

¿Debo aplicar los resultados de este estudio a mi paciente?

Gabriel Rada G^{1,2}, Maricarmen Andrade A^{1a}.

Should the results of this study be applied to my patient?

El momento de la toma de una decisión clínica es particularmente importante y complejo. En él se conjugan los conocimientos y experiencia del médico, el entorno y las circunstancias en que se desarrollará esta acción, y los valores y preferencias del paciente que será el sujeto de la decisión. Éste decidirá, finalmente, en forma libre pero informada, si hace o no caso de ésta.

La Medicina Basada en Evidencia (MBE) reconoce este momento como el eje sobre el cual se estructura, lo cual queda de manifiesto en su definición: «*El uso explícito, racional y juicioso de la mejor evidencia disponible en la toma de decisiones clínicas, incorporando los valores y preferencias del paciente*»¹.

La MBE propone una secuencia que se inicia frente a un paciente, el cual motiva una pregunta clínica². Luego se realiza una búsqueda eficiente y se analiza críticamente la evidencia encontrada^{3,4}. Si se considera que ésta cumple los criterios de validez interna y los resultados son clínicamente relevantes, debemos volver al punto inicial, al lado del paciente, y preguntarnos ¿Puedo aplicar esta evidencia a mi paciente en particular?

La aplicabilidad o validez externa nos permite evaluar si los resultados del estudio me ayudarán en el cuidado de mi paciente. En este artículo delinearemos cuáles son los elementos a considerar al momento de tomar esta decisión. Para ello, revisaremos 4 aspectos que nos guiarán para llevar a cabo esta evaluación.

1. ¿ES MI PACIENTE TAN DISTINTO A LOS DEL ESTUDIO QUE NO PUEDO APLICAR LOS RESULTADOS DE ESTE ESTUDIO?

La forma más directa y simple de saber cuánto se parece o se diferencia nuestro paciente de los pacientes de el o los estudios evaluados, es revisando los criterios de inclusión definidos por los autores. Si nuestro paciente los cumple todos, podemos estar bastante confiados al aplicar los resultados. Lamentablemente, esto ocurre sólo en una minoría de los casos. Existen muchas razones por las cuales podemos esperar diferencias entre los pacientes que tomaron parte en el estudio y nuestro paciente en particular. Independiente de la razón por la cual esperamos cierta discrepancia,

Recibido el 26 de septiembre de 2005. Aceptado el 3 de octubre de 2005.

¹Unidad de Medicina Basada en Evidencia, Pontificia Universidad Católica de Chile.

²Departamento de Medicina Interna, Pontificia Universidad Católica de Chile.

^{3a}Residente de Medicina Interna, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

Correspondencia a: Dr. Gabriel Rada, email: gabriel@rada.cl

debemos decidir, basados en nuestro juicio clínico, si esta diferencia es suficientemente importante como para desestimar la evidencia encontrada. En otras palabras, debemos preguntarnos si nuestro paciente es suficientemente distinto a los pacientes del estudio, como para que no podamos aplicar la evidencia.

Al referirnos a estudios de terapia, estas posibles diferencias se pueden dividir en características de la enfermedad y de la respuesta al tratamiento.

Diferencias en la enfermedad o condición de interés: En algunas ocasiones podemos sospechar que en nuestro paciente la enfermedad tiene características distintas a las de los pacientes del estudio. Estas diferencias pueden estar dadas por razones fisiopatológicas o epidemiológicas.

- *Razones fisiopatológicas:* En raras ocasiones, algunas enfermedades pueden tener origen fisiopatológico distinto en poblaciones diferentes. Un ejemplo claro lo constituye la hipertensión arterial en pacientes de raza negra⁵. Se ha postulado que la fisiopatología de ésta podría tener un origen diferente, por lo que el manejo sería distinto. Este tipo de casos constituyen más bien una excepción, ya que la mayoría de las veces, las diferencias de etnia, ubicación geográfica, sexo u otras variables demográficas comunes, no constituyen razón suficiente para dejar de aplicar una determinada intervención. En algunas ocasiones las razones fisiopatológicas pueden ser menos evidentes y más sujetas a la interpretación subjetiva. Tomemos el caso hipotético de un paciente con dolor anginoso e infradesnivel del segmento ST, en quien queremos evaluar la conveniencia de agregar el antiplaquetario clopidogrel al tratamiento estándar. Encontramos un estudio randomizado de buena calidad, que muestra una discreta reducción del riesgo de presentar un nuevo evento cardiovascular⁶. Si resultara que durante la evaluación de nuestro paciente descubrimos que las alteraciones se deben a una taquiarritmia de suficiente magnitud como para producir angina y que las alteraciones revierten al controlar la frecuencia cardíaca, podríamos deducir que la razón fisiopatológica es una disminución del aporte de oxígeno por debajo de la demanda miocárdica y no la ruptura de una placa ateroscle-

rótica. El rol de un antiplaquetario en esta situación, no tendría justificación fisiopatológica y nuestro juicio clínico nos recomendará no aplicar esta evidencia, o al menos cuestionar su utilidad. Así, para una correcta aplicación de la evidencia es esencial tener un conocimiento acabado de la biología y fisiopatología de lo que le ocurre a nuestro enfermo.

- *Razones epidemiológicas:* Las razones epidemiológicas por las cuales la enfermedad en nuestro paciente puede ser diferente son variadas. Un ejemplo claro lo constituyen las enfermedades infecciosas, donde por distintos gérmenes o patrones de resistencia a antimicrobianos, podemos considerar que la evidencia obtenida de un determinado estudio no es aplicable. Para decidir ésto necesitamos, aparte del juicio clínico, un adecuado conocimiento de la epidemiología local. Cuando se aplica determinado tratamiento a pacientes que presentan un síndrome, si la intervención parece ser efectiva por su acción sobre la causa más prevalente, la extrapolación a una población diferente dependerá de que las causas se encuentren en proporción similar.

Diferencias en la respuesta al tratamiento

Los pacientes pueden responder distinto a determinados tratamientos. Causas genéticas, adquiridas o ambientales determinan una variación en la respuesta individual a fármacos u otras intervenciones terapéuticas, por lo que la efectividad o efectos adversos pueden ser diferentes.

Factores genéticos: Algunos factores genéticos están ampliamente identificados, como los distintos patrones de expresión de citocromos o la capacidad de acetilar la isoniazida (n-acetil transferasa hepática). En general, estas variaciones no nos llevarán a decidir si aplicar o no un determinado tratamiento, sino que bastará con modificar la dosis. El conocimiento de estos factores es un área de constante investigación, aunque no se ha demostrado que modifiquen la evolución de los pacientes. Por ahora, en la mayoría de los casos no son un factor importante a considerar^{7,8}.

Factores adquiridos: Son múltiples. Una razón frecuente para no iniciar una terapia lo constituyen las interacciones medicamentosas. La anticipación de éstas nos hará modificar las dosis y en algunos casos definitivamente evitarlas. Un ejem-

plo común, es el riesgo de rhabdomiolisis al combinar estatinas y fibratos, lo cual podría hacernos reconsiderar el inicio de uno de estos fármacos si nuestro paciente está recibiendo el otro⁹. Así mismo, defectos en la metabolización de fármacos, como en la insuficiencia renal o hepática, sin duda que influyen en la decisión de aplicar ciertas terapias. Las inmunizaciones en pacientes inmunodeprimidos serán menos efectivas, por lo que también podríamos considerarlas diferentes.

Factores ambientales: En otras ocasiones, serán razones ambientales las que nos harán esperar efectividad o efectos adversos diferentes. Por ejemplo, el daño tiroideo secundario a amiodarona se presenta con diferente frecuencia en zonas con consumos altos y consumos bajos de yodo¹⁰.

La existencia de estudios de nuestra población nos darán mayor seguridad de la efectividad de las intervenciones. La mayoría de las veces éstos no existen, por lo que tendremos que utilizar nuestro juicio clínico para ponderar si las potenciales diferencias hacen poco razonable la aplicación de la evidencia disponible.

2. ¿ES MI TRATAMIENTO FACTIBLE DE APLICAR?

La posibilidad real de aplicar un determinado tratamiento depende de factores geográficos, económicos y de la forma en que se organizan los servicios. Estos factores determinan diferencias en la adherencia del paciente y en el entorno, que pueden afectar el éxito de la terapia.

Diferencias en la adherencia:

Un punto fundamental a la hora de decidir aplicar una intervención es la adherencia al tratamiento. Si esperamos una mala adherencia podemos predecir una disminución de la efectividad suficiente como para no iniciar un tratamiento, o un aumento de los efectos adversos, que podrían sobrepasar al beneficio esperado. Un ejemplo común para cualquier clínico es el tratamiento anticoagulante oral.

El costo de las intervenciones también es un factor determinante al evaluar la adherencia puesto que aunque el medicamento esté disponible, si el paciente no puede costearlo deberá abandonarlo.

Los factores culturales también influyen. Por ejemplo, en muchos pacientes, el rótulo de medicina complementaria favorecerá la adherencia, más por factores socioculturales que por razones de efectividad. El tratamiento de la depresión con la hierba de San Juan (*Hypericum*) en vez de con antidepresivos tradicionales pudiera aumentar la adherencia en personas que prefieren este tipo de medicina, sin que existan diferencias de efectividad o efectos adversos (o sólo mínimas diferencias)^{11,12}. Muchas veces estas razones que modifican la adherencia no dependen sólo del paciente, sino de familiares, cuidadores, posibilidad de movilización (para recibir un tratamiento parenteral por ejemplo) u otras variables.

Un concepto que debe tenerse en cuenta es la diferencia entre eficacia, que corresponde a los resultados en el ensayo clínico versus la «eficacia» en la vida real o efectividad, que de alguna forma sintetiza todo lo anterior.

Diferencias en el entorno:

El éxito de nuestra intervención dependerá también de que contemos con ciertas condiciones que aseguren que los beneficios esperados serán similares en nuestro medio. La calidad de los fármacos, la precisión de los estudios diagnósticos necesarios para monitorizar tratamientos o la experiencia del personal de salud son ejemplos de condiciones que pueden variar, haciendo esperable un cambio en la efectividad de nuestras intervenciones.

3. ¿CUÁLES SON LOS RIESGOS Y BENEFICIOS DEL TRATAMIENTO?

Si finalmente decidimos que la evidencia obtenida de un estudio es aplicable a nuestro paciente, debemos determinar si los riesgos son mayores que los beneficios. Generalmente este balance parecerá evidente, sin embargo en ocasiones no lo será tanto.

Primero debemos conocer la magnitud del efecto de la intervención que nos interesa. Ésta se puede expresar de varias maneras, siendo las medidas de riesgo absoluto las más fácilmente entendibles, particularmente el número necesario para tratar (NNT, o número de pacientes que habría que tratar para obtener un desenlace

favorable o prevenir uno desfavorable en un paciente adicional)¹³. Luego contrastamos este NNT con la magnitud de los efectos adversos, expresados en número necesario para hacer daño (NNH, o número de pacientes que habría que tratar para que aparezca un efecto adverso del tratamiento en un paciente adicional). Al contraponer NNT y NNH tendremos una visión más clara de si realmente los beneficios superan a los riesgos. Sin embargo, es fundamental considerar además el tipo de desenlace o outcome al cual se refieren estos indicadores. No será favorable el balance, si por ejemplo con un NNT de 5 y un NNH de 100 (necesito tratar sólo 5 pacientes para que uno se beneficie y sólo uno de cada 100 tendrá un efecto adverso) el beneficio fuera una mínima disminución del dolor y el efecto adverso una muerte.

Pero, ¿qué hacer, cuando el balance sigue siendo difícil de precisar? Supongamos una situación aproximada en donde necesitemos anticoagular a 20 enfermos con fibrilación auricular para evitar que uno presente un accidente vascular encefálico (NNT=20), pero que por otra parte de estos 20 enfermos, 2 presentarán un sangrado mayor (NNH=10, es decir, de cada 10 pacientes tratados uno presentará un sangrado mayor)^{14,15}. Nos vemos enfrentados a un balance no tan claro: ¿Qué es más importante, un AVE o 2 sangrados? Cada médico tendrá una opinión subjetiva de esto, como también la tendrá nuestro paciente y es aquí donde surge nuestra última pregunta.

4. ¿CÓMO INCORPORO LOS VALORES Y PREFERENCIAS DE MI PACIENTE EN LA DECISIÓN?

Si continuamos con el ejemplo anterior ¿Cómo podemos incorporar las preferencias del paciente y la manera en que él valora un AVE o un sangrado? Una conversación abierta y empática con el paciente, explicándole los beneficios y riesgos muchas veces nos permitirá entender el modo en que valora estos beneficios y riesgos («doctor a lo que más temo en la vida es a quedar postrado», o por el contrario «temo profundamente morir desangrado»). Una manera más precisa, pero también más compleja, de realizar esta ponderación de los valores y preferencias del

paciente es corrigiendo nuestra medida de efecto (NNT y NNH) por la valoración del paciente. En este caso, si pensamos que el paciente teme 5 veces más tener un AVE que tener un sangrado, entonces el NNT de 20 comparado con el NNH de 10, se transforma en un NNT de 4, de la siguiente manera:

RRA = Reducción de riesgo absoluto
NNT = Número necesario para tratar
NNH = Número necesario para hacer daño
f = factor de corrección (veces en que el paciente prefiere un evento sobre el otro)

Entonces, en nuestro ejemplo tenemos que:
NNT=20, NNH=10, f=5

El NNT se calcula a partir de la RRA (La RRA podemos obtenerla directamente del estudio. Para este ejemplo haremos el cálculo en forma inversa, es decir, calculando la RRA a partir del NNT)

$$NNT = 100/RRA = RRA=100/20= 5$$

$$RRA \times f = 5 \times 5 = 25$$

$$NNT = 100/RRA = 100/25 = 4$$

$$NNT=4, NNH=10$$

Entonces, nuestro NNT de 4 (corregido por la preferencia del paciente) es superior al NNH de 10.

Se puede hacer una estimación más precisa si se asigna un valor numérico a cada una de las preferencias. Existen muchos métodos para hacer esta asignación, uno de los más conocidos es la escala visual análoga. Se coloca en un extremo de la escala lo que menos le agrada al paciente y en el otro lo que más le agrada. Traduciendo esta elección del paciente en un factor de corrección, se puede establecer con mayor exactitud la relación NNT/NNH.

CONCLUSIONES

La aplicación de los resultados de un estudio a un paciente en particular constituye el paso final y más relevante de la secuencia de acción propuesta por la medicina basada en evidencia. Existen muchas razones por las cuales nuestro paciente puede ser distinto a los del estudio y por tanto no podríamos aplicar la evidencia de éste. Las preguntas que debemos respondernos utilizando

nuestro juicio clínico y experiencia son: ¿Es mi paciente suficientemente distinto como para dejar de aplicar esta evidencia en él? ¿Es mi tratamiento factible de aplicar? Si finalmente decidimos que no

hay diferencias clínicamente importantes y que mi tratamiento es factible de aplicar, debemos realizar un balance entre riesgos y beneficios, incorporando siempre los valores y preferencias del paciente.

REFERENCIAS

1. GUYATT G, RENNIE D. *Users' Guides to the Medical Literature: A Manual for Evidence-Based Clinical Practice*. Chapter 1A. First Edition. 2002.
2. SOTO M, RADA G. Formulación de Preguntas en Medicina Basada en la Evidencia. *Rev Méd Chile* 2003; 131: 1202-7.
3. RADA G, ANDRADE M, LEYTON V, PACHECO C, RAMOS E. Búsqueda de información en medicina basada en evidencia. *Rev Méd Chile* 2004; 132: 253-9.
4. PANTOJA T, LETELIER LM, NEUMANN I. El análisis crítico de la información publicada en la literatura médica. *Rev Méd Chile* 2004; 132: 513-5.
5. HYPERTENSION IN AFRICAN AMERICANS WORKING GROUP OF THE INTERNATIONAL SOCIETY ON HYPERTENSION IN BLACKS. Management of high blood pressure in African Americans: consensus statement of the Hypertension in African Americans Working Group of the International Society on Hypertension in Blacks. *Arch Intern Med* 2003; 163: 525-41.
6. YUSUF S, ZHAO F, MEHTA SR, CHROLAVICIUS S, TOGNONI G, FOX KK. Effects of Clopidogrel in Addition to Aspirin in Patients with Acute Coronary Syndromes without ST-Segment Elevation. *N Engl J Med* 2001; 345: 494-502.
7. WILKINSON G. Drug Metabolism and Variability among Patients in Drug Response. *N Engl J Med* 2005; 352: 2211-21.
8. CHOU WH, YAN FX, DE LEÓN J, BARNHILL J, ROGERS T, CRONIN M ET AL. Extension of a pilot study: impact from the cytochrome P450 2D6 polymorphism on outcome and costs associated with severe mental illness. *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20: 246-51.
9. GRAHAM DJ, STAFFA JA, SHATIN D, ANDRADE SE, SCHECH SD, LA GRENADE L ET AL. Incidence of hospitalized rhabdomyolysis in patients treated with lipid-lowering drugs. *JAMA* 2004; 292: 2585-90.
10. MARTINO E, SAFRAN M, AGHINI-LOMBARDI F, RAJATANAVIN R, LENZIARDI M, FAY M ET AL. Environmental iodine intake and thyroid dysfunction during chronic amiodarone therapy. *Ann Intern Med* 1984; 101: 28-34.
11. SZEGEDI A, KOHNEN R, DIENEL A, KIESER M. Acute treatment of moderate to severe depression with hypericum extract WS 5570 (St John's wort): randomised controlled double blind non-inferiority trial versus paroxetine. *BMJ* 2005; 330: 503-5.
12. LINDE K, MULROW C, BERNER M, EGGER M. St John's Wort for depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 2: CD000448.
13. NEUMANN I. Glosario de Medicina Basada en Evidencia. *Rev Méd Chile* 2003; 131: 947-53.
14. EZEKOWITZ M, LEVINE J. Preventing stroke in patients with atrial fibrillation. *JAMA* 1999; 281: 1830-5.
15. LINKINS LA. Clinical Impact of Bleeding in Patients Taking Oral Anticoagulant Therapy for Venous Thromboembolism: A Meta-Analysis. *Ann Intern Med* 2003; 139: 893-900.