

V

EXTRAPOLACIÓN DE LOS RESULTADOS DE ENSAYOS CLÍNICOS A LA PRÁCTICA HABITUAL

En las pruebas preclínicas y clínicas del desarrollo de un nuevo medicamento se reúne una gran cantidad de información sistemática sobre su farmacología. Tras el *screening* farmacológico inicial en modelos *in vitro* e *in vivo*, se practican pruebas farmacodinámicas, farmacocinéticas y toxicológicas en animales de experimentación. La farmacodinamia es el estudio de las acciones y efectos del fármaco sobre el organismo. Inversamente, la farmacocinética es el estudio de los efectos del organismo sobre el fármaco (absorción, distribución, metabolización y excreción; véanse *Absorción*, *Distribución*, *Excreción*, *Farmacocinética*, *Farmacodinamia* y *Metabolización* en el Glosario). Los estudios toxicológicos se realizan mediante la administración de dosis únicas (toxicidad aguda) y de dosis repetidas (toxicidad subcrónica y crónica), así como con pruebas especiales, diseñadas para evaluar posibles efectos de mutagénesis, teratogénesis y carcinogénesis (véanse *Carcinogénesis*, *Mutagénesis* y *Teratogénesis* en el Glosario). Si los resultados de estas pruebas son satisfactorios, esta fase preclínica es seguida de un programa de investigación y desarrollo clínicos. Éste se divide arbitrariamente en tres fases, anteriores a la comercialización.

La **fase I** es la primera prueba del nuevo fármaco en el ser humano. Su principal objetivo es el estudio de la seguridad (tolerabilidad). Generalmente se lleva a cabo en voluntarios sanos, aunque algunos tipos de fármacos (por ej., citostáticos) son necesariamente estudiados en pacientes reales.

La **fase II** tiene por objeto definir la farmacodinamia y la farmacocinética en el ser humano. Su principal objetivo es definir el margen o recorrido de las dosis que se utilizarán en los estudios en fase III y en la futura práctica clínica. Se realiza en voluntarios sanos o en pacientes, según el fármaco y su indicación.

La **fase III** tiene por objeto establecer el valor terapéutico del nuevo fármaco, por comparación con un placebo y/o con fármacos alternativos utilizados en las mismas indicaciones potenciales, generalmente mediante el ensayo clínico controlado. Dado que la distribución aleatoria evita varios sesgos potenciales, el ensayo clínico es considerado el "patrón oro" de la investigación sobre causalidad en general, y de la investigación sobre la eficacia de los fármacos en particular, y es un paso imprescindible en el desarrollo de un nuevo fármaco. Una vez terminado, el fabricante presenta una solicitud de registro del nuevo medicamento a las autoridades sanitarias.

A pesar de la complejidad de los estudios necesarios para desarrollar un nuevo fármaco, cuando han finalizado se conoce poco sobre la futura efectividad terapéutica de éste. Las limitaciones del ensayo clínico para predecir la efectividad en la práctica habitual pueden resumirse en cinco epígrafes: los objetivos de los ensayos, los determinantes de la diferencia entre eficacia y efectividad, la interpretación del contexto cultural, genético y climático, los diferentes valores dominantes en ensayos clínicos y en la práctica habitual, y finalmente la traducción clínica de las "pruebas" obtenidas en ensayos clínicos.

OBJETIVOS DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS

En los últimos años la cantidad de publicaciones que describen resultados de ensayos clínicos ha aumentado de manera exponencial, en detrimento de las publicaciones de opiniones de expertos o de experiencias clínicas no controladas. La información está más "basada en pruebas". No obstante, es preciso tener en cuenta que el principal objetivo de la mayor parte de los ensayos es cumplir con un requisito regulador fundamental: la demostración de eficacia. Por este motivo, a pesar de lo señalado en la última versión de la Declaración de Helsinki sobre esta cuestión (véase *Declaración de Edimburgo* en el Glosario), una proporción elevada de los ensayos presentados a la autoridad sanitaria para obtener la autorización de comercialización son controlados con placebo.^{1,2} El objetivo de estos ensayos clínicos es pues más la evaluación de fármacos que la evaluación de pacientes.

Los ensayos clínicos son promovidos principalmente por laboratorios fabricantes de medicamentos, y en la mayoría de los casos su objetivo es reunir pruebas de eficacia en una determinada indicación para presentar a las autoridades reguladoras. Fabricantes y reguladores desean saber sobre todo si un determinado medicamento es eficaz. Es conveniente recordar que

en la jerga reguladora se dice que un fármaco es eficaz si da lugar a mejores resultados que un placebo; así pues, el término *eficacia* no es más que una *probabilidad* de mejorar superior a la proporcionada por un placebo, pero en modo alguno cabe interpretarlo como garantía de respuesta favorable en todos los pacientes tratados. Por otro lado, prescriptores y pacientes no se preguntan si el efecto promedio del fármaco es superior al efecto promedio del placebo, sino si el fármaco será efectivo en aquel paciente concreto. Aunque parezca paradójico, a pesar de que el ensayo clínico es el método epidemiológico más fiable para el estudio de relaciones de causalidad, su misma naturaleza determina que no esté intrínsecamente diseñado para identificar a los pacientes que responderán favorablemente (o desfavorablemente) al tratamiento. Esto limita su valor para la toma de decisiones relativas a la prescripción para pacientes determinados.

EFICACIA Y EFECTIVIDAD

Las condiciones en las que se realizan los ensayos clínicos (el marco en el que se mide la eficacia) se parecen poco a las de la práctica clínica habitual (donde se mide la efectividad). A continuación se resumen las principales razones de esta diferencia fundamental (véase la tabla 5).

Número de pacientes

Los ensayos clínicos se realizan en un número limitado de pacientes. Cuando un nuevo fármaco es comercializado, lo ha recibido un número limitado de sujetos, del orden de unos centenares a unos miles.³ Esto dificulta e incluso impide identificar los posibles efectos adversos con una incidencia de menos de 1/100 o 1/1.000.⁴ No obstante, una vez el nuevo fármaco ha sido comercializado, va a ser tomado por decenas de miles a millones de personas (el lanzamiento de un nuevo fármaco es un fenómeno global), y es posible que aparezcan efectos adversos graves que no habían sido identificados antes de la comercialización. Un efecto adverso con una incidencia del orden de 1/10.000 a 1/100.000 tiene escaso interés clínico, porque raramente un solo médico realizará tal número de prescripciones de un mismo fármaco. Sin embargo, un efecto adverso con esta incidencia puede tener un impacto sustancial en términos de salud pública si el fármaco es tomado por, por ejemplo, 100.000 personas cada día y si el efecto adverso es grave.

Duración de la exposición

Para muchos fármacos, los ensayos clínicos en los que se ha demostrado su eficacia han durado menos que el tratamiento en la práctica clínica habi-

tual. Por ejemplo, un análisis de los 80 ensayos clínicos que supuestamente sustentaban la eficacia y la relación beneficio/riesgo favorable de cinco antiinflamatorios no esteroides (AINE) y dos analgésicos aprobados por la autoridad sanitaria británica, reveló que 25 de estos ensayos habían durado menos de un día, y sólo cuatro habían durado tres meses o más.⁵ Esta duración es insuficiente para conocer efectos a largo plazo de tratamientos que pueden ser tomados por períodos muy prolongados o incluso de por vida, como los de la depresión⁶ o los tratamientos propuestos más recientemente para la esclerosis múltiple.⁷

Tabla 5. De la eficacia a la efectividad. Diferencias entre el uso de fármacos en el ensayo clínico controlado en fase III y la práctica clínica habitual. Los ensayos clínicos previos a la comercialización, paso indispensable en la evaluación de un nuevo fármaco, sólo dan una primera impresión parcial de sus efectos potenciales.

	Ensayo clínico controlado (eficacia)	Práctica clínica habitual (efectividad)
Número de pacientes	10 ² - 10 ³	10 ⁴ - 10 ⁷
Problema estudiado	Bien definido	Mal definido; a menudo con enfermedades asociadas
Duración	Días-semanas	Días a años
Población	Se excluye a los pacientes con contraindicaciones potenciales, mujeres gestantes, niños, personas de edad avanzada, etc.	Potencialmente toda la población; mayor heterogeneidad
Patologías	Más evolucionadas, más definidas	Menos evolucionadas, más prodrómicas o iniciales
Otros tratamientos	A menudo se evitan	Es probable que se tome más de un fármaco a la vez
Dosis	Generalmente fijas	Más variables
Forma de uso	Generalmente continua	A menudo intermitente
Seguimiento	Riguroso, mayor información	Menos riguroso, paciente generalmente menos informado

Poblaciones seleccionadas

Cuando se planifica un ensayo clínico, se suele prever la exclusión de los individuos que pudieran presentar una contraindicación a uno de los fármacos comparados. Así por ejemplo, si el nuevo fármaco es un AINE, se suele excluir a los pacientes con antecedentes de úlcera gastroduodenal. Dado que en este subgrupo los AINE se asocian a un riesgo especialmente elevado de hemorragia digestiva o de perforación, parece lógico evitar problemas no incluyendo a los pacientes de riesgo elevado. Por motivos análogos, relacionados con el principio ético de no maleficencia, los niños, las mujeres gestantes, las mujeres *tout court*, los pacientes de edad muy avanzada y otros de alto riesgo son excluidos o están infrarrepresentados en los ensayos clínicos. Aunque esta actitud puede ser adecuada en las fases I y II del desarrollo clínico de un fármaco, no debería serlo tanto en fases más avanzadas, cuando, una vez comprobada la eficacia, se desea perfilar con mayor precisión el lugar que el nuevo medicamento ocupará en terapéutica. Si, por ejemplo, por una motivación ética los niños son excluidos de los ensayos clínicos, no se podrá disponer de datos obtenidos en condiciones controladas en esta población, con lo que en último término se favorecerá una práctica clínica incontrolada en pediatría. Análogamente, si los pacientes con antecedentes de úlcera gastroduodenal o de edad avanzada son sistemáticamente excluidos de los ensayos con AINE, se puede crear una falsa imagen de seguridad del nuevo fármaco, que puede erosionarse en los primeros meses después de la comercialización, cuando comiencen a aparecer los problemas de seguridad típicos de este grupo farmacológico.

La mayor parte de los ensayos clínicos se realiza en pacientes atendidos en hospitales terciarios. En un estudio realizado en 1961, se examinó durante un mes el estado de salud de una muestra de población general de 1.000 personas. Un 75% presentó algún problema de salud durante el período de observación, pero sólo un 25% buscó consejo médico en un centro de atención primaria. De este grupo, sólo un 1% fue referido a otro médico o a un hospital, y sólo un 0,1% fue finalmente ingresado en un hospital docente terciario.⁸ La mayoría de los ensayos clínicos y otros estudios de investigación sobre los que se basan los estándares de la práctica clínica han sido realizados en pacientes que fueron tratados en hospitales terciarios. Naturalmente, esto plantea dudas sobre la aplicabilidad de los resultados de los ensayos clínicos a la población atendida en atención primaria (véase *Validez externa* en el Glosario).

Algunos ejemplos pueden ilustrar estos conceptos. Recientemente los resultados de más de una veintena de ensayos clínicos han sugerido que los bloqueadores β -adrenérgicos reducen la mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada. No obstante, esta buena noticia resulta difícil de interpretar si se examinan las características de los pacientes que fueron incluidos en estos ensayos: su edad media era de 60 años, un 75% eran hombres, y en 24 de 25 ensayos la disfunción ventricular izquierda (diagnosticada por ecocardiografía) era un criterio de inclusión. Estas características demográficas tienen poco que ver con

las de los pacientes con insuficiencia cardíaca tratados en centros británicos de atención primaria: su edad media es de 74 años, un 54% son mujeres, y sólo un 30% han sido examinados por ecografía.⁹ Análogamente, en un estudio holandés en el que se compararon las características sociodemográficas de los usuarios de 15 fármacos cardiovasculares diferentes con las de los participantes en los ensayos clínicos que se habían realizado con estos medicamentos, se comprobó que los pacientes de la práctica habitual eran de edad más avanzada y que entre ellos había una mayor proporción de mujeres.¹⁰

Recientemente se ha publicado un ensayo clínico cuyos resultados sugieren que la osteopatía es efectiva para el tratamiento de dorsalgias y lumbalgias. Sin embargo, sus métodos y resultados plantean un difícil problema de interpretación, pues en la fase de reclutamiento se había excluido a un 80% de los pacientes con dolor de espalda, porque no cumplían los muy restrictivos criterios de inclusión que se aplicaron.¹¹ En otro ensayo, el *Physicians' Health Study* (realizado en unos 20.000 médicos norteamericanos), se vio que el ácido acetilsalicílico disminuye en proporción importante el riesgo de infarto agudo de miocardio (IAM) en prevención primaria de la cardiopatía isquémica; el número total de casos de IAM fue sin embargo muy inferior al esperado; entre otras cosas, se pudo comprobar que entre los médicos participantes fumaba sólo un 11%, mientras que la tasa de fumadores en una población norteamericana de sexo masculino y de la misma edad era de 29%.¹²

Hay numerosos ejemplos que ilustran lo atípicos que suelen ser los pacientes incluidos en ensayos clínicos. Los ensayos sobre el tratamiento antibiótico de la otitis media han excluido sistemáticamente a los pacientes con las formas más graves, de modo que sus resultados no sirven para establecer protocolos de tratamiento.¹³ Algo análogo ocurre con los ensayos de prevención del ictus con anticoagulantes orales en pacientes con fibrilación auricular, en los que, debido a la exclusión sistemática de los de más alto riesgo, los participantes no son representativos y el riesgo de hemorragias se infraestima sistemáticamente. En uno de los ensayos más citados sobre esta cuestión se excluyó a más de un 90% de los candidatos a participar; de hecho, el tratamiento que se ofrecía en este ensayo no era sólo el anticoagulante, sino un conjunto de cuidados y atenciones médicos y de enfermería, acompañado de un seguimiento cuidadoso de los parámetros de la coagulación.¹⁴

Edad avanzada

Los participantes en ensayos clínicos suelen ser más jóvenes que los futuros usuarios de los fármacos evaluados. En una revisión de 214 ensayos clínicos en los que se evaluaron posibles tratamientos del IAM, se comprobó que un 60% excluyeron sistemáticamente (como criterio de exclusión) a los mayores de 75 años; no obstante, un 80% de las muertes por IAM ocurren en mayores de

75 años.¹⁵ Análogamente, a pesar de que los AINE se usan sobre todo en pacientes de edad avanzada, en otro estudio se comprobó que sólo un 2,1% de los participantes en ensayos clínicos sobre AINE tenían más de 65 años.¹⁶

Esta falta de representación de los pacientes de edad avanzada entre los incluidos en ensayos clínicos también ha sido documentada en oncología. Un análisis de las características de los 16.396 pacientes incluidos de manera consecutiva en 164 ensayos clínicos terapéuticos del *Southwest Oncology Group* entre 1993 y 1996, reveló que la proporción de mayores de 65 años entre los participantes en los ensayos clínicos había sido de 25%, pero entre los pacientes "reales" del censo de cáncer de Estados Unidos los mayores de 65 años eran un 63% (entre las pacientes con cáncer de mama, las proporciones de mayores de 65 años fueron, respectivamente, de 9% y 49%).¹⁷

Por otra parte, a veces se presentan resultados desagregados por subgrupos de edad, donde la categoría de edad más avanzada es la de los "mayores de 65 años"; en este subgrupo predominan muy probablemente los menores de 70 años.

Las personas de edad avanzada tienden a no ser incluidas en ensayos clínicos porque tienen patologías múltiples, que determinan que sean "inelegibles". Además, tienen peor pronóstico que los más jóvenes, lo que implica que ya podrían generarse malas noticias durante el desarrollo clínico de un nuevo fármaco. Las personas de edad avanzada introducen heterogeneidad en los ensayos, lo que obliga a incrementar el tamaño de la muestra y en consecuencia el coste del ensayo. Los requerimientos reguladores de las autoridades sanitarias siguen siendo demasiado ambiguos en lo referente a la edad.¹⁸

Sexo

Las mujeres están sistemáticamente infrarrepresentadas en todas las fases del desarrollo de fármacos. Su inclusión, por lo menos en estudios en fase II y sobre todo en fase III, ha sido promovida por diversas instituciones públicas norteamericanas, entre ellas la FDA,¹⁹ al parecer con éxito relativo. Se ha dicho que la infrarrepresentación de mujeres en los ensayos clínicos se debe al temor a reclamaciones por posibles daños reproductivos.

Dosis

El principal objetivo de la fase II del desarrollo de fármacos es establecer el recorrido de dosis que se van a evaluar en los ensayos clínicos en fase III. Si estos últimos dan resultados favorables, es lógico que las dosis utilizadas en ellos sean las que se van a recomendar para su uso en la práctica clínica diaria. No obstante, las dosis evaluadas en condiciones controladas no son siempre

iguales a las utilizadas en la práctica. Es frecuente observar que en la práctica las dosis de ciertos fármacos son inferiores a las recomendadas. Esto ha sido documentado repetidamente con antidepresivos,²⁰⁻²⁵ analgésicos,^{26,27} y más recientemente con los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca.^{28,29} Con los analgésicos se ha observado que el uso de dosis inferiores a las evaluadas en ensayos clínicos confiere menor protección frente al dolor postoperatorio,²⁷ y con los IECA se ha visto que las dosis bajas en la práctica habitual se asocian a menor protección frente al riesgo de ingreso por descompensación de la insuficiencia cardíaca.²⁹ La escasa atención que en ocasiones se presta al uso de dosis adecuadas puede tener consecuencias relevantes con fármacos de margen terapéutico estrecho, cuyas formas de administración se asocian a incertidumbre relativa a la dosis realmente tomada y a su biodisponibilidad, como por ejemplo los corticoides inhalados.³⁰

Patologías más evolucionadas

En atención primaria de salud, alrededor de un 40% de los nuevos diagnósticos no evolucionan a cuadros que cumplan criterios diagnósticos comunmente aceptados para la inclusión en un ensayo clínico. Generalmente el comportamiento adecuado ante estos cuadros indiferenciados consiste en "esperar y vigilar". La ausencia de definiciones claras para los cuadros indiferenciados plantea un serio reto metodológico para la exploración de su tratamiento con los métodos "puristas" del ensayo clínico.³¹

Menos comorbilidad

En atención primaria de salud un motivo frecuente de consulta es el seguimiento de enfermos crónicos que suelen presentar comorbilidad. Por el contrario, habitualmente los sujetos participantes en ensayos clínicos suelen presentar una sola entidad nosológica. En atención primaria se ha descrito una prevalencia de comorbilidad en adultos de un 38%,³² lo que constituye un obstáculo importante para la aplicación del ensayo clínico como método de evaluación.

¿Un solo tratamiento o varios concomitantes?

La mayoría de las enfermedades crónicas pueden necesitar más de un fármaco para su tratamiento. No obstante, los fármacos suelen ser evaluados de uno en uno, por separado. Así, se sabe por ejemplo que los corticoides por vía inhalatoria mejoran el curso clínico del asma moderado, y se dispone de numerosos ensayos clínicos que sustentan su eficacia. Sin embargo, hay muchos menos datos obtenidos en ensayos clínicos sobre el resultado de tratar el asma

con corticoides asociados a otros fármacos, como estimulantes β -adrenérgicos, antagonistas de los leucotrienos, etc.³³ En plena moda de la "medicina basada en pruebas", es conveniente recordar que una combinación de intervenciones basadas en pruebas no constituye necesariamente una prueba de que todas juntas sean efectivas: las interacciones entre ellas pueden determinar una disminución o un incremento de su eficacia (por interacciones farmacológicas), y la prescripción de varios medicamentos al mismo paciente puede determinar una diferente adhesión del paciente al plan terapéutico.

Por otra parte, el hecho de que en los ensayos clínicos en fase III con nuevos fármacos se tienda a impedir el uso de otros medicamentos según protocolo, impide que la mayor parte de las interacciones farmacológicas potenciales sean identificadas antes de su comercialización.

EL CONTEXTO CULTURAL, GENÉTICO Y CLIMÁTICO

El contexto cultural ha sido definido como el conjunto de factores sociales (por ej., distancia entre el domicilio del paciente y el centro donde se realiza el ensayo, limitaciones presupuestarias de los centros o sistemas de atención a la salud, capacidad adquisitiva y disposición a pagar de cada paciente, sus hábitos de vida, percepciones e intereses) que difieren entre los pacientes que participan en ensayos clínicos y los que no.³¹ Estas variables determinan el pronóstico de las enfermedades crónicas, y por lo tanto su diferente distribución en los sujetos de la investigación, comparados con los pacientes de la práctica habitual, puede determinar diferencias entre la eficacia y la efectividad.

Las diferencias culturales (por ej., en la dieta), climáticas y genéticas también determinan que la historia natural y la epidemiología de las enfermedades no sean las mismas en todos los países. Así por ejemplo, la epidemiología de la cardiopatía isquémica (CI) difiere ampliamente según se consideren los Estados Unidos y los países del norte de Europa (tradicionalmente los principales productores de información terapéutica en estudios controlados), o los países mediterráneos y Japón.³⁴ Los resultados del estudio internacional *Seven Countries Study* sobre la epidemiología de la CI en siete regiones del mundo indican que en hombres de 40 a 59 años con una distribución poblacional de los valores de presión arterial similar en las siete poblaciones, la mortalidad anual por CI fue de 70/10.000 en Estados Unidos y norte de Europa, y 3,5 veces menor (20/10.000) en Japón y sur de Europa; en cada población la hipertensión se asociaba a una mortalidad por CI del doble. Esto implica que aunque el riesgo relativo asociado a la hipertensión sea el mismo en todas las poblaciones, la traducción de este incremento en cifras de riesgo absoluto (número de personas afectadas) varía mucho de un país a otro,³⁴ y en consecuencia la relación beneficio/riesgo de los tratamientos antihipertensivos diferirá ampliamente de una población a otra. Este ejemplo recuerda que antes de adoptar cualquier tratamiento, e

independientemente de la calidad de las pruebas que apoyan su eficacia, se debe considerar la necesidad de su aplicación.

Algo similar ocurre con la hipercolesterolemia como factor de riesgo de CI. En la provincia de Gerona, por ejemplo, la prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular reconocidos en poblaciones del Norte es alta, pero se asocia a una prevalencia e incidencia de CI relativamente baja; es probable que en la población española las concentraciones medias de colesterol hayan sido elevadas por lo menos en los últimos 25 años, sin que hayan dado lugar al incremento del número de acontecimientos coronarios que hubiera sido de esperar en una población, por ejemplo, finlandesa o escocesa. Además, los resultados del estudio *Seven Countries* sugieren que el efecto de las concentraciones elevadas de colesterol puede no ser el mismo para el riesgo cardiovascular en países mediterráneos del sur de Europa que en Estados Unidos y Europa central y del norte.³⁵

No sólo la CI presenta variabilidad geográfica en su historia natural y epidemiología. Las enfermedades infecciosas, psiquiátricas y respiratorias, la osteoporosis y tantas otras también muestran estas diferencias. La evaluación de los métodos, resultados e interpretación de un ensayo clínico no tiene sentido si no se sitúa en el contexto epidemiológico apropiado.

Antes de adoptar medidas profilácticas o terapéuticas de rutina, es un conveniente conocer la magnitud de cada problema. Un ejemplo de evaluación exagerada de la magnitud de un problema es el del riesgo de enfermedad tromboembólica venosa asociado a la cirugía. En los años ochenta y noventa, las principales revisiones y documentos de conferencias de consenso publicados indicaban que de cada 100 pacientes sometidos a cirugía general sin profilaxis, 30 desarrollan trombosis venosa profunda, de éstos 6 a 9 la extienden a venas proximales, de éstos 4 desarrollan un tromboembolismo pulmonar (TEP) (a los que hay que añadir uno o dos más en el mes siguiente), y de los cuatro casos de TEP, 1-2 son mortales (aparte de "muchos más" émbolos pulmonares silentes y clínicamente no reconocibles).³⁶ Sin embargo, los resultados de un cuidadoso metaanálisis de 181 estudios de cohortes y ensayos clínicos con más de 90.000 pacientes, publicado en 1996, en el que sólo se incluyeron estudios relativos a prótesis total de cadera (una de las intervenciones de mayor riesgo tromboembólico), indicaron que la incidencia de TEP mortal fue de 0,1-0,2%, es decir, uno o dos órdenes de magnitud más baja que la mencionada en las revisiones y documentos de consenso; la mortalidad por todas las causas fue de 0,3-0,4%, pero había disminuido a lo largo de cuarenta años, hasta 0,11% en los años ochenta. En la tabla 6 se detallan estas cifras según el tratamiento recibido por los pacientes. Independientemente de que este metaanálisis incluye estudios de cohorte, y que éstos, por su diseño, no dan cifras que reflejen la eficacia relativa de cada medida, no hay duda de que sus resultados muestran que el problema había sido hipertrofiado.

Tabla 6. Metaanálisis de 181 ensayos clínicos y estudios de cohortes sobre riesgo de enfermedad tromboembólica en más de 90.000 pacientes sometidos a prótesis total de cadera.³⁷

	incidencia (intervalo de confianza al 95%)				
	Sin tratamiento	Heparina	Anticoagulante oral	AAS ^a	Dextrano
Mortalidad por TEP ^b	0,12 (0,03-0,30)	0,08 (0,03-0,15)	0,04 (0,00-0,14)	0,11 (0,02-0,32)	0,26 (0,10-0,53)
Mortalidad global	0,21 (0,08-0,43)	0,32 (0,22-0,44)	0,24 (0,11-0,45)	0,04 (0,00-0,21)	0,23 (0,08-0,50)

^a AAS=ácido acetilsalicílico.

^b TEP=tromboembolismo pulmonar.

Si no se dispone de datos locales sobre la epidemiología de las enfermedades, cualquier juicio sobre la posible efectividad de intervenciones que han mostrado eficacia en ensayos clínicos estará rodeado de incertidumbre.

LOS VALORES DE LA PRÁCTICA MÉDICA Y DE LA INVESTIGACIÓN

Los ensayos clínicos desarrollados en hospitales terciarios responden sobre todo a los valores clínicos aplicados en este medio. Por contraposición a la atención primaria de salud, en la que los valores dominantes son el paciente y su contexto, su calidad de vida y sus cuidados, y las variables que importan son metodológicamente blandas (véase *Variable blanda* en el Glosario), en los hospitales los valores dominantes son la enfermedad, la curación, el tratamiento y las variables duras. Esto explica que estos ensayos tiendan fácilmente a estar orientados por el desarrollo comercial de las tecnologías (entre ellas los medicamentos), y no por un contexto conceptual dirigido a contestar preguntas que se plantean en la práctica general, en donde la intervención central consiste en tratar a la persona y sus problemas, y no en tratar un solo diagnóstico, como ocurre en la mayoría de los ensayos clínicos.³¹

LA TRADUCCIÓN CLÍNICA DE LAS PRUEBAS

El hecho de que una propuesta esté basada en pruebas no implica que deba ser aplicada. Imagínese un ensayo clínico que sugiriera la eficacia de un nuevo antibiótico con mecanismo de acción novedoso, para el tratamiento de infecciones urinarias; aunque el nuevo antibiótico presentara una ventaja, por ejemplo de comodidad, respecto a los ya disponibles, probablemente lo más prudente sería reservarlo para cuando la aparición de resistencias invalidara los antibióticos anteriormente disponibles. Análogamente, un nuevo fármaco que no aporte pruebas impresionantes de superioridad sobre otros propuestos para las mismas indicaciones no debería ser de elección, porque la escasa experiencia con su uso (sobre todo con su uso en condiciones habituales) implica que todavía no es bien conocido en aspectos tan importantes como el perfil de reacciones adversas y el de sus interacciones y contraindicaciones todavía no identificadas.

En ocasiones, incluso aunque parezca apropiado adoptar una determinada medida, su aplicación puede encontrar más obstáculos de los esperados. Un ejemplo es la adopción de la compresión neumática intermitente como método para la profilaxis de la enfermedad tromboembólica en pacientes ingresados en hospitales. Un estudio sobre su uso real tras su adopción indicó que los aparatos de compresión neumática eran colocados de manera inapropiada a un 22% de los pacientes de UCI y hasta a un 52% de los ingresados en otros servicios.³⁶

También se han descrito dificultades de aplicación de las pruebas obtenidas en ensayos clínicos con medicamentos. En un estudio sobre el uso de fármacos hipolipemiantes en dos cohortes de mutuas de atención médica de Massachusetts, se observó que las tasas de abandono del tratamiento al cabo de un año eran de 41% para las resinas, 46% para la niacina y 37% para el gemfibrocil. En los ensayos clínicos con estos fármacos anteriores a la comercialización y que hubieran durado por lo menos un año, estas tasas eran, respectivamente, de 31%, 4% y 15% (no se observaron diferencias con las estatinas, cuyas tasas de retiradas fueron de alrededor de 15% en los ensayos y en el uso real).³⁸

Análogamente, en el Reino Unido se ha comprobado que las cifras de consumo de estos fármacos muestran amplias diferencias interregionales, siendo las regiones en las que más se prescriben las que menor incidencia de cardiopatía isquémica tienen. Cuando estos datos fueron presentados a un grupo de médicos generales junto con instrucciones y recomendaciones para evaluar el riesgo cardiovascular individual de cada paciente, aquéllos se quejaron de que no tenían el tiempo, los recursos o el entrenamiento necesarios para identificar a las personas que podrían beneficiarse de tal medida preventiva.³⁹

EL ENSAYO CLÍNICO Y LA PREDICCIÓN CLÍNICA INDIVIDUALIZADA

Los ejemplos anteriores ponen de relieve la dificultad de extrapolar los resultados obtenidos en ensayos clínicos a la práctica habitual. Esta dificultad es mayor si se tiene en cuenta que en muchos ensayos se ha registrado amplia variabilidad interindividual en la respuesta entre los pacientes tratados. Por otra parte, en la práctica real, en algunas circunstancias las preferencias (del paciente) por uno u otro tipo de tratamiento pueden tener un efecto similar al efecto placebo, y pueden determinar la selección del tratamiento para cada paciente. Con el fin de incorporar estos efectos potenciales de los tratamientos al propio ensayo clínico, se han propuesto diversos diseños que tomen en consideración las preferencias de cada paciente.¹³ La aleatorización según preferencias no es factible, porque los individuos que prefieren uno de los tratamientos comparados muy probablemente no aceptarían ser aleatorizados. Se han propuesto también diseños en los que los pacientes que deciden no ser aleatorizados son seguidos del mismo modo que los participantes en el ensayo.^{40,41} La solución metodológica más sencilla podría ser incluir la preferencia como covariable en el análisis de regresión; no obstante, este tipo de análisis se convertiría en el de un estudio sin distribución aleatoria, y no dejaría de requerir un número elevado de pacientes.¹³ Otra propuesta, más convincente desde un punto de vista metodológico pero difícilmente aplicable en la práctica habitual, consiste en ajustar la magnitud del efecto beneficioso observado en los ensayos según el valor relativo que el paciente le conceda.⁴²

Ideal y teóricamente, se pueden proponer más y mayores ensayos clínicos, estratificados por todas las características que puedan conducir a heterogeneidad del efecto, de modo que se pueda disponer de resultados para cada grupo posible de pacientes. Es difícil imaginar que esto se pueda poner en práctica con muchos fármacos e intervenciones. Un extremo conceptual de esta idea sería un número infinito de ensayos $n=1$, es decir, en un solo paciente (véanse el Capítulo VII y *Ensayo clínico $n=1$* en el Glosario).

En resumen, el ensayo clínico evalúa intervenciones médicas, y no pacientes. No da respuestas individuales, pero es indudable que constituye un mecanismo social para evitar la charlatanería. No obstante, la investigación clínica debería centrarse en el resultado global de intervenciones constituidas por varios componentes. En definitiva, es mucho más realista saber si el paciente mejora que saber si una intervención es eficaz.¹³

LA EFECTIVIDAD EN LA PRÁCTICA REAL: ESTUDIOS DE UTILIZACIÓN DE MEDICAMENTOS Y DE FARMACOEPIDEMIOLÓGIA

Como se ha visto en este capítulo, las nuevas tecnologías médicas suelen ser evaluadas en muestras de pacientes altamente seleccionados, por los médi-

cos mejor formados y en centros académicos punteros. Por eso, la difusión de la tecnología desde un laboratorio de investigación a la práctica clínica es alimentada más por la promesa de rendimiento que por un rendimiento real. Es necesario conocer mejor la manera cómo una tecnología ejerce su efecto en un mundo real poblado por médicos reales, pacientes reales y problemas reales. De ahí que, con la finalización de la fase III del desarrollo de un fármaco, no se pueda en ningún modo dar por terminado su estudio.

La organización y realización de ensayos clínicos de orientación pragmática, que respeten todas las condiciones de la práctica clínica habitual excepto la asignación aleatoria, es una posible estrategia para acercar más lo que se mide (el efecto terapéutico) al concepto de efectividad. Un ejemplo es la serie de ensayos clínicos desarrollados por el *Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico* sobre el tratamiento del infarto agudo de miocardio.⁴³ Esta red incluye más de 200 unidades coronarias italianas, de hecho casi todas las que hay en el país, lo que naturalmente permite acercar la medida de la eficacia a la de la efectividad.

Además de esta orientación pragmática, conviene evaluar los determinantes del consumo de medicamentos y la manera cómo influyen sobre su efectividad final. En 1970 la OMS definió los **estudios de utilización de medicamentos** como los que tratan de la comercialización, distribución, prescripción y uso de medicamentos en una sociedad, con acento especial sobre las consecuencias médicas, sociales y económicas resultantes.⁴⁴ Más recientemente, se ha definido la **farmacoepidemiología** como el estudio del uso y de los efectos de los fármacos en números elevados de personas.⁴⁵ Las cuestiones básicas abordadas por estas actividades giran alrededor de la efectividad en la práctica real.

El paso de un medicamento por una comunidad puede ser descrito con varios procesos: para poder ser utilizado, debe ser en primer lugar registrado por las autoridades sanitarias, y luego es comercializado (con lo que esto supone de información y promoción), distribuido, prescrito, dispensado y finalmente usado. El conjunto de estos procesos ha sido denominado cadena del medicamento (véanse *Cadena del medicamento*, *Epidemiología del medicamento*, *Estudios de utilización de medicamentos* y *Farmacoepidemiología* en el Glosario). Cada uno de ellos puede ser influido por alguno de los múltiples actores que intervienen en el mundo del medicamento: industria farmacéutica, políticos, reguladores, gestores del sistema de atención a la salud, instituciones universitarias y sociedades científicas, conocimientos y actitudes de los grupos profesionales, percepciones de los usuarios y de las organizaciones de consumidores, etc. A la vez, la manera cómo cada uno de estos procesos se desarrolla puede tener profunda influencia sobre el resultado final del uso del medicamento.

En farmacoepidemiología, como en farmacología convencional, se pueden distinguir una farmacodinamia y una farmacocinética en la comunidad. Análogamente a la definición convencional, la **farmacodinamia en la comunidad** sería el estudio de las acciones y efectos del fármaco sobre la población,

tanto en términos de beneficios (efectividad) como de daños (efectos indeseados). La **farmacocinética en la comunidad** sería el estudio del conjunto de acciones que aquella ejerce sobre el medicamento: el fármaco es registrado (lo que equivaldría a su administración y absorción), comercializado, promovido, prescrito y dispensado (distribución), y eliminado (por su uso, por su vida comercial, que es limitada); incluso la financiación o no del nuevo fármaco a cargo del sistema de atención a la salud determinará en gran parte su "biodisponibilidad" comunitaria. En los últimos años se ha desarrollado un conjunto de métodos para abordar estas cuestiones. Los objetivos de estos estudios pueden resumirse en tres:⁴⁶ examinar las diferencias entre la experimentación controlada y la práctica habitual, identificar y describir las contradicciones e inconsistencias que dificultan la eliminación de estas diferencias, y hacer un seguimiento de la influencia de los diversos actores y conflictos sobre la racionalidad y el curso de la investigación farmacológica.

Bibliografía

1. Rothman KJ, Michels KB. The continuing unethical use of placebo controls. *N Engl J Med* 1994;331:394-8.
2. Furberg CD, Herrington DM, Psaty BM. Are drugs within a class interchangeable? *Lancet* 1999;354:1202-4.
3. Rawlins MD, Jefferys DB. Study of United Kingdom product licence applications containing new active substances, 1987-9. *BMJ* 1991;302:223-5.
4. Lewis JA. Postmarketing surveillance: how many patients? *Trends Pharmacol Sci* 1981;2:93-4.
5. Bland JM, Jones DR, Bennett S, Cook DG, Haines AP, MacFarlane AJ. Is the clinical trial evidence about new drugs statistically adequate? *Br J Clin Pharmacol* 1985;19:155-60.
6. Quitkin FM, Rabkin JG, Ross D, McGrath PJ. Duration of antidepressant drug treatment. What is an adequate trial? *Arch Gen Psychiat* 1984;41:238-45.
7. Rudge P. Are clinical trials of therapeutic agents for MS long enough? *Lancet* 1999;353:1033-4.
8. White KL, William TF, Greenberg BG. The ecology of medical care. *N Engl J Med* 1961;265:885-92.
9. Lindsay J, Freemantle N, Nazareth I. β -blockers in heart failure. *Lancet* 1999;353:1011.
10. Wieringa NF, de Graeff PA, van der Werf GT, Vos R. Cardiovascular drugs: discrepancies in demographics between pre- and post-registration use. *Eur J Clin Pharmacol* 1999;55:537-44.
11. Cherkin D. Osteopathic treatment of low back pain. *N Engl J Med* 2000;342:817.

12. The Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group. The Physicians' Health Study: aspirin for the primary prevention of myocardial infarction. *N Engl J Med* 1988;318:926.
13. Mant D. Can randomised trials inform clinical decisions about individual patients? *Lancet* 1999;353:743-6.
14. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Stroke prevention in atrial fibrillation study. Final results. *Circulation* 1991;84:527-39.
15. Rochon PA, Gurwitz JH. Drug therapy. *Lancet* 1995;346:32-6.
16. Rochon PA, Gurwitz JH, Simms RW, *et al*. A study of manufacturer-supported trials of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of arthritis. *Arch Intern Med* 1994;154:157-63.
17. Hutchins LF, Unger JM, Crowley JJ, Coltman CA, Albain KS. Underrepresentation of patients 65 years of age or older in cancer-treatment trials. *N Engl J Med* 1999;341:2061-7.
18. Avorn J. Including elderly people in clinical trials. *BMJ* 1997;315:1033-4.
19. Bennett JC, for the Board on Health Sciences Policy of the Institute of Medicine. Inclusion of women in clinical trials - Policies for population subgroups. *N Engl J Med* 1993;329:288-92.
20. Matthews K, Eagles JM, Matthews CA. The use of antidepressant drugs in general practice. A questionnaire survey. *Eur J Clin Pharmacol* 1993;45:205-10.
21. Johnson DAW. Treatment of depression in general practice. *BMJ* 1973;2:18-20.
22. Thompson C, Thompson CM. The prescription of antidepressants in general practice: I. A critical review. *Human Psychopharmacology* 1989;4:91-102.
23. MacDonald TM, McMahon AD, Reid IC, Fenton GW, McDevitt DG. Antidepressant drug use in primary care: a record linkage study in Tayside, Scotland. *BMJ* 1996;313:860-1.
24. Rosholm J-U, Gram LF, Isacson G, Hallas J, Bergman U. Changes in the pattern of antidepressant use upon the introduction of the new antidepressants: a prescription database study. *Eur J Clin Pharmacol* 1997;52:205-9.
25. MacDonald TM, Reid IC, McMahon AD. Patients receive an inadequate dose of antidepressant for an inadequate period. *BMJ* 1997;315:56.
26. Aguilera C, Arnau JM, Bosch C, Castel JM, Laporte JR, Paredes I, Vallano A, Farré M, Terán M, Menoyo E, Grupo de Estudio sobre la Analgesia Postoperatoria de la Sociedad Española de Farmacología Clínica. Analgésicos en el postoperatorio de intervenciones abdominales. *Med Clin (Barc)* 1997;108:136-40.
27. Vallano A, Aguilera C, Arnau JM, Baños J-E, Laporte JR. Management of postoperative pain in abdominal surgery in Spain. A multicentre drug utilization study. *Br J Clin Pharmacol* 1999;47:667-73.

28. Clark AL, Coats AJS. Severity of heart failure and dosage of angiotensin converting enzyme inhibitors. *BMJ* 1995;310:973-4.
29. Luzier AB. Impact of angiotensin-converting enzyme inhibitor underdosing on rehospitalization rates in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1998;82:465-9.
30. O'Callaghan C, Barry P. Delivering inhaled corticosteroids to patients. *BMJ* 1999;318:410-1.
31. Rosser WW. Application of evidence from randomised controlled trials to general practice. *Lancet* 1999;353:661-4.
32. Van Weel C. Chronic diseases in general practice: the longitudinal dimension. *Eur J Gen Pract* 1996;2:17-21.
33. Van Weel C, Knottnerus JA. Evidence-based interventions and comprehensive treatment. *Lancet* 1999;353:916-8.
34. van den Hoogen PCW, Feskens EJM, Nagelkerke NJD, Menotti A, Nissinen A, Kromhout D, for the Seven Countries Study Research Group. The relation between blood pressure and mortality due to coronary heart disease among men in different parts of the world. *N Engl J Med* 2000;342:1-8.
35. Marrugat J, Senti M. Why mortality from heart disease is low in France. High cholesterol may not have same effect on cardiovascular risk in Southern Europe as elsewhere. *BMJ* 2000;320:250.
36. Weinmann EE, Salzman EW. Deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1994;331:1630-41.
37. Murray DW, Britton AR, Bulstrode CJK. Thromboprophylaxis and death after total hip replacement. *J Bone Joint Surg Br* 1996;78:863-70.
38. Andrade SE, Walker AM, Gottlieb LK, Hollenberg NK, Testa MA, Saperia GM, Platt R. Discontinuation of antihyperlipidemic drugs - do rates reported in clinical trials reflect rates in primary care settings? *N Engl J Med* 1995;332:1125-31.
39. Christie B. Statins being prescribed for those "least in need". *BMJ* 1999;318:827.
40. Rucker G. A two-stage trial design for testing treatment, self-selection and treatment preference effects. *Stat Med* 1989;8:477-85.
41. Brewin C, Bradley C. Patient preferences and randomised clinical trials. *BMJ* 1989;299:313-5.
42. Sackett D, Richardson W, Rosenberg W, Haynes RB. Evidence based medicine: how to practice and teach EBM. Londres: Churchill Livingstone, 1996.
43. Rovelli F, Tognoni G. The health service as a laboratory. *Lancet* 1996;348:169-70.
44. Comité de Expertos de la OMS. La selección de medicamentos esenciales. Serie de Informes Técnicos, nº 615. Ginebra: Organización Mundial de la Salud, 1977.
45. Strom BL. What is pharmacoepidemiology? En Strom BL (ed) *Pharmacoepidemiology*, 2ª ed. Nueva York: Wiley, 1994:3-13.

46. Tognoni G, Laporte JR. From clinical trials to drug utilization studies. En: MNG Dukes (ed) Drug utilization studies. Methods and uses, 2^a ed. WHO Regional Publications, European Series No. 45. Copenhague: Oficina Regional Europea de la OMS, 1993:23-41.