

¡Aquellas eran evidencias!

Those were evidences!

Dos meses atrás fui invitado a una reunión para conmemorar los 30 años del Comité de Emergencias Cardiovasculares de la SAC, con la propuesta de revisar la evolución del pensamiento sobre evidencias en estas tres décadas.

Terminé la Residencia en 1981, y por una suma de casualidades aparecí como el más tierno miembro fundador del Consejo en 1982, acompañando a un grupo muy prestigioso: Raúl Oliveri, Hernán Doval, Marcelo Lapuente, Branco Mautner, Otero y Garzón y Daniel Fernández Bergez. Fue un período de intenso aprendizaje, con jugosas charlas en las que compartíamos experiencias prácticas de la UCO y lecturas recientes, y encuentros mensuales con debates sobre casos clínicos complejos. Paralelamente, mi trabajo como Jefe de UCO del Hospital Argerich me permitió durante años disfrutar del intenso y apasionado debate intelectual que Bertolasi generaba para comprender la cardiopatía isquémica.

¿DE DÓNDE SURGÍAN LAS PRUEBAS CIENTÍFICAS QUE FUNDAMENTABAN LA PRÁCTICA EN ESE PERÍODO, PRINCIPIOS DE LOS '80?

La cardiología se había revolucionado en la década de los sesenta con la creación de las unidades coronarias, la cinecoronariografía, la cirugía de *bypass* coronario y luego la ecocardiografía.

Había surgido un nuevo ámbito de la cardiología, con un aluvión de nuevos conceptos fisiopatológicos y el testimonio de 24 horas de la evolución hemodinámica y eléctrica de enfermedades complejas en el cuidado intensivo cardiovascular.

Era la hora de la fisiopatología en la cabecera del paciente, de las experiencias con series pequeñas, y un desplazamiento del principio de autoridad: desde los cardiólogos experimentados a los nuevos especialistas intensivos, que presentaban una cardiología hasta entonces invisible.

La dificultad en el acceso a la bibliografía era grande: las bibliotecas de las universidades habían sufrido un grave deterioro luego de la noche de los bastones largos (golpe de Estado militar de 1966). Pedir artículos que no estuvieran en la Argentina requería elevar la solicitud al BIREME, radicado en Brasil, y esperar pacientemente el correo que tres meses más tarde nos traería el bien preciado, una referencia casi paleontológica para lo que hoy constituye la Internet.

De tal manera que citar al *New England Journal of Medicine* o al *American Journal of Cardiology* (en ese entonces órgano oficial del American College, antes del nacimiento del JACC) generaba un halo de autoridad. Los médicos de centros de menor complejidad se guiaban por las opiniones de las figuras destacadas de los centros con mayor experiencia.

“En el Argerich usan glucosa-insulina-potasio, en el Italiano indican prazosín en la insuficiencia cardíaca, el Güemes coloca Swan-Ganz en tales o cuales pacientes”, eran las fuentes mayores de verdad.

Era real que la unidad coronaria había creado un ámbito de experimentación totalmente nuevo, donde los parámetros hemodinámicos complejos así como los trastornos del ritmo podían medirse en forma repetitiva con métodos accesibles, lo que permitía evaluar rápidamente el impacto de diferentes tratamientos. Una buena droga para la insuficiencia cardíaca era la que bajaba la presión capilar y aumentaba el volumen minuto, una buena droga antiarrítmica era la que disminuía la frecuencia de arritmias ventriculares o supraventriculares. Los estudios se concentraban en un número reducido de pacientes, con hincapié en efectos fisiopatológicos.

Resumiendo, entonces, para comienzos de la década de los ochenta:

1. La comprensión fisiopatológica aportaba las bases racionales para las decisiones.
2. Los nuevos cardiólogos de las Unidades Coronarias marcaban en gran medida las tendencias de opinión, desplazando el principio de la autoridad de los cardiólogos tradicionales.
3. Se confiaba mucho en experiencias propias y estudios de pequeñas dimensiones.
4. En los debates, cada contrincante elegía de la bibliografía los estudios que apoyaban su forma de pensar, ignorando los otros.
5. Se confiaba en las observaciones epidemiológicas: “los infartos tratados así evolucionaron mejor”, con poca comprensión de un pensamiento que expondré más abajo.
6. Un análisis multivariado era una proeza técnica: una corrida de regresión logística con 7 variables consumía una noche entera de trabajo con un pilón de hojas que resumía las iteraciones.

Una consecuencia negativa de esta mirada era la gran heterogeneidad de conductas en las mismas patologías. En una revisión de la década de los ochenta,

en algunos países en el infarto se indicaba digital en el 60% de los casos, mientras que en otros no llegaba al 5%, y así con cualquier otra conducta.

Un efecto favorable era la gran autoestima de creer que se comprendía la fisiopatología de las enfermedades y la confianza en la relevancia de las investigaciones propias.

LA REVOLUCIÓN DE LA DÉCADA DE LOS '80 Y LA EXPLOSIÓN DE LOS '90

A principios de la década de los ochenta se habían efectuado muy pocos estudios de grandes dimensiones en cardiología. El Coronary Drug Project en prevención secundaria, (1) con resultados globalmente negativos, y los estudios iniciales de cirugía cardíaca. (2)

En 1984 se publicó lo que constituiría el manifiesto de los megaensayos y la posibilidad de lo que luego sería llamada una “medicina basada en evidencias”. Salim Yusuf, Richard Peto y Rory Collins explicaron por qué necesitábamos estudios de grandes dimensiones para responder a preguntas sencillas. (3) El grupo de Oxford organizó el estudio ISIS I sobre betabloqueantes en el infarto, (4) y luego el estudio ISIS II, (5) con su contraparte en Italia con el liderazgo de Gianni Tognoni, el estudio GISSI I. (6)

El planteo era novedoso conceptualmente desde varios ángulos (Tabla 1).

La mayor parte de las intervenciones suelen tener una repercusión beneficiosa moderada. Los autores mostraron que para evaluar en forma inequívoca una reducción del 20-30% en la mortalidad del infarto, que en ese momento era del 12%, se requerían estudios de más de 10.000 pacientes. De ser positivos sus resultados, podrían trasladarse rápidamente a las conductas médicas.

A esto se sumó el papel conceptual del metaanálisis. La verdad de la información investigada sobre un tema debía surgir del análisis conjunto de todo lo actuado. Con esa hipótesis, aplicada a los betabloqueantes y los trombolíticos, pudieron predecir que la suma de los estudios con estreptoquinasa sugería un efecto de reducción de la mortalidad del 20-30% que podía evaluarse en ensayos prospectivos.

Cuando se efectuaron los estudios prospectivos ISIS II en 16.000 pacientes y GISSI I en 12.000 pacientes con estreptoquinasa, confirmaron lo que predecía el metaanálisis: el fármaco reducía notablemente la mortalidad del infarto, lo que no había podido demostrarse con ensayos pequeños. Comenzó así la era de la reperfusión en el infarto.

Entre 1987 y 1989 se publicaron una serie de metaanálisis que revisaron cada uno de los procedimientos que se utilizaban en la cardiopatía isquémica aguda y crónica: nitratos, betabloqueantes, lidocaína, aspirina, heparina, y la visión conjunta permitió por primera vez elaborar una sistemática sólida para la atención del infarto. (7, 8) Curiosamente, el debate que parecía eterno sobre la utilidad o no de la lidocaína de rutina en el infarto, focalizado en la prevención de la fibrilación ventricular, quedó enterrado por la verificación de que en el metaanálisis se asociaba con un incremento del 33% de la mortalidad, en el límite de la significación estadística. Esa sola observación llevó al abandono de su uso de rutina.

EL SURGIMIENTO DE LA MEDICINA BASADA EN EVIDENCIAS

David Sackett había sido contratado por la Fundación Rockefeller para elaborar conceptos que posibilitaran un análisis racional del gasto médico y juzgar la validez de las prácticas a través de su eficacia. (9) La confluencia de esta vertiente conceptual con la disponibilidad de información de los ensayos de grandes dimensiones y de la difusión del metaanálisis como herramienta accesible a la comunidad dio lugar a la creación de la Medicina Basada en Evidencias (MBE).

En 1996, Sackett y colaboradores publicaron en el *BMJ* (10) una definición que afirmaba que la MBE es el uso consciente, explícito y juicioso de la mejor evidencia disponible para tomar decisiones acerca del cuidado de pacientes individuales.

Esta nueva definición ideológica creaba un nuevo marco para la práctica clínica, aportando una metodología precisa para medir los efectos terapéuticos y nuevos conceptos (riesgo relativo, *odds ratio*, reducción relativa de riesgo, etc., con sus respectivos márgenes de error e intervalos de confianza). Se hacía necesario, y gracias al crecimiento de Internet también factible, reevaluar cada paso de la práctica médica explorando las pruebas científicas que los sustentaban.

La influencia de los grandes ensayos y los conceptos de la MBE modificaron el escenario del tratamiento de las patologías mejor estudiadas. La heterogeneidad en los tratamientos entre unidades o países tendió a desaparecer.

En la Figura 1 observamos la comparación entre las terapéuticas al alta en el Registro CRUSADE (11) en los Estados Unidos y las de una serie argentina generada por el proyecto Epi-Cardio en 3.555 infartos. (12) Se observa la marcada similitud en las indicaciones, lo que incluso es utilizado actualmente como control de la calidad de la atención en cuidados intensivos.

Tabla 1. Modificación de los ensayos clínicos luego de la propuesta del grupo de Oxford

	Previo	Después
n de pacientes	10-100	>10.000
Objetivo	fisiopatológico	muerte
Centros	1-2 de punta	>150 comunitarios
Criterios de eficacia	40-50	2 o 3
Diseño	complejo	simple
Translación clínica	compleja	simple
Investigador	especialista	clínico

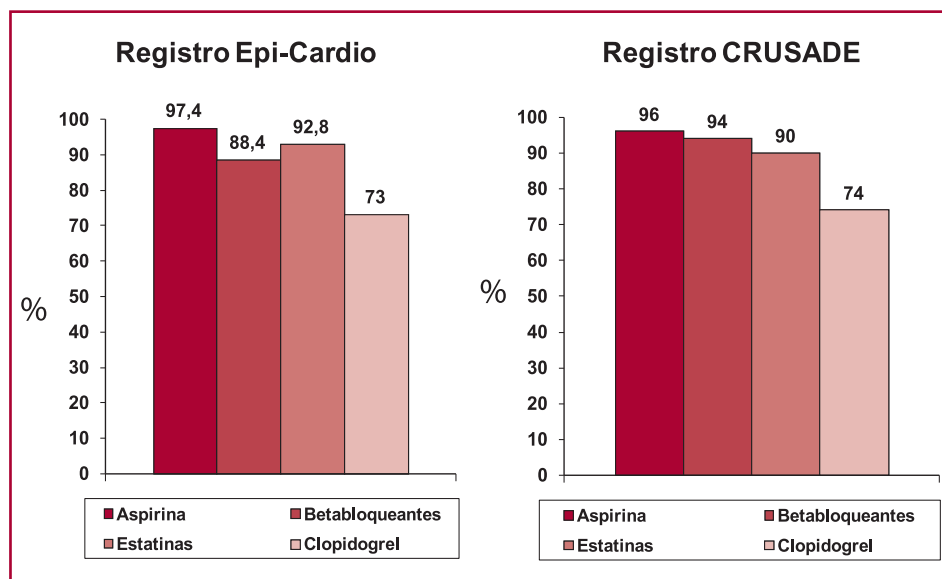


Fig. 1. Indicación de medicamentos luego de un infarto con ST elevado.

LOS LÍMITES DE LA MEDICINA BASADA EN EVIDENCIAS EN LA PRÁCTICA

Los creadores de la MBE describían un escenario idealizado, en el que un médico provisto del conocimiento técnico suficiente se plantea preguntas cotidianamente a partir de los problemas clínicos con los que se enfrenta en la atención de sus pacientes. Sobre la base de la pregunta formulada, busca la mejor bibliografía, la elabora extrayendo los datos cuantitativos expresándolo en términos de la MBE, y efectúa una recomendación al paciente. Quien haya intentado hacer ese esfuerzo sabe que insume largas horas y que la información que se obtiene individualmente debe necesariamente contrastarse con el trabajo intelectual de otros analistas del tema para llegar a conclusiones válidas. Se estima que el promedio que un médico dedica semanalmente a la lectura es de una hora por semana, por lo que la tarea de la revisión de la información en la práctica queda en manos de expertos que la vuelcan en consensos o guías, o publicaciones como libros de evidencias.

Es cierto que cada consenso establece los niveles de evidencia y refiere a toda la bibliografía, pero en la práctica la MBE ha significado un nuevo desplazamiento del principio de autoridad hacia los “evidenciólogos” o a quienes lideran los ensayos clínicos.

Se han resaltado muchas otras limitaciones de esta concepción: la posibilidad de que las guías se transformen en exigencias de aplicación obligatoria, que sean tomadas por sistemas gerenciantes de la salud con la pérdida de la autonomía médica, la imposibilidad de abarcar con medidas de efecto la dimensión real del escenario de la relación médico-paciente, y muchas otras.

Discutiremos con algún detalle una crítica desde adentro de la MBE, sobre las condiciones en que se generan, interpretan y difunden las investigaciones actuales.

MODIFICACIÓN DE LOS ESCENARIOS DE INVESTIGACIÓN Y UNA NUEVA REALIDAD CRÍTICA

Los estudios multicéntricos GISSI e ISIS contaron con un pequeño apoyo de la industria, pero fueron diseñados y efectuados por grupos independientes y redes comunitarias voluntarias. El éxito de estos emprendimientos llevó a que los ensayos multicéntricos hayan devenido en la metodología central en la evaluación de nuevos fármacos para su patentamiento, así como la base científica para su aplicación comunitaria.

Aunque se mantienen grupos independientes y proyectos financiados por fondos públicos, la inmensa mayoría de la producción científica surge de los ensayos de la industria.

En la Tabla 2 se resumen algunas modificaciones centrales desde la década de los ochenta a la actualidad.

Muchos escenarios clínicos cuentan con fármacos o intervenciones que han demostrado reducción de la mortalidad. Toda innovación actual no puede compararse contra placebo, sino contra fármacos de alta eficacia. Las expectativas de modificar la mortalidad son escasas estadísticamente y de muy pequeña magnitud poblacional, lo que ha llevado al uso de criterios de eficacia (*end points*) combinados para las nuevas terapéuticas, así como al diseño de no inferioridad. En lugar de mortalidad, son criterios de eficacia habituales el evento combinado muerte por causa cardiovascular, infarto no mortal, ACV no mortal y en algunos casos ausencia de efectos adversos como sangrados mayores.

En otros casos se han utilizado criterios como la prevención de la nueva diabetes a través de hipoglucemiantes o la nueva hipertensión con hipotensores, con poco criterio de utilidad clínica.

Tabla 2. Algunas modificaciones centrales desde la década de los ochenta a la actualidad

	Década del 80	2012
Patología CV. Tratamientos que reducen muertes	Escasos	Múltiples
Redes para investigar	Comunitarias con vocación colaborativa	Científico empresariales costosas
Puntos finales	Duros: mortalidad	Blandos: combinados (Diferentes definiciones de infartos relevantes, sangrados mayores, revascularización, etc.).
Significación estadística	Cercana a la relevancia clínica	Cuestionada en su relevancia clínica

ALGUNOS EJEMPLOS RECIENTES DE USO MUY CUESTIONABLE DE LA INFORMACIÓN O LA PRESENTACIÓN DE LOS DATOS

Manipulación de subgrupos

El estudio CHARISMA evaluó la utilidad de la asociación de clopidogrel y aspirina por sobre la aspirina sola en personas con antecedentes de enfermedad cardiovascular o grupos de riesgo elevado. (13) El resultado fue negativo, es decir, no se observó un beneficio de la asociación por sobre la aspirina, con el agravante de un incremento significativo de los sangrados. Los autores configuraron un subgrupo en forma retrospectiva, definido bastante caprichosamente, de “aterotrombosis clínica evidente” y lo compararon con pacientes sin ese criterio. Observaron que en el primer grupo el efecto era beneficioso, mientras que en el segundo era perjudicial, con incremento de la mortalidad vascular. Este tipo de reagrupación es totalmente inválida y criticada por todos los especialistas en análisis de subgrupos, pero el *abstract* publicado en una revista de gran prestigio concluyó con dos oraciones:

La primera, que no debió haber sido publicada, enunciaba:

*En este ensayo se sugiere un **beneficio** del tratamiento con clopidogrel en pacientes con aterotrombosis sintomática y sugiere **perjuicio** o daño en pacientes con múltiples factores de riesgo.*

La segunda, que expresaba el resultado real del estudio: *En forma global, la asociación de clopidogrel y aspirina no fue significativamente más efectiva que la aspirina en reducir la tasa de infarto de miocardio, ACV o muerte de causa cardiovascular.*

La misma revista le dedicó dos editoriales muy críticos, lo que sugiere que el haber permitido esa conclusión en el *abstract* fue producto de una negociación con los editores. (14, 15)

Utilización cuestionable de las definiciones de infarto

El estudio TRITON evaluó comparativamente el prasugrel con el clopidogrel en pacientes con síndrome coronario agudo derivados a angioplastia. El prasugrel

demonstró reducción del punto final combinado de muerte, infarto y ACV. (16) La reducción se concentró totalmente en la incidencia de infarto y la mayor parte de estos infartos fueron periprocedimiento. (17) En la revisión efectuada por el consenso NICE de Gran Bretaña, se señaló que sólo un 20% de los infartos de los primeros días fueron reconocidos por los clínicos. Expresándolo un poco irónicamente, el 80% de los infartos no fueron clínicos, es decir, sólo elevaciones enzimáticas. La tercera edición de la Definición Universal de Infarto publicada este año sólo considerará infartos luego de angioplastia a cuadros clínicos bien definidos (dolor, cambios electrocardiográficos nuevos y/o alteraciones persistentes de la motilidad parietal), con lo que la mayoría de los “infartos enzimáticos” del TRITON desaparecerían como eventos. (18)

Un dato agravante sobre este estudio y el PLATO surgió de la publicación reciente de Serebruany y colaboradores. (19) El resultado se resume en la Figura 2.

En los ensayos de grandes dimensiones es fundamental documentar la consistencia con que se diagnostican los eventos principales del ensayo. Los investigadores declaran los eventos y proveen documentación, así como una serie de datos adicionales que son enviados a un comité de adjudicación de eventos. Este comité convalida o suplementa eventos en forma ciega el tratamiento en evaluación. En el caso del estudio TRITON, el comité de adjudicación de eventos del ensayo duplicó el número de infartos respecto de los detectados por los investigadores. La diferencia resultó así estadísticamente significativa. En el caso del estudio PLATO, el comité de adjudicación de eventos incrementó en 45 los infartos asociados al grupo tratado con clopidogrel y no detectó ningún infarto subdiagnosticado con ticagrelor, transformando un estudio negativo en un resultado estadísticamente significativo.

Como es obvio, la muerte y el ACV con secuela raramente son readjudicadas, pero en estos dos casos se incrementó notablemente el número de infartos respecto de los informados por los investigadores, lo que llevó a ambos estudios a un nivel de significación que no habían alcanzado. Esto es realmente muy grave y, en mi impresión, producto de una manipulación de

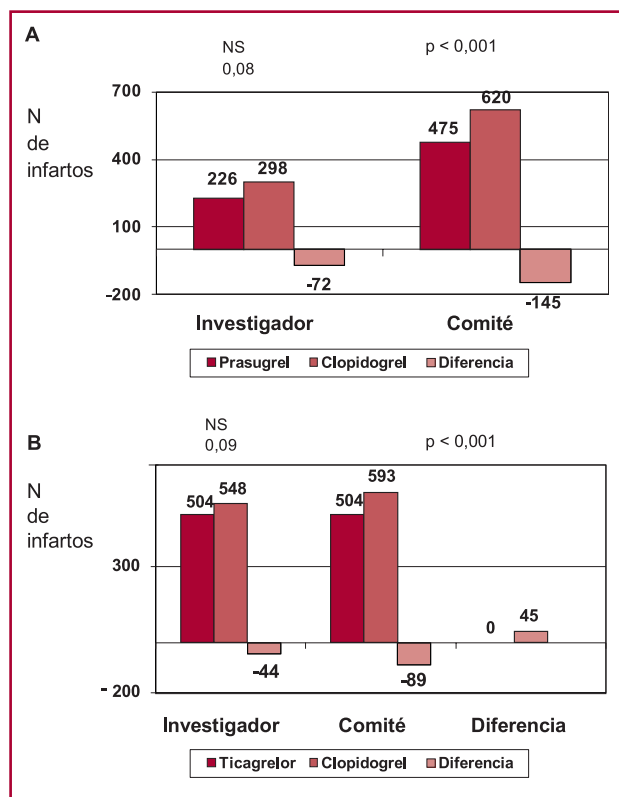


Fig. 2. A. Resultados del estudio TRITON. **B.** Resultados del estudio PLATO. Se comparan los infartos informados por los investigadores con el resultado luego de la readjudicación del comité de eventos.

los datos enviados y no de una conducta inadecuada de los comités de adjudicación de eventos integrado por profesionales insospechables.

Crterios extraños para establecer el seguimiento

En enero de este año se publicaron los resultados del estudio ATLAS, (20) que evaluó la utilidad del rivaroxabán en dosis bajas (2,5 mg cada 12 horas) comparado con placebo en pacientes en seguimiento luego de un síndrome coronario agudo en tratamiento con aspirina y clopidogrel. El estudio resultó positivo con una reducción significativa de los eventos a largo plazo de pequeña magnitud. En la publicación se informó una tasa muy baja de pérdidas de seguimiento, del 0,2 al 0,3%. Sin embargo, cuando los datos fueron remitidos para la evaluación de la FDA con la intención de aprobar esta aplicación del fármaco, los revisores detectaron una pérdida de seguimiento del 12% de los pacientes. (21) Esto se debió a un criterio novedoso adoptado por el ensayo: cuando los pacientes suspendían el tratamiento en forma definitiva, se los seguía sólo por un mes más. De tal manera, se carecen de datos del seguimiento alejado de los pacientes que suspenden, un grupo que en forma clásica en los ensayos clínicos concentra un número significativo de eventos. No continuar el seguimiento implica violar el criterio riguroso de intención de tratar, clave para interpretar en forma pragmática

los resultados de un ensayo. Una diferencia absoluta de eventos del 1% al 2% con una tasa de pérdidas de seguimiento del 12% resulta poco confiable.

Misceláneas que dificultan la interpretación de los ensayos

Dentro de lo variado de la complejidad de los ensayos de los últimos años, sólo algunos ejemplos breves:

Estudio DREAM. Evento a medida y desvalorización de un efecto adverso grave

El criterio de beneficio fue la prevención de nueva diabetes con el uso de un hipoglucemiante (rosiglitazona) comparado con placebo. El estudio comunicó un beneficio notable, reducción del 60% de la incidencia de nueva diabetes. (22) Diferentes críticos señalaron que esa nueva diabetes era sólo un hallazgo químico, cuya relevancia clínica era difícil de valorar, afirmando incluso que era insensato administrar un fármaco años antes para evitar el hecho de tener que administrarlo luego, sin otra consecuencia clínica. (23) El efecto cardiovascular del fármaco en el estudio fue perjudicial. Aunque los autores curiosamente afirmaron que los eventos cardiovasculares fueron similares en ambos grupos, el riesgo relativo de eventos fue 1,37 (IC 95% 0,97-1,94) mayor con la rosiglitazona, en el límite de la significación estadística. Estudios posteriores confirmaron ese mayor riesgo cardiovascular con consecuencias muy negativas para la continuidad del fármaco en el mercado.

Estudio OASIS 7. Publicación de un subgrupo como ensayo prospectivo

Evaluó la utilidad de una dosis elevada de clopidogrel en pacientes con síndrome coronario agudo en comparación con la dosis habitual. (24) El diseño implicaba ingresar a los pacientes por su clínica, de tal manera que luego algunos fueron derivados a criterio del médico tratante a angioplastia y otros continuaron con tratamiento médico. El resultado del estudio fue negativo, sin ventajas para las dosis altas de clopidogrel. En forma retrospectiva los autores observaron que en el subgrupo de pacientes sometidos a angioplastia el efecto fue beneficioso, mientras que tendió a ser perjudicial en el grupo conservador. Este análisis es válido para generar una hipótesis, pero contra toda expectativa, los resultados del subgrupo con angioplastia fueron publicados como si se tratara de un diseño prospectivo, concluyendo que esa dosis era útil. (25) Cuando un estudio es negativo, no puede reclamarse efecto positivo sobre un subgrupo. Es sólo una hipótesis para considerar. (26)

Metaanálisis con resultados discordantes

En los últimos años hemos asistido a metaanálisis sobre un mismo tema, como el caso de los riesgos cardiovasculares de la rosiglitazona, que arrojan resultados diferentes. En general, los independientes muestran resultados variables y los financiados por la industria ventajas para el fármaco. (27)

Definición poco precisa clínicamente del grupo a tratar

Estudio SHIFT: evaluó la utilidad de la ibravadina en pacientes que no podían recibir betabloqueantes o que no podían aumentar la dosis. El resultado fue favorable, con una reducción significativa de reinternaciones y muerte, a expensas de menos internaciones. Quedó, sin embargo, la duda de si estos resultados se hubieran mantenido ajustando la dosis de betabloqueantes en los que los recibían, dado que sólo una minoría estaba tratada con dosis óptimas. (28)

EL MOMENTO ACTUAL DE LAS EVIDENCIAS Y UNA ACTITUD COMUNITARIA

La lista de manipulación de estrategias y datos de los ensayos podría ser mucho más extensa, y aporta a la complejidad de alcanzar conclusiones en consensos y guías.

Los consensos de los últimos años han incrementado la proporción de evidencias basadas en acuerdo de expertos, es decir, no concluyentes y dependientes de la opinión de los participantes, que en su mayoría tienen grandes conflictos de intereses. (29)

Actualmente existe un movimiento en las instituciones y revistas médicas para lograr una mayor transparencia de la información de los ensayos clínicos. Se exige un registro previo de los protocolos, e incluso una vez finalizados hay revistas como *JAMA* y *Annals of Internal Medicine* que solicitan el acceso a las bases de datos para permitir una revisión independiente de los resultados. (30) En la mayor parte de los casos, los autores no aceptan esa condición y lo envían a otras revistas.

Una propuesta aún más agresiva sobre el futuro de la manera de informar los ensayos clínicos ha surgido de Richard Smith, ex editor del *British Medical Journal*. Sugiere que los autores publiquen los ensayos clínicos financiados por la industria en sitios propios, que abran la base de datos a la comunidad, y que las revistas tomen como tarea el análisis crítico de las conclusiones por opiniones independientes. (31) Esto evitaría que las grandes revistas que cuentan con un prestigio histórico, aparezcan avalando estudios que no han podido examinar ni evaluar en sus aspectos centrales.

Para evitar los sesgos e intereses involucrados en los consensos, se ha propuesto la creación de grupos interdisciplinarios como el NICE de Gran Bretaña, que incluyen médicos especialistas, generalistas y participantes comunitarios no médicos, excluyendo a los investigadores generadores de la información. Las recomendaciones del NICE son en general mucho más conservadoras que las surgidas de los consensos de las sociedades científicas de la especialidad.

Como especialistas que participan en la elaboración de guías nacionales de práctica clínica, tenemos en este aspecto una gran responsabilidad. La primera actitud insoslayable es mantener una prudente desconfianza sobre la información publicada. Es conveniente que

antes de llegar a conclusiones definitivas y difundirlas a la comunidad, se analice no sólo lo publicado sino la gran cantidad de información que es enviada a la FDA para patentamiento, de acceso libre, y que contienen aspectos relevantes que no se comunican en las revistas habituales.

Los grupos encargados de los consensos locales deben no sólo evaluar esta información en forma rigurosa, sino, lo que es aún más importante, estimar la relevancia que estos datos tienen para la práctica de la medicina en cada comunidad desde una mirada abarcadora.

En la década de los noventa Gianni Tognoni adelantaba una visión: la práctica médica adecuadamente organizada podía configurarse como el escenario cotidiano de la evaluación de las conductas terapéuticas. Estamos hoy un poco más cerca de esta posibilidad, habida cuenta de los avances en la posibilidad de una historia clínica universal que permita evaluar los méritos de las intervenciones en toda la comunidad y su impacto real. Aunque faltan algunos años para su concreción, técnicamente ya es factible y nos permitirá un nuevo ángulo de evaluación hoy inaccesible pero nunca más necesario.

La alusión nostálgica a las revolucionarias evidencias “de antes”, hablando de las décadas los ochenta y los noventa, ha tenido sólo la intención de contrastar con la compleja situación actual, y contribuir al debate sobre un pensamiento complejo y en permanente replanteo.

Son muchas las medidas que deben complementarse para mejorar la solidez de las evidencias: entre ellas orientar la investigación al paciente y la comunidad y no al fármaco o el dispositivo, consolidar la investigación independiente y ajustada a los sistemas médicos y prácticas en el mundo real y crear estructuras de evaluación independiente asociadas a las autoridades sanitarias. Una contribución no menor es atreverse a mantener la independencia de criterio y a criticar las transgresiones que a todas luces son inaceptables y perjudiciales para los pacientes y la comunidad.

Dr. Carlos D. Tajer^{MTSAC}

Director de la Revista Argentina de Cardiología

BIBLIOGRAFÍA

1. The coronary drug project. Findings leading to further modifications of its protocol with respect to dextrothyroxine. The coronary drug project research group. *JAMA* 1972;220:996-1008.
2. Coronary Artery Surgery Study (CASS): a randomized trial of coronary artery bypass surgery. Survival data. *Circulation* 1983;68:939-50.
3. Yusuf S, Collins R, Peto R. Why do we need some large, simple randomized trials? *Stat Med* 1984;3:409-22.
4. Randomised trial of intravenous atenolol among 16 027 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-1. First International Study of Infarct Survival Collaborative Group. *Lancet* 1986;2:57-66.
5. Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *J Am Coll Cardiol* 1988;12:3A-13A.

6. Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI). *Lancet* 1986;1:397-402.
7. MacMahon S, Collins R, Peto R, Koster RW, Yusuf S. Effects of prophylactic lidocaine in suspected acute myocardial infarction. An overview of results from the randomized, controlled trials. *JAMA* 1988 ;260:1910-6.
8. Yusuf S, Collins R, MacMahon S, Peto R. Effect on intravenous nitrates on mortality in acute myocardial infarction: an overview of the randomized trials. *Lancet* 1988;1:1088-92.
9. Almeida-Filho N. La ciencia tímida. Ensayos de deconstrucción de la epidemiología. Lugar Editorial; 2000.
10. Sackett D, Rosenberg W, Muir Gray J, Haynes B, Richardson S. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ* 1996;312:71-2
11. Melloni C, Alexander K, Fang-Shu Ou, Allen LaPointe N, Roe M, Newby L. Predictors of Early Discontinuation of Evidence-Based Medicine After Acute Coronary Syndrome. *Am J Cardiol* 2009;104:175-81.
12. Gagliardi JA, de Abreu M, Mariani J, Silberstein MA, De Sagastizábal DM, Salzberg S y col. Motivos de ingreso, procedimientos y terapéuticas al alta de 54.000 pacientes ingresados a unidades de cuidados intensivos cardiovasculares en Argentina. Seis años del Registro Epi-Cardio. *Rev Argent Cardiol* 2012;80. En Prensa.
13. Bhatt D, Fox K, Hacke W, Berger P, Black H, Boden W, et al. CHARISMA Investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006;354:1706-17.
14. Lagakos S. The Challenge of Subgroup Analyses- Reporting without Distorting. *N Engl J Med* 2006;354:1667-9.
15. Pfeffer M, Jarcho J. The Charisma of Subgroups and the Subgroups of CHARISMA. *N Engl J Med* 2006;354:1744-6.
16. Montalescot G, Wiviott S, Braunwald E, Murphy S, Gibson C, McCabe CH, Antman EM; TRITON-TIMI 38 investigators. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2009;373:723-31.
17. Morrow D, Wiviott S, White H, Nicolau J, Bramucci E, Murphy S, et al. Effect of the novel thienopyridine prasugrel compared with clopidogrel on spontaneous and procedural myocardial infarction in the Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction 38: an application of the classification system from the universal definition of myocardial infarction. *Circulation* 2009;119:2758-64.
18. Thygesen K, Alpert J, Jaffe A, Simoons M, Chaitman B, White H; Writing Group on behalf of the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Third universal definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1581-98.
19. Serebruany V, Atar D. Central adjudication of myocardial infarction in outcome-driven clinical trials- common patterns in TRITON, RECORD, and PLATO? *Thromb Haemost* 2012;108:412-4.
20. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, Bassand JP, Bhatt DL, Bode C. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012;366:9-19.
21. Nainggolan L. FDA refuses ACS indication for rivaroxaban- for now. June 22, 2012 <http://www.theheart.org/article/1418783.do>
22. Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J, Pogue J, Sheridan P, Dinccag N, et al. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. *DREAM Lancet* 2006;368:1096-105.
23. Montori V, Isley W, Guyatt G. Waking up from the DREAM of preventing diabetes with drugs. *BMJ* 2007;334:882-4.
24. The CURRENT-OASIS Investigators. Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2010;363:930-42.
25. Mehta SR, Tanguay JF, Eikelboom JW, Jolly SS, Joyner CD, Granger CB, et al; CURRENT-OASIS 7 trial investigators. Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomised factorial trial. *Lancet* 2010;376:1233-43.
26. Sleight P. Subgroup analyses in clinical trials: fun to look at- but don't believe them! *Curr Control Trials Cardiovasc Med* 2000;1:25-7.
27. Yank V, Rennie D, Bero LA. Financial ties and concordance between results and conclusions in meta-analyses: retrospective cohort study. *BMJ* 2007;335:1202-5.
28. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer J, Ford I, Dubost-Brama A, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010;376:875-85.
29. Tricoci P, Allen JM, Kramer JM, Califf RM, Smith SC Jr. Scientific evidence underlying the ACC/AHA clinical practice guidelines. *JAMA* 2009;301:831-41.
30. Zarin D, Tse T. Moving Towards Transparency of Clinical Trials. *Science* 2008;319:1340-2.
31. Smith R. Medical journals are an extension of the marketing arm of pharmaceutical companies. *PLoS Med* 2005;2: e138. DOI: 10.1371/ y <http://blogs.bmj.com/bmj/2010/11/02/richard-smith-on-editors-conflicts-of-interest/>