La aplicación de los ensayos clínicos a la práctica asistencial

G. Permanyer Miralda

Servicio de Cardiología. Unidad de Epidemiología. Hospital General Vall d'Hebron, Barcelona

Introducción

Existe acuerdo en que el ensayo clínico controlado y con asignación aleatoria es la fuente más sólida de evidencia de que disponemos para determinar la eficacia de una intervención médica. Es sabido que el término eficacia alude a las consecuencias beneficiosas del tratamiento en condiciones ideales. La aplicación de esta noción de eficacia a cada enfermo en la práctica clínica (o, por lo mismo, a las decisiones de política hospitalaria o sanitaria en general) es una cuestión compleja, basada en normas metodológicas que, por lo general, son estrictas, pero más laxas en algunos aspectos cruciales. Puede, en parte, representar uno de los reductos que todavía le restan al denominado "arte" médico, si se entiende por tal la capacidad de sintetizar el conocimiento teórico para una decisión real, práctica y a menudo rápida, fundamentada, entre otras cosas, en una observación precisa de la realidad o de muchas realidades. Hasta qué punto este "arte" es susceptible de ser reducido a teoría[1] y, por tanto, tributario de ser enseñado y perfeccionado por una educación adecuada es tema apasionante que no nos atañe aquí. Baste decir que para la aplicación de los ensayos clínicos aún le queda un buen espacio al juicio individualizado, incluso después de razonar según la metodología más rigurosa.

El conocimiento crítico de la evidencia

Sin duda, la primera condición para aplicar la evidencia derivada de los ensayos clínicos es conocerla bien. No es éste el lugar para describir cómo obtener un mejor y más sistemático conocimiento de la misma, necesidad bien abordada en abundante literatura reciente[2-4]. Mencionemos tan sólo que la revisión sistemática de la literatura debe acompañarse de la capacidad de analizarla críticamente, capacidad ciertamente no intuitiva, sino que debe adquirirse mediante el estudio apropiado de la metodología de la investigación clínica. Por tanto, para tomar una decisión clínica cualquiera, el conocimiento de la evidencia existente y una valoración apropiada de la misma en lo que respecta a dicha decisión son una premisa fundamental. La primera pregunta del clínico sería: "¿Es sólida la evidencia aportada por este o estos ensayos sobre el efecto terapéutico propuesto?". Ello equivale a preguntarse sobre la validez interna, es decir, la medida en la que el resultado del ensayo es verdadero para la población representada en el mismo. Para la evaluación de la validez interna existe una amplia metodología y un sistema estructurado para su análisis crítico[5,6], que se describen en los textos de epidemiología y farmacología clínica, y que el médico debe conocer y aplicar bien.

La validez externa

Una vez establecida la validez interna, la cuestión que se plantea para valorar la aplicabilidad de un ensayo clínico a la práctica es la denominada validez externa (la validez interna no se refiere a la aplicabilidad sino a la eficacia). La validez externa hace referencia a la medida en que el resultado de un ensayo clínico es aplicable a otra población distinta a la utilizada para el ensayo. Responde, por tanto, a la pregunta del clínico: "¿Son aplicables los resultados de este ensayo a un paciente de las características del que es ahora objeto de mi decisión?". Ello equivale a preguntar: "¿Es mi enfermo comparable a los estudiados en el ensayo clínico?". Las normas para determinar la validez externa, fundamental para la aplicación práctica de los ensayos clínicos, son menos precisas que las existentes para juzgar la validez interna[7]. Se basan en buena medida en el juicio individual y bien fundamentado del médico tras el conocimiento crítico de la literatura científica. Existen una serie de características del paciente (edad, sexo, raza, población, enfermedades concomitantes, diagnóstico, ti-

po fisiopatológico y fase de la enfermedad, tratamientos concomitantes, etc.) que deben considerarse siempre a la hora de juzgar si aquél es similar a los incluidos en la población del ensayo; pero cómo decidir si las características distintas observadas invalidan o modifican la posible eficacia del tratamiento se basa más en el juicio individual. La recomendación de un texto reciente[2], en el sentido de que más que preguntarse sobre posibles similitudes la pregunta apropiada es si nuestro paciente es tan diferente de los descritos como para que el efecto observado sea distinto, es útil pero no exime de una valoración individual difícil de sistematizar.

Un ejemplo de un problema relativo a la validez externa podría ser el siguiente: el primer ensayo amplio aleatorizado sobre la administración de corticosteroides asociados a tuberculostáticos en la pericarditis tuberculosa indicó un claro efecto del tratamiento para la prevención de acontecimientos desfavorables en la evolución[8]. El trabajo era metodológicamente correcto (buena validez interna), pero se había llevado a cabo en el Transkei. En esta región sudafricana, la población negra vive en condiciones de subdesarrollo y desnutrición muy importantes; la prevalencia de pericarditis tuberculosa es muy alta, constituyendo una de las cardiopatías frecuentes en dicha población. Es muy cuestionable que las conclusiones de este trabajo sean aplicables a buena parte de la sociedad occidental, con estado nutricional e inmunitario distinto, y con prevalencia y posiblemente perfil clínico y evolutivo de la pericarditis tuberculosa también muy diferentes.

Por el contrario, es muy plausible, por ejemplo, suponer que un ensayo clínico realizado en Estados Unidos sobre angioplastia coronaria primaria en el infarto agudo de miocardio[9] sea aplicable a los enfermos de nuestro país con similares criterios de inclusión, y en centros con cualificación para realizar angioplastia coronaria similar a la de los participantes en el ensayo, a pesar de las diferencias entre la población estadounidense y la nuestra y la posible multiplicidad racial de los sujetos del estudio. Aun con reservas (debidas, por ejemplo, al distinto perfil de factores de riesgo), es razonable suponer que las características clínicas y evolutivas de la enfermedad coronaria no son tan distintas en los pacientes americanos y españoles como para pensar que el efecto de la angioplastia será muy distinto. Va en favor de esta suposición la existencia de otros estudios realizados en poblaciones más próximas a la nuestra en los que este efecto también se confirma.

Más problemático es estimar, por ejemplo, cuál va a ser el beneficio de un tratamiento determinado si el ensayo clínico se realizó en menores de 65 años y nuestro enfermo tiene 80, o si cumple alguno de los criterios de exclusión del ensayo que no conlleve un significado muy claro (como sería, por ejemplo, estar también afecto de una enfermedad de pronóstico mortal a corto plazo).

Para responder a estas preguntas puede ser útil considerar otras características como la magnitud y plausibilidad del efecto. Es más probable que un efecto de pequeña magnitud no sea válido para poblaciones distintas a las del ensayo, que cuando un efecto es muy manifiesto. Un ejemplo extremo sería el que pocos pondrían *a priori* en duda la eficacia de la penicilina en pacientes con neumonía por microorganismo sensible de raza distinta a la de los primeros enfermos en los que se describió (por cierto, sin ensayo clínico), aunque la magnitud del efecto observado en subgrupos específicos (por ejemplo, ancianos) sí pueda ser distinta. Igualmente, no parecería existir ninguna razón biológica sólida para suponer que un fármaco trombolítico en el infarto de miocardio carece de efecto en la mujer, aunque la población de un hipotético estudio estuviera formada sólo por varones.

Puede también resultar complejo analizar la validez externa de trabajos realizados en una época anterior para aplicarlos al momento presente. Por ejemplo, la mayoría de nuestras opiniones sobre el efecto de la cirugía coronaria sobre la supervivencia se basan en trabajos de la década de los 80. ¿Son aplicables todos sus resultados al momento actual, en el que la difusión del tratamiento hipolipemiante puede haber modificado sustancialmente el pronóstico de la enfermedad?[10].

Los resultados contradictorios

Un factor que en ocasiones puede confundir al clínico es que no todos los ensayos, ni mucho menos, tienen resultados semejantes y ni tan sólo en el mismo sentido. Muchas veces las diferencias se deben a distinta potencia estadística (especialmente en el caso de estudios con resultado negativo) y a diferencias en la población estudiada, la metodología o la dosificación del fármaco ensayado. Detectar las razones de estas diferencias representa a menudo un tipo de razonamiento similar al reque-

rido para valorar la validez externa. Una técnica estadística que se ha propuesto para reducir las diferencias entre los diferentes ensayos existentes de un mismo fármaco y alcanzar una estimación conjunta válida es el metaanálisis[4], que no comentamos con mayor detalle al ser objeto de otro capítulo. Baste decir, sin embargo, que el metaanálisis no está en absoluto exento de problemas de interpretación[11,12] y que también existen metaanálisis de resultados contradictorios. También en este punto, para tomar decisiones clínicas, entran conjuntamente en juego el conocimiento metodológico, el juicio crítico y el sentido clínico.

La aplicación al paciente individual. Los megaensayos

Incluso si las características de su paciente coinciden con las de la población del ensayo, el clínico puede preguntarse si ese paciente individual va a beneficiarse del tratamiento. En sentido estricto, esta pregunta no tiene respuesta. Sigue vigente la antigua afirmación de Bradford Hill: "El ensayo clínico puede demostrar sin lugar a dudas que el tratamiento A es, *como promedio*, superior al tratamiento B. No contesta a la pregunta del clínico: ¿Cuál será el resultado más probable si este fármaco se administra a este paciente en particular?". Y, sin embargo, se ha intentado diseñar ensayos clínicos que aporten información que sea más útil al clínico en su toma cotidiana de decisiones[13]. Frente a los denominados ensayos explicativos, que pretenden aportar evidencia del efecto terapéutico con la máxima pureza experimental (es decir, con el mínimo número posible de modificadores de efecto en la población: grupos de edad o sexo determinados, ausencia de comorbilidad, de hábitos tóxicos, de tratamientos concomitantes, etc.) y, por tanto, con criterios de inclusión muy rígidos, los denominados ensayos pragmáticos pretenden ilustrar el efecto terapéutico en las condiciones más próximas posibles a la práctica clínica. Por tanto, sus criterios de inclusión son más laxos.

Pero los ensayos pragmáticos tampoco acallan por completo las dudas del médico clínico. Los ensayos con criterios de inclusión más laxos son probablemente los megaensayos (ensayos con muestra muy grande con la finalidad de demostrar efectos de magnitud pequeña[14] y a menudo limitados a la mortalidad como variable de resultado), que son objeto de otro capítulo. Este tipo de ensayo es, en cierto sentido, el más pragmático que existe, puesto que una elevada proporción de la población teóricamente tributaria de recibir el tratamiento ensayado queda incluida. Y sin embargo, el clínico continúa sabiendo poco cuál va a ser el resultado en un paciente dado; es decir, el principio citado por Bradford Hill sigue vigente, aunque la muestra sea grande y variada. Hay algo de paradoja en el hecho de que la inclusión de pacientes con muchas diferencias entre sí y un tamaño muy grande de la muestra rara vez permita por sí sola estimar cuál va a ser el efecto del fármaco en cada uno de los subgrupos definidos por dichas diferencias, y aproximarse así al juicio sobre el paciente individual. Lo que permite la inclusión de un gran número de pacientes es precisamente alcanzar potencia estadística para demostrar efectos pequeños referidos a una población en general, no necesariamente a los integrantes de la misma con determinadas características (salvo cuando se cumplan requisitos que mencionaremos luego). De hecho, este carácter en cierta manera abstracto de la población de estudio en los megaensayos ha permitido afirmar a algunos de sus críticos que, por lo que respecta al paciente individual, "la estimación procedente de un estudio que incluya individuos heterogéneos (p. ej., un megaensayo) no nos dice *nada* sobre la experiencia de cada uno de dichos individuos, ya sea los participantes en este estudio (*validez interna*), sea los observados en otras circunstancias (*validez externa*). En los megaensayos, el aumento de precisión se ha alcanzado sólo al precio de una reducción de la validez: intervalos de confianza estrechos en torno a estimaciones inválidas"[15]. Sin llegar necesariamente a esta contundencia, sí puede afirmarse que el efecto demostrado en el ensayo se aplica a una población global, poco delimitada por características precisas. En principio, pues, podremos suponer que el efecto observado para la población como un todo es más o menos válido para los individuos con esta o aquella característica pero, sin más, no podremos afirmarlo con certeza. Así, como la aplicación de un ensayo explicativo a la práctica clínica es un ejercicio de valoración de la validez externa, en el caso de la aplicación de un megaensayo se plantea más bien una pregunta similar a la que motiva el análisis de subgrupos.

El análisis de subgrupos

Podría parecer que, con un efecto demostrado para la población en su conjunto y un ta-

maño de muestra suficiente, podremos fácilmente analizar en qué medida este efecto se observa en los distintos subgrupos (según edad, sexo, antecedentes, enfermedades concomitantes, etc.) y aproximarnos así al paciente individual. Esta observación aparentemente obvia es falaz, y el análisis de subgrupos es siempre problemático. Las divisiones y subdivisiones de una población en grupos y subgrupos a partir de los resultados finales del ensayo no equivalen a lo que hubiera sido la asignación aleatoria, con potencia estadística suficiente, de los pacientes de estos subgrupos a recibir placebo o tratamiento activo. Las diferencias de efecto que se observen en estos subgrupos creados *a posteriori* pueden deberse al azar, por lo que quizás no tenga sentido aplicarles las pruebas estadísticas convencionales. Un ejemplo bien conocido de la falacia del análisis de subgrupos realizado *a posteriori* es el que se lleva a cabo (precisamente para ilustrar dicha falacia) en el megaensayo ISIS-2, en el que se compararon la estreptocinasa, la aspirina o ambas frente a placebo en el infarto agudo de miocardio[16]. Tras completar el ensayo, un análisis retrospectivo de subgrupos demostró una ausencia de efecto de la aspirina frente al placebo en los pacientes que pertenecían a los signos del Zodíaco Libra o Géminis, y una diferencia muy significativa en los que pertenecían a cualquiera de los signos restantes. A pesar de que la muestra del ensayo era muy grande (más de 17.000 pacientes), la división posterior de la población en subgrupos originó un resultado sólo creíble para los adeptos de la astrología.

Para que un análisis de subgrupos resulte válido se requiere una serie de condiciones[17-19], entre las que destaca la necesidad de realizar una hipótesis previa con respecto a los subgrupos que después se va a analizar. Esto permitirá calcular el tamaño de muestra necesario en cada subgrupo. Con efectos de magnitud pequeña o moderada, y para asegurar resultados de suficiente potencia en cada subgrupo, el tamaño de muestra resultante para todo el estudio podrá ser enorme. Se ha dicho incluso que sólo un metaanálisis de megaensayos podría permitir una potencia suficiente para analizar un número apreciable de subgrupos. Este hecho ilustra por sí solo la dificultad de alcanzar conclusiones válidas en subgrupos de la población de estudio, pero no indica que un estudio de subgrupos definidos retrospectivamente carezca necesariamente de validez. Lo que sí implica es, en primer lugar, que un análisis de subgrupos de carácter retrospectivo plantea serias exigencias en cuanto a tamaño de muestra y realización de análisis estadísticos específicos y, en segundo lugar, que, incluso estando bien realizado, más que demostrar un hecho sugiere una hipótesis a verificar en estudios ulteriores específicamente dirigidos a valorar el efecto observado. A pesar de ello, es frecuente encontrar en la literatura opiniones taxativas sólo basadas en un análisis de subgrupos definidos *a posteriori* y en comparaciones estadísticas convencionales. Se ha afirmado que un juicio crítico apropiado sobre el resultado global del estudio, que incluya una valoración de su metodología y una consideración del mecanismo biológico del fármaco, puede ser más orientativo para estimar el efecto a esperar en subgrupos concretos que el análisis específico de los mismos[17]. Esta pragmática declaración ilustra, una vez más, que la aplicación de los resultados de los ensayos clínicos a la práctica cotidiana exige, además de una adecuada cultura metodológica, una buena capacidad individual de juicio crítico y sentido común.

La magnitud del efecto

Nos hemos referido anteriormente a la importancia que tiene la magnitud del efecto para la validez externa. Igualmente, esta magnitud es importante para la estimación en subgrupos. Si bien es perfectamente plausible el que un efecto grande sólo tenga lugar en unos tipos de pacientes y no en otros, lo cierto es que este fenómeno se sospecha más fácilmente que cuando el efecto es pequeño. Así, cuando el efecto observado en la totalidad de la población no es pequeño, si no se observa una apreciable ausencia de efecto en subgrupos específicos de volumen suficiente y es biológicamente plausible que el efecto se dé en dichos subgrupos, se asume habitualmente que la intervención ensayada es eficaz también en ellos (aunque pueda aceptarse que lo sea en distinta medida que en la población general). Por ejemplo, el beneficio de la trombólisis, calculado a partir de los ensayos clínicos, representa un efecto terapéutico de magnitud y mecanismo tales como para suponer que puede ser aplicable al conjunto de la población con infarto agudo y sus subgrupos, a pesar de lo poco predecible del resultado individual[14,20]. Se excluyen de esta consideración los infartos de más de 12 horas de evolución y los infartos con depresión del segmento ST,

que no parecen beneficiarse (a pesar de que, precisamente por la incertidumbre del análisis de subgrupos, no sea totalmente concluyente la evidencia al respecto).

A la inversa, si el efecto observado es pequeño, pueden surgir más dudas sobre la aplicabilidad de los resultados a pacientes individuales. Un ejemplo de esta situación es el efecto observado del lisinopril y el captopril, que, administrados desde las primeras 24 horas del infarto de miocardio (en los megaensayos GISSI-3[21] e ISIS-4[22], respectivamente), se asociaban a una muy pequeña pero significativa reducción de la mortalidad, correspondiente a una reducción del riesgo absoluto de 0,5 y 0,8%. Un efecto de tan pequeña magnitud suscita polémicas a la hora de tomar decisiones prácticas: puede ser razonable dudar de si tal efecto tiene lugar sólo en una proporción de pacientes identificable por otros criterios, por ejemplo, aquéllos en los que se documente disfunción ventricular izquierda[23]; cabe también preguntarse si en la práctica diaria, fuera del marco más controlado de un ensayo clínico, el beneficio neto del tratamiento no estará sobrepasado por sus efectos indeseables. Por el contrario, hay también razones para defender que el número de muertes evitadas con esta terapéutica, aun siendo escaso (de 5 a 8 por mil pacientes tratados), es motivo suficiente para tratar a toda la población con infarto agudo, máxime si se recuerda que los efectos indeseables son, en principio, muy rara vez fatales y que el tratamiento es de corta duración en ausencia de disfunción ventricular izquierda[24]. Otra vez podemos observar que el juicio individual debe complementar, a la hora de aplicar la evidencia, el rigor del análisis metodológico.

No será ocioso recordar aquí que la medida del efecto de mayor interés práctico para el clínico no es la que habitualmente se reseña en los trabajos, la reducción relativa del riesgo, sino la reducción absoluta, e incluso más su valor inverso, que nos indica el número de enfermos que deben tratarse para prevenir un acontecimiento desfavorable[2,7]. Por ejemplo, en el Physicians' Health Study (estudio de prevención primaria del infarto de miocardio)[25], la reducción relativa del riesgo en los individuos que tomaron aspirina fue del 44%, lo que representa un valor a primera vista llamativo, y más aún cuando el valor de *p* calculado fue menor de 0,000001; sin embargo, la reducción absoluta del riesgo fue de 0,9%, lo que expresado como el número necasario de individuos a tratar durante 5 años para prevenir un solo caso de infarto (la medida más elocuente de la eficacia clínica) corresponde a 111, cifra mucho menos espectacular. Ciertamente resulta más ilustrativa para la toma de decisiones la expresión en términos absolutos, que permite caracterizar mejor el significado clínico del efecto.

La ética y el resultado de los ensayos clínicos. Usos y abusos

Es este un punto importante, poco planteado en los textos más asequibles al clínico práctico. ¿Cuándo puede considerarse que la evidencia obtenida en ensayos clínicos es tan sólida como para que la prescripción deba considerarse un imperativo ético? No es fácil proponer una respuesta, que involucra disciplinas que desbordan los límites del presente comentario. En primer lugar, habría que decidir cuándo puede considerarse establecida una relación de causalidad, y éste es un asunto arduo. Para mencionar sólo aspectos pragmáticos del problema: ¿qué número de ensayos clínicos se requiere para aceptar dicha relación como establecida?; ¿de qué manera influye el tamaño de la muestra en esta exigencia?; ¿se requieren características especiales de los ensayos, por ejemplo en cuanto a magnitud del efecto o potencia estadística? Posiblemente, para definir cuándo se establece una relación de causalidad en la práctica, hay que apelar de nuevo a nociones no alejadas de la decisión individual, tales como consenso o convencimiento, aunque éstas deban fundamentarse en un razonamiento metodológico riguroso.

A efectos de la toma de decisiones, una posible proposición sería que se consideren cumplidas las condiciones de exigencia ética cuando exista un consenso generalizado en la interpretación de los resultados de los ensayos clínicos como demostrativos de un efecto positivo real y de apreciable magnitud, en ausencia de una tasa inaceptable de efectos adversos. La aplicación de esta interpretación a cada caso puede lícitamente estar sometida a reservas individuales cuando éstas sean el resultado de una consideración razonada. Sin embargo, se añaden muchas preguntas sin resolver a las ya formuladas: ¿Qué significado exacto, en nuestra proposición, hay que atribuir a los términos *generalizado, demostrativo, apreciable, inaceptable* y *razonada*? ¿En qué medida influyen en la decisión el tipo y la magnitud del beneficio

clínico? ¿Qué diferencias establecer, a efectos de la ética, entre las intervenciones con finalidad profiláctica a largo plazo y las dirigidas a tratar un problema agudo? En el caso de riesgo de accidentes indeseables graves en intervenciones que no conlleven una alta probabilidad de beneficio individual inmediato tangible (por ejemplo la hemorragia cerebral en el tratamiento trombolítico del infarto de miocardio), ¿son posibles distintas posturas personales éticamente válidas?

Sin duda no podemos dar aquí respuesta a estas preguntas. Sirvan de base para hacer dos consideraciones. En primer lugar, la aplicación de la evidencia a la práctica clínica desborda en este aspecto el marco estricto de la metodología científica. En segundo lugar, es posible que tan graves cuestiones se traten algo a la ligera, incluso por parte de autores acreditados en la literatura científica. En algunos trabajos se supone que se establece una obligación ética sólo en el caso de demostrarse un aumento de supervivencia en el grupo sometido a tratamiento activo de un ensayo clínico, sin tener en cuenta otras consideraciones como la posible duración de esta mayor supervivencia o la calidad de vida correspondiente. El tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica es un ejemplo de esta situación. En otras ocasiones se hace un abuso evidente del concepto de obligación ética con fines de promoción comercial de una terapéutica. Ciertamente, resultaría de mucha ayuda la realización y difusión de un análisis pluridisciplinar de estos problemas.

La acumulación de fármacos eficaces en el tratamiento o en la profilaxis

Un último aspecto de los problemas que plantea la aplicación de los ensayos clínicos a la práctica se refiere a un fenómeno característico del momento presente: es tan intensa la promoción de la actividad investigadora sobre ciertos tipos de enfermedades, que en los últimos años se ha acumulado una abundante evidencia del efecto beneficioso sobre las mismas de diversos fármacos no relacionados entre sí. Los problemas surgen a la hora de decidir cuáles de estos fármacos se indican en un paciente individual, ya que como norma general hay escasa información sólida sobre las ventajas e inconvenientes de su asociación, especialmente a largo plazo. Es más, si algo queda implícito en la literatura es que, a falta de otra evidencia, idealmente deberían asociarse todas aquellas intervenciones no redundantes y con efecto beneficioso. Esta actitud puede deparar situaciones incómodas, de difícil solución y quizá con posibles conscuencias indeseables. Tomando el ejemplo de un paciente que sobrevive tras un infarto agudo de miocardio sin complicaciones clínicas, sin isquemia al esfuerzo y asintomático, pero con moderada dilatación del ventrículo izquierdo y colesterol sérico de 250 mg/dl tras dieta, en la actualidad hay evidencia de que su supervivencia se prolonga con cada uno de los siguientes fármacos: aspirina, bloqueadores beta, inhibidores de la enzima conversora e hipolipemiantes, sin mencionar los posibles planteamientos de revascularización miocárdica. ¿Cuántos de esos fármacos deben administrarse a cada paciente? El clínico no puede por menos de preguntarse hasta qué punto la administración de este bloque de fármacos a largo plazo, cada uno de ellos de probada eficacia para prolongar la supervivencia y prevenir acontecimientos cardiovasculares mayores, va a conllevar un grado de incomodidad, ansiedad, efectos secundarios, medicalización e incumplimiento justificados por un beneficio individual que en último término es poco predecible. Como es lógico, los ensayos clínicos, cada uno de los cuales se refiere sólo a una sola estrategia, no dan respuesta a esta pregunta. Ciertamente, alguno de ellos indica que el tratamiento objeto de estudio es eficaz también en pacientes que toman algún otro de los fármacos expuestos, por ejemplo, hipolipemiantes y bloqueadores beta. Ello, sin duda, va en favor de la terapéutica combinada. Pero este problema parece reclamar una sistematización futura, particularmente si la proliferación de ensayos clínicos va introduciendo nuevas medidas que induzcan pequeñas reducciones de los riesgos absolutos. El sentido común del clínico frente a cada paciente individual tendrá de nuevo ocasión de intervenir, aunque deba apoyarse en un conocimiento riguroso de la evidencia científica existente.

Conclusión

La aplicación del resultado de los ensayos clínicos a la práctica asistencial se basa fundamentalmente en un sólido conocimiento de la evidencia científica existente y en su análisis. No obstante, en cada uno de los elementos de dicha aplicación práctica existen aspectos que pueden estar sometidos al juicio y decisión individuales de cada médico frente a cada paciente. En este sentido, puede interpretarse

como uno de los campos en los que el denominado "arte" médico subsiste en mayor o menor medida, en una época de creciente protagonismo de la metodología científica. A la vista de este fenómeno, podría afirmarse que la meta deseable es alcanzar el arte de realizar una medicina científica.

En este sentido, y aun aceptando aquello que de individual y poco sometido a reglas pueda persistir en una actividad clínica correcta, parece lícito estimular todas aquellas actividades que conduzcan a la reducción del margen de incertidumbre que aún subsiste después de los ensayos clínicos y, al propio tiempo, fomentar el conocimiento de los mismos. En particular, la denominada investigación en servicios sanitarios puede contribuir a conocer y cuantificar mejor qué factores (efectos secundarios, cumplimiento, calidad de vida de los pacientes, nivel de conocimientos de los clínicos, discrepancias entre recomendaciones, incoordinación entre niveles de atención sanitaria, etc.) determinan que se aplique o no el resultado de los ensayos clínicos en situaciones determinadas, y ayudar así a una mejor práctica asistencial a partir de la evidencia científica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Feinstein AR. *Clinical judgement* revisited: the distraction of quantitative models. Ann Intern Med 1994; 120: 799-805.
2. Sackett DL, Richardson WS, Rosenberg W, Haynes RB. Evidence-based medicine. New York: Churchill Livingstone, 1997.
3. Gray JAM. Evidence-based healthcare. New York: Churchill Livingstone, 1997.
4. Chalmers I, Altman DG. Systematic reviews. London: BMJ Publishing Group, 1995.
5. Sackett DL, Haynes RB, Guyatt GH, Tugwell P. Clinical Epidemiology: A Basic Science for Clinical Medicine, 2nd ed. Boston: Little, Brown and Company, 1991.
6. Chalmers TC, Smith Jr H, Blackburn B, Siverman B, Schroeder B, Reitman D, et al. A method for assessing the quality of a randomized control trial. Contr Clin Trials 1980; 2: 31-49.
7. Guyatt GH, Cook DJ, Jaeschke R. How should clinicians use the results of randomized trials? [editorial]. ACP J Club 1995; Enero/Febrero A12-13.
8. Strang JIG, Gibson DG, Nunn AJ, Kakaza HHS, Girling DJ, Fox W. Controlled trial of prednisolone as adjuvant in treatment of tuberculous constrictive pericarditis in Transkei. Lancet 1987; 2: 1418-1422.
9. Gibbons RJ, Holmes DR, Reeder GS, Bailey KR, Hopfenspringer MR, Gersh B. Immediate angioplasty compared with the administration of a thrombolytic agent followed by conservative treatment for myocardial infarction. N Engl J Med 1993; 328: 685-691.
10. Havranek EP. Is cholesterol lowering an alternative to revascularization in some patients with coronary artery disease? Arch Intern Med 1995; 155: 670-675.
11. Bailar III, JC. The promise and problems of meta-analysis. N Engl J Med 1997; 337: 559-560.
12. Editorial: Meta-analysis under scrutiny. Lancet 1997; 350: 675.
13. Feinstein AR. An additional basic science for clinical medicine: II. The limitations of randomized trials. Ann Intern Med 1983; 99: 544-550.
14. Peto R, Collins R, Gray R. Large-scale randomized evidence: large, simple trials and overviews of trials. J Clin Epidemiol 1995; 48: 23-40.
15. Charlton BG. The scope and nature of epidemiology. J Clin Epidemiol 1996; 49: 623-626.
16. ISIS-2 Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both or neither among 17187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. Lancet 1988; 2: 349-360.
17. Yusuf S, Wittes J, Probstfield J, Tyroler HA. Analysis and interpretation of treatment effects in subgroups of patients in randomized clinical trials. JAMA 1991; 266: 93-98.
18. Oxman AD, Guyatt GH. A consumer's guide to subgroup analysis. Ann Intern Med 1992; 116: 78-84.
19. Detsky AS, Naglie IG. Subgroup analysis: primary and secondary [editorial]. ACP J Club 1995; Mayo/Junio A12-14.
20. Collins R, Peto R, Baigent C, Sleight P. Aspirin, heparin and fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction. N Engl J Med 1997; 336: 847-860.
21. Gruppo Italiano per lo Studio della Soppravivenza nell'Infarto Miocardico. GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. Lancet 1994; 343: 1115-1122.
22. ISIS-4 Collaborative Group. A randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58050 patients with suspected acute myocardial infarction. Lancet 1995; 345: 669-685.
23. Julian DG. Should ACE inhibitors be administered to all patients after acute myocardial infarction? A (cautious) negative response. Eur Heart J 1995; 16(suppl E): 44-45.
24. Walsh JT, Gray D, Keating NA, Cowley AJ, Hampton JR. ACE for whom? Implications for clinical practice of post-infarct trials. Br Heart J 1995; 73: 470-474.
25. The Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group. Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. N Engl J Med 1989; 321: 129-135.

DISCUSIÓN

J. Pons: Referido al caso de la pericarditis tuberculosa y el peso del factor nutritivo a la hora de considerar la validez externa de los estudios, creo que también habría que tener en cuenta un conjunto de factores culturales, socioeconómicos, disponibilidad, acceso, etc., que podrían influir en los resultados. Convendría, así mismo, considerar en otro de los casos presentados, el riesgo de mortalidad por cirugía coronaria, puesto que si nos comparamos con centros de excelencia americanos, las diferencias existentes pueden llegar a cuestionar la misma indicación del procedimiento.

G. Permanyer: Sobre el ejemplo de la pericarditis tuberculosa, lógicamente la nutrición no es el único factor que hace que una población sea distinta de otras. Quiero destacar que, poco después de la aparición del artículo original, se emitió la opinión de que ya era éticamente obligatorio administrar corticoides en las pericarditis tuberculosas que se diagnosticaban en nuestro medio, opinión a mi juicio poco fundada. Por ello, más que analizar el ensayo clínico en sí, sería útil referirlo como ejemplo de una forma de alcanzar una conclusión inadecuada por no saber valorar la aplicabilidad del estudio a determinadas poblaciones. Con respecto al tema de la cirugía coronaria, estoy completamente de acuerdo y es con esa intención que lo he empleado como ejemplo. Sin embargo, probablemente habría que diferenciar los resultados de la cirugía que se traducen en una mejoría sintomática de los que se traducen en un beneficio de mortalidad. Lo que es absurdo, y esto se hace a menudo, es indicar la cirugía coronaria para prolongar la supervivencia cuando se desconoce la mortalidad ajustada a los grupos en que concretamente se está practicando. Es decir, plantearía si es legítimo suponer que los resultados obtenidos en otros países pueden aplicarse en nuestra población, a no ser que se tratase de pacientes muy sintomáticos y que no respondieran a otras medicaciones, donde la validez de los estudios podría no ser tan distinta de la de aquéllos con los que se compara.

X. Carné: En el caso de los corticoides y la pericarditis tuberculosa, el posterior comentario que has citado que aceptaba plenamente la utilización de los corticoides, al mismo tiempo consideraba que este estudio era absolutamente infactible en un país occidental como los EE.UU., por la baja prevalencia de la enfermedad. La única opción en este caso era estudiar a los ciudadanos de Transkei y hacer una extrapolación de validez externa de los resultados obtenidos en el ensayo clínico.