

ANÁLISIS CRÍTICO DE LA LITERATURA MÉDICA

Comentarios a una crítica

Prof. Dr. Gastón Duffau T.
Profesor Titular. Facultad de Medicina. Universidad de Chile

En Rev. Chil. Pediatr.2014, 85:533-538, aparece un artículo en la sección dedicada a actualidades, acerca de Medicina Basada en Evidencias (MBE), cuyo título reza: ¿PODEMOS CONFIAR EN LOS RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS CLINICOS ALEATORIZADOS BIEN DISEÑADOS?

El artículo incluye una introducción con características generales de la MBE, destacando que además de disponer de la información críticamente analizada y jerarquizada, se requiere revisar el contexto clínico en el cual se enmarcará la decisión y además considerar e integrar las preferencias y valores de la o las personas que serán afectadas por la decisión tomada. Se agrega que esto no pretende competir con la experiencia del médico, que resulta fundamental para tomar la mejor decisión.

Las preferencias de las personas no parecen ser un argumento muy sólido - como no sea su participación en el consentimiento informado - y la experiencia del médico no sistematizada, no parece contribuir grandemente en la conveniente toma de decisiones.

En la segunda sección del artículo se enfrenta una propuesta de la MBE para abordar problemas de salud, las que son desarrolladas por un grupo de expertos quienes deciden. El punto está en que algunas de sus recomendaciones se basan en información de alta calidad metodológica pero otras, solo lo hacen en base a consenso. Esto último solo se justificaría en ausencia de información más sólida que una "opinión". Acordaremos que una opinión se puede definir como Idea, juicio o concepto que al parecer de una persona es "evidencia", frente a un asunto cuestionable."

La tercera sección del artículo habla de la jerarquización de la información, desde las vivencias o experiencias clínicas no sistematizadas hasta los estudios aleatorizados y las revisiones sistemáticas. Se aclara que la jerarquización está comandada por la existencia y magnitud del error sistemático que acompañe al estudio. En esta sección aparecen como sinónimos las palabras "información" y "evidencia", "la evidencia" o "información" y, más adelante, "la fuente de información" o "evidencia."

A continuación se da un ejemplo donde definitivamente va a existir un error sistemático: una cohorte que recibe un tratamiento nuevo, que se compara con una segunda cohorte, ahora histórica, no tratada. Lo esperable es que la presencia del tratamiento nuevo, aplicado a una de las cohortes, solo sea una de las varias diferencias que se van a observar.

La cuarta sección, se refiere a los estudios clínicos aleatorizados donde se reconoce que este tipo de diseño puede alcanzar la mayor validez interna. Los – generalmente - dos grupos en estudio, deberán tener balanceadas las variables que influyen sobre la medida de resultado. Si se encuentra una diferencia en la variable estudiada, la explicación deberá ser la intervención en estudio. Es claro que para que éste opere, los grupos deben haber sido generados aleatoriamente. Habida consideración de las formas disponibles para generar una asignación al azar, este aspecto se presta para originar errores con cierta facilidad para el investigador no debidamente advertido.

En las secciones siguientes los autores se centran en describir elementos que comprometen la validez de un estudio, aún bien diseñado y ejecutado.

Impacto del azar:

Se cita como ejemplo de metodología

“Impecable” un artículo DE N.E.J.M., 2008; 359(18):1885-96, donde participan 30 autores, con 16 miembros de una red de investigación neonatal.

Los estudios multicéntricos son particularmente difíciles de practicar, todos deben operar idealmente de la misma forma, todos deben informar el número de pacientes con los que contribuyen al estudio general y es del todo recomendable que los datos sean manejados con técnicas de meta análisis. Como sea, el artículo señala que el análisis no incluyó ajuste por comparaciones múltiples. Se cita una publicación de Rothman, K.J. “no adjustments are needed for multiple comparisons”. Epidemiology 1990; 1:43-6. Como es posible notar, el título sugiere que la afirmación es definitiva pero el autor establece que la doctrina estadística convencional designada para “corregir” el “problema” de las comparaciones múltiples está construido sobre dos presunciones:

a.- el azar, que por sí solo puede originar muchos de tales hallazgos.

b.- es improbable que muchos quisieran financiar una investigación acerca de un asunto explicable por azar.

Las soluciones estadísticas para el asunto de las formas de ventilación mecánicas, las comparaciones múltiples se basan en las mencionadas presunciones. Si cualquiera de ellas es errónea, los ajustes estadísticos para comparaciones múltiples no podrían ser defendidos con facilidad. El autor sostiene que ambos son erróneos, de manera que salvo notorias excepciones, no resulta apropiado efectuar ajustes para comparaciones múltiples.

Fragilidad de los resultados:

Para dar claridad a este aserto, los autores citan los hallazgos de Courtney y cols., donde comparan dos formas de ventilación mecánica en niños de muy bajo peso de nacimiento. (N.E.J.M., 2002; 347:643-52. destacan que se detectó una pequeña pero significativa diferencia a favor de la ventilación oscilatoria de alta frecuencia ($p=0,046$). Esto es interesante porque, señalan, que la diferencia dejaría de ser significativa si tan solo un caso del grupo más favorable cambiara de resultado.

Los valores a los cuales se hacen mención, son:

Estado	Grupo A	B	P
Vivos y sin apoyo A las 36 semanas	131/234	117/250	
Porcentaje	56%	47%	0,046
Comparación por EPI 6 [®] sin o con corrección			0,043 // 0,053
Comparación de % por MEDCALC [®]			0,955
Comparación por prueba exacta de Fisher-Irwin			0,045

Parece difícilmente ajustado el hablar de “fragilidad” de los resultados, ya que de acuerdo como se manejen ameritaran ser catalogados como significativos o no, entendiendo como significativos aquellos hallazgos que podrían ser explicados por azar con una baja probabilidad (p menor que 0,05).

Aplicación de los resultados:

Si un tratamiento muestra ser efectivo en un ensayo clínico aleatorizado, la información obtenida es esperable que sea extrapolable a la población de la cual procede la muestra, en el bien entendido que no hay razón para sostener que de por medio hay error sistemático. El supuesto implícito es que los integrantes de la muestra cumplen los requisitos de representatividad de la población o universo de donde se extrajo la muestra.

Zelen (1979) introdujo una interesante idea en el diseño de ensayos clínicos con el objetivo de superar la negativa de muchos pacientes y sus médicos tratantes de participar en una experiencia aleatorizada. Tal negativa es especialmente prevalente cuando los posibles participantes están afectados por enfermedades que amenazan la vida.

La idea de Zelen fue aleatorizar los pacientes potencialmente elegibles en uno de dos grupos. Todos los pacientes en el primer grupo recibirían el tratamiento estándar, es decir, el tratamiento que recibirían en cualquier caso y para el cual no se requeriría consentimiento informado.

Todos los pacientes del segundo grupo deberían consentir recibir el tratamiento experimental. En caso de no aceptar, recibirían el manejo estándar final del ensayo clínico, los resultados de la totalidad del segundo grupo, independientemente del tratamiento recibido, serían comparados con el primer grupo, de acuerdo al principio de intención de tratar.”

En el artículo en comento se afirma que hay sesgo aleatorio dentro del estudio pero no evita que aquellos pacientes dentro del estudio se comporten de 3 maneras distintas de aquellos fuera del mismo. Por ejemplo, el estudio *support*, evaluó dos rangos de la duración de oxígeno en prematuros extremos midiendo retinopatía severa del prematuro o muerte antes del alta. En un análisis ulterior pareció verificarse que los factores pronósticos eran significativamente diferentes entre ambos grupos. El problema de este potencial sesgo de representatividades es que no es posible predecir su impacto. Lo interesante es que desde un punto metodológico no aparece contemplado aspectos muy importantes: 1.- hay 13 autores de 9 centros y unos 100 o más colaboradores, médicos y enfermeras. Tal conjunto es suficiente para justificar la existencia de errores sistemáticos.

Conclusiones:

El artículo concluye que muy probablemente el ensayo clínico aleatorizado continúa siendo uno de los mejores diseños metodológicos cuantitativos en la actualidad.