1994;308:81-106.
- 49 Beral V, for the Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003;362:419-27.
- 50 Address by the Rt. Hon. Lord Rayleigh. En: Report of the fifty-fourth meeting of the British Association for the Advancement of Science; held at Montreal in August and September 1884, London: John Murray, pp 3-23.
- 51 Reynolds LA, Tansey EM, eds. Prenatal corticosteroids for reducing morbidity and mortality after preterm birth. London: Wellcome Trust Centre for the History of Medicine, 2005.
- 52 Lindley RI. Comunicación personal, 2005.
- 53 Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ y cols. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *New England Journal of Medicine* 2001;344:1031-37.
- 54 Loudon I. The use of historical controls and concurrent controls to assess the effects of sulphonamides, 1936-1945. Disponible en: www.jameslindlibrary.org [consultado el 6 de octubre de 2004].
- 55 Transurethral resection of the prostate for benign prostatic hyperplasia. En: Wennburg JE, McAndrew Cooper M, eds. *The Dartmouth Atlas of Health Care in the United States*. Hanover, New Hampshire: Center for Evaluative Clinical Sciences, Dartmouth Medical School, 1996, p142. La edición de 1996 y la edición actualizada de 1999 están disponibles en: www.dartmouthatlas.org/atlases/atlas_series.shtm [consultado el 29 de diciembre de 2005].
- 56 Burton MJ, Towler B, Glasziou P. Tonsillectomy versus non-surgical treatment for chronic/recurrent acute tonsillitis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 1999, Issue 3. Art. No.: CD001802. Disponible en: www.thecochranelibrary.com [consultado el 3 de enero de 2006].
- 57 Ashcroft R. Giving medicine a fair trial. *British Medical Journal* 2000;320:1686.
- 58 Smithells RW. Iatrogenic hazards and their effects. *Postgraduate Medical Journal* 1975;15:39-52.
- 59 General Medical Council. Seeking patients' consent: the ethical considerations. Noviembre de 1998. Disponible en: www.gmc-uk.org/guidance/library/consent.asp [consultado el 6 de diciembre de 2005].
- 60 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, pp266-75.

- 61 Goodare H. Studies that do not have informed consent from participants should not be published. En: Doyal L, Tobias JS, eds. *Informed consent in medical research*. BMJ Books 2001, pp131-3.
- 62 Fallowfield L, Jenkins V, Farewell V y cols. Efficacy of a Cancer Research UK communicating skills training model for oncologists: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;359:650-6.
- 63 Tobias J, Souhami R. Fully informed consent can be needlessly cruel. *British Medical Journal* 1993;307:119-20.
- 64 Baum, M. The ethics of randomised controlled trials. *European Journal of Surgical Oncology* 1995;21:136-7.
- 65 Thornton H. Why do we need clinical trials? *BACUP News*; issue 30, autumn 1997, p7.
- 66 de Takats P, Harrison J. Clinical trials and stroke. *Lancet* 1999;353:150.
- 67 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, pp266-75.
- 68 Ashcroft, R. Giving medicine a fair trial. *British Medical Journal* 2000;320:1686.
- 69 Savulescu J, Chalmers I, Blunt J. Are research ethics committees behaving unethically? Some suggestions for improving performance and accountability. *British Medical Journal* 1996;313:1390-3.
- 70 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.
- 71 Cina CS, Clase CM, Haynes RB. Carotid endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 1999, Issue 3. Art. No.: CD001081. Disponible en: www.thecochranelibrary.com [consultado el 3 de enero de 2006].
- 72 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.
- 73 Duley L, Gülmezoglu AM, Henderson-Smart DJ. Magnesium sulphate and other anticonvulsants for women with pre-eclampsia. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 2. Art. No.: CD000025. Disponible en: www.thecochranelibrary.com [consultado el 3 de enero de 2006].
- 74 Grimwade K, Swingler, G. Trimetoprim-sulfametoxazole prophylaxis for opportunistic infections in adults with HIV. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 3. Art. No.: CD003108. Disponible en: www.thecochranelibrary.com [consultado el 3 de enero de 2006].
- 75 Chintu C, Bhat GJ, Walker AS y cols. 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.

Cómo se prueban los tratamientos

- 76 MRC News Release. Antibiotic drug almost halves AIDS-related death in children. Londres: MRC, 19 de noviembre de 2004.
- 77 Soares K, McGrath J, Adams C. Evidence and tardive dyskinesia. *Lancet* 1996;347:1696-7.
- 78 Thornley B, Adams C. Content and quality of 2000 controlled trials in schizophrenia over 50 years. *British Medical Journal* 1998;317:1181-4.
- 79 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.
- 80 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. *Journal of the American Medical Association* 2004;291:2457-65.
- 81 Horn J, de Haan RJ, Vermeulen RD, Luiten PGM, Limburg M. Nimodipine in animal model experiments of focal cerebral ischemia: a systematic review. *Stroke* 2001;32:2433-8.
- 82 Lau J, Schmid CH, Chalmers TC. Cumulative meta-analysis of clinical trials builds evidence of exemplary clinical practice. *Journal of Clinical Epidemiology* 1995;48:45-57.
- 83 Altman DG. The scandal of poor medical research. *British Medical Journal* 1994;308:283-4.
- 84 Tallon D, Chard J, Dieppe P. Relation between agendas of the research community and the research consumer. *Lancet* 2000;355:2037-40.
- 85 Cream J, Cayton H. New drugs for Alzheimer's disease--a consumer perspective. *CPD Bulletin Old Age Psychiatry* 2001;2:80-2.
- 86 Cohen CI, D'Onofrio A, Larkin L, Berkholder P, Fishman H. A comparison of consumer and provider preferences for research on homeless veterans. *Community Mental Health Journal* 1999;35:273-9.
- 87 Griffiths KM, Jorm AF, Christensen H y cols. 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.
- 88 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. Disponible en: <http://cvm.controlled-trials.com/content/1/1/3> [consultado el 12 de diciembre de 2005].
- 89 Safeguarding participants in controlled trials [Editorial]. *Lancet* 2000;355:1455-63.
- 90 Weatherall D. Academia and industry: increasingly uneasy bedfellows. *Lancet* 2000;355:1574.
- 91 Angell M. Is academic medicine for sale? *New England Journal of Medicine* 2000;342:1516-8.
- 92 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.

- 93 Pound P, Ebrahim S, Sandercock P y cols. Reviewing Animal Trials Systematically (RATS) Group. Where is the evidence that animal research benefits humans? *British Medical Journal* 2004;328:514-7.
- 94 Jones S. Genetics in medicine: real promises, unreal expectations [Milbank report]. New York: Milbank Memorial Fund, 2000. Disponible en: www.milbank.org [consultado el 12 de diciembre de 2005].
- 95 Mackillop WJ, Palmer MJ, O'Sullivan B y cols. 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.
- 96 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, pp53-56.
- 97 Dixon-Woods M, Agarwak S, Jones J y cols. Synthesising qualitative and quantitative evidence: a review of possible methods. *Journal of Health Services Research and Policy* 2005;10(1):45-53.
- 98 Koops L, Lindley RI. Thrombolysis for acute ischaemic stroke: consumer involvement in design of new randomised controlled trial. *British Medical Journal* 2002;325:415-7.
- 99 Donovan J, Mills N, Smith M y cols. Quality improvement report: improving design and conduct of randomised trials by embedding them in qualitative research: ProtecT (prostate testing for cancer and treatment) study. *British Medical Journal* 2002;325:766-9.
- 100 Edwards A, Elwyn G, Atwell C y cols. 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. Report to 'Health in Partnership' programme, UK Department of Health. Cardiff: Department of General Practice, University of Wales College of Medicine, 2002.
- 101 Longo M, Cohen D, Hood K y cols. Involving patients in primary care consultations: assessing preferences using Discrete Choice Experiments. *British Journal of General Practice* 2006;56:35-42.
- 102 Marsden J, Bradburn J. Patient and clinician collaboration in the design of a national randomised breast cancer trial. *Health Expectations* 2004;7:6-17.
- 103 Warlow C, Sandercock P, Dennis M, Wardlaw J. Research funding. *Lancet* 1999;353:1626.
- 104 Chalmers I, Rounding C, Lock K. Descriptive survey of non-commercial randomised trials in the United Kingdom, 1980-2002. *British Medical Journal* 2003;327:1017-9.
- 105 Relman AS. Publications and promotions for the clinical investigator. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 1979;25:673-6.
- 106 Warlow C. Building trial capacity (in a hostile environment). Trabajo presentado en Clinical Excellence 2004, Birmingham, 30 de noviembre de 2004.
- 107 Eclampsia Trial Collaborative Group. Which anticonvulsant for women with eclampsia? Evidence from the Collaborative Eclampsia Trial. *Lancet* 1995;345:1455-63.

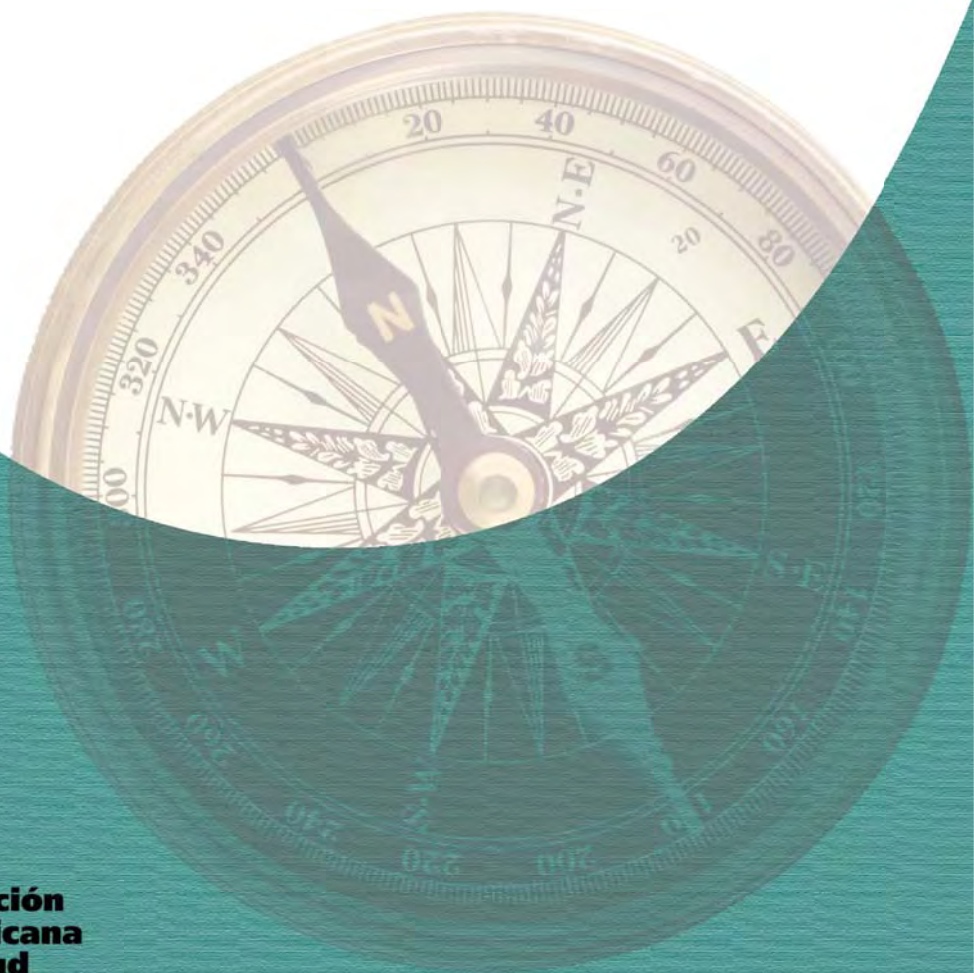
Cómo se prueban los tratamientos

- 108 Alderson P, Roberts I. Corticosteroids for acute traumatic brain injury. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 1. Art. No.: CD000196. Disponible en: www.thecochranelibrary.com [consultado el 3 de enero de 2006].
- 109 Roberts I, Yates D, Sandercock P y cols; 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.
- 110 House of Commons Health Committee. The influence of the pharmaceutical industry. Fourth Report of Session 2004-2005. Londres: Stationery Office, 2005. Disponible en: www.publications.parliament.uk/pa/cm200405/cmselect/cmhealth/42/42.pdf [consultado el 1 de enero de 2006].
- 111 MRC announces plans for strengthening UK clinical research. MRC Network, Summer 2005.
- 112 Department of Health. Best research for best health: a new national health research strategy. London: Stationery Office, 2006. Available from www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/PublicationsPolicyAndGuidance/DH_4127127
- 113 Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers. Human albumin administration in critically ill patients: systematic review of randomised controlled trials. *British Medical Journal* 1998;317:235-40.
- 114 Finfer S, Bellomo R, Bryce N y cols. (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.
- 115 Tallon D, Chard J, Dieppe P. Relation between agendas of the research community and the research consumer. *Lancet* 2000;355:2037-40.
- 116 Hanley B, Truesdale A, King A y cols. Involving consumers in designing, conducting, and interpreting randomised controlled trials: questionnaire survey. *British Medical Journal* 2001;322:519-23.
- 117 Oliver S, Clarke-Jones L, Rees R y cols. Involving consumers in research and development agenda setting for the NHS: developing an evidence-based approach. *Health Technology Assessment* 2004;8:no 15.
- 118 Koops L, Lindley RI. Thrombolysis for acute ischaemic stroke: consumer involvement in design of new randomised controlled trial. *British Medical Journal* 2002;325:415-7.
- 119 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.
- 120 Chalmers I. Minimising harm and maximising benefit during innovation in health care: controlled or uncontrolled experimentation? *Birth* 1986;13:155-64.
- 121 Kushner R. *Breast cancer: a personal history and an investigative report*. New York: Harcourt Brace Jovanovitch, 1975.
- 122 Lerner BH. *The breast cancer wars: hope, fear, and the pursuit of a cure in twentieth-century America*. New York: Oxford University Press, 2003.

- 123 Faulder C. Always a woman: a practical guide to living with breast surgery. (Publicado en colaboración con la Breast Care and Mastectomy Association). Londres: Thorsons, 1992, pp28-9;73:164-6.
- 124 Breast Cancer Care. Some of the most memorable events and milestones in our history. Disponible en: http://80.175.42.169/content.php?page_id=1338 [consultado el 8 de diciembre de 2005].
- 125 Institute of Medical Ethics Working Party on the ethical implications of AIDS: AIDS, ethics, and clinical trials. *British Medical Journal* 1992;305:699-701.
- 126 Thornton H. The patient's role in research. [Trabajo presentado en la conferencia 'Challenge of Breast Cancer' organizada por The Lancet, Brujas, abril de 1994.] En: Health Committee Third Report. *Breast cancer services. Volume II. Minutes of evidence and appendices*. London: HMSO, July 1995, 112-4.
- 127 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.
- 128 Royal Courts of Justice. In the High Court of Justice, Family Division. Neutral citation [2002] EWHC 2734 (Fam). Cases nos: FD02p01866 & FD02p01867. 11 de diciembre de 2002.
- 129 Herceptin and early breast cancer: a moment for caution [Editorial]. *Lancet* 2005;366:1673.
- 130 Hanley B, Truesdale A, King A y cols. Involving consumers in designing, conducting and interpreting randomised controlled trials: questionnaire survey. *British Medical Journal* 2001, 322:519-23.
- 131 Rice GPA, Incorvaia B, Munari L y cols. Interferon in relapsing-remitting multiple sclerosis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001, Issue 4. Art. No.: CD002002. Disponible en: www.thecochranelibrary.com [consultado el 3 de enero de 2006].
- 132 Herxheimer A. Relationships between the pharmaceutical industry and patients' organisations. *British Medical Journal* 2003;326:1208-10.
- 133 Consumers' Association. Who's injecting the cash? *Which?* 2003, April, pp24-25.
- 134 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.
- 135 Koops L, Lindley RI. Thrombolysis for acute ischaemic stroke: consumer involvement in design of new randomised controlled trial. *British Medical Journal* 2002;325:415-7.
- 136 Hamdy FC. The ProtecT Study (Prostate testing for cancer and Treatment), 2001. Disponible en: www.shef.ac.uk/dcscs/medical/urology/research/topic2.html [consultado el 8 de diciembre de 2005].
- 137 Oliver S, Clarke-Jones L, Rees R y cols. Involving consumers in research and development agenda setting for the NHS: developing an evidence-based approach. Health Technology Assessment Report 2004, volume 8, no.15.

Cómo se prueban los tratamientos

- 138 Minot GR, Murphy WP. Treatment of pernicious anemia by a special diet. *Journal of the American Medical Association* 1926;87:470-6.
- 139 House of Commons Health Committee. The influence of the pharmaceutical industry. Fourth Report of Session 2004-05. London: Stationery Office, 2005. Disponible en: www.publications.parliament.uk/pa/cm200405/cmselect/cmhealth/42/42.pdf [consultado el 1 de enero de 2006].



**Organización
Panamericana
de la Salud**



Oficina Regional de la
Organización Mundial de la Salud