

## Visión crítica de las guías o guías de la visión crítica. ¿Un nuevo dogma escolástico?

*Critical View of the Guidelines or Guidelines for a Critical View. A New Scholastic Dogma?*

*“Espero que los esfuerzos de la ‘Guidelines International Network’ tengan éxito, pero hasta que esto suceda, en las guías no podemos confiar.”*

TERRENCE SHANEYFELT

### INTRODUCCIÓN

Se acaba de publicar “La evolución y futuro de las guías de práctica clínica del ACC/AHA: un viaje de 30 años”, (1) una comunicación de la Fuerza de Tareas de guías de la práctica del American College of Cardiology / American Heart Association. Esta publicación se debió a la ocasión del 30 aniversario de la primera comunicación conjunta de una guía de práctica clínica (GPC) del ACC/AHA. Se comenta que “desde entonces, aprovisionados de combustible por un sentido de responsabilidad compartida en trasladar la evidencia disponible a la práctica clínica para guiar a los clínicos cardiovasculares, el ACC y la AHA desarrollaron 23 GPC en todo el espectro de enfermedades y procedimientos cardiovasculares”.

“El ‘*porqué*’ y el ‘*cómo*’ de las GPC continúan desarrollándose. Aunque el ‘*porqué*’ está basado en las directivas para elaborar recomendaciones basadas en las evidencias para seleccionar pruebas diagnósticas, procedimientos y tratamientos que mejoren la calidad de la atención y los resultados para pacientes con enfermedad cardiovascular, es precisamente donde la evidencia está ausente o es controvertida que los clínicos necesitan más las guías... Los resultados ponen de relieve una tirantez natural entre las necesidades de los clínicos de un consejo clínico comprensivo de expertos y una delineación clara de las medidas diagnósticas y terapéuticas para las cuales existe evidencia científica fuerte.” Y prosigue con una expresión de sorpresa: “Señaladamente, ha existido un foco incrementado en el ‘*cómo*’ de la GPC y cambios en la metodología utilizada para recolectar y evaluar la evidencia”; aquí sí ponen el dedo en las críticas sobre la necesidad de cambios de *cómo* se desarrollan y se aplican estas GPC.

Para realizar un análisis crítico de las guías, como se han desarrollado hasta ahora, debemos conocer: a) si todos los estudios de investigación que se realizan están publicados y son fácilmente asequibles a los médicos asistenciales, b) si se puede confiar en que la presentación y las conclusiones de los estudios publicados serían reproducibles en un nuevo análisis de sus datos, c) si los metaanálisis que se realizan para resumir matemáticamente los datos publicados no tienen sesgos en su realización, d) si los métodos para clasificar las evidencias de las guías son adecuados, o si

en realidad proliferan las recomendaciones ambiguas, e) si las GPC siguen las guías de calidad en su realización y si no existen conflictos de intereses en los que las realizan, f) si estas decisiones generales se pueden o se deben adecuar a las decisiones personales que toman los médicos, g) si el contexto y la preferencia de los pacientes deberían ser contemplados.

Vamos a adentrarnos en estas discusiones.

### ¿LAS GUÍAS DISPONEN DE TODA LA INFORMACIÓN O GRAN PARTE DE ELLA ES INACCESIBLE?

Como estamos en la época de la mayor comunicación digital, casi instantánea, que nunca antes habíamos tenido, podemos llegar a creer que todo lo que se investiga se puede encontrar en la red de redes, o sea, en *Internet*.

Sin embargo, por tomar un ejemplo reciente, *The Lancet* publicó (2) que solamente la mitad de los estudios relacionados con la salud, financiados por la Unión Europea con un gasto de 6.000 millones de euros y realizados entre 1998 y 2006, llegaron a publicaciones que pudieron ser identificadas en un seguimiento de 9 años.

En los ensayos clínicos de la droga oseltamivir para el tratamiento de la gripe, los estudios no comunicados, que incluyen al ensayo clínico más grande conocido, hacen inaccesible el 60% de los datos totales de los pacientes al 2011. (3)

Con una nueva revisión, que ahora sí abarca todos los datos disponibles de los inhibidores de la neuraminidasa luego de un litigio de dos años, la perspectiva previa ha cambiado sustancialmente y ahora no parece que debiera recomendarse, ya que en los estudios de profilaxis y tratamiento no existen evidencias convincentes para decir que produce una disminución en el riesgo de las hospitalizaciones, de las complicaciones y aun de la muerte. (4) Más aún, los revisores encontraron que el oseltamivir causa náuseas y vómitos e incrementa el riesgo de cefalea, problemas renales y síndromes psiquiátricos.

Otro ejemplo lo constituye un nuevo inhibidor selectivo de la recaptación de la serotonina, la reboxetina, que ya se venía utilizando en la depresión mayor con fundamento en los resultados favorables que se habían comunicado; pero cuando en un metaanálisis se incluyeron los ensayos clínicos que no se habían publicado, se demostró que la reboxetina es más dañina e incluso no es más eficaz que el simple placebo. Un hallazgo por completo diferente que cuando solo se habían incluido los ensayos publicados. (5)

Se sigue manteniendo en la actualidad la regla de que la mitad de los estudios preclínicos y clínicos que se han completado no están publicados y esto no ha cambiado en los últimos 30 años.

No solamente conocemos que los estudios positivos se publican más, sino que además se publican un año antes, en promedio, que los estudios negativos, que suelen llegar a publicarse varios años después de finalizados, cuando se publican.

Por lo tanto, debemos dejar de lado la suposición ingenua de que todo lo que se investigó está publicado, ya que la literatura científica publicada representa solo a un subgrupo de los hallazgos de las investigaciones realizadas, por lo cual la información que leemos, además de ser incompleta, está sesgada. Esto significa que, lamentablemente, no podemos estar seguros de que las decisiones supuestamente informadas que tomamos con nuestros pacientes lo son, ya que estas decisiones se basan en informaciones incompletas.

Esto se resume bien en lo que le ocurrió a un paciente que es a su vez médico, Alejandro Liberati, que en 2010 explicó las dificultades que encontró para tomar una decisión racional sobre un nuevo intento de tratamiento, ante el fracaso inicial, por su mieloma múltiple. Dice expresamente: “Cuando tuve que decidir si hacer un segundo trasplante de médula ósea, encontré que había cuatro ensayos clínicos que podrían haber contestado mi pregunta, pero me vi forzado a tomar mi decisión sin conocer los resultados porque aunque los ensayos clínicos se habían completado hacía algún tiempo, no se encontraban convenientemente publicados... Creo que los resultados de la investigación deben ser vistos como un bien público que pertenece a la comunidad, especialmente los pacientes.” (6)

Pero, aun cuando los estudios fueran publicados, el acceso a la lectura de la investigación se encuentra restringido, debido a la necesidad de suscribirse a las diferentes revistas, que tienen un costo poco accesible para los médicos y las instituciones, particularmente en países de bajos ingresos pero aun también para las instituciones privadas académicas líderes. Aunque mucho se habla, recién se está comenzando el desarrollo del “acceso abierto” (*open access*) a las distintas revistas médicas; todavía, el acceso al 78% de las publicaciones de la investigación médica está restringido a la suscripción paga de las revistas.

Otra dificultad es que las publicaciones en otras lenguas distintas del inglés son mucho más difíciles de encontrar y por lo tanto la mayor parte de las veces resultan excluidas de las revisiones sistemáticas (metaanálisis) debido al desconocimiento del idioma y a la dificultad en su acceso. Por ejemplo, hay más de 2.500 revistas biomédicas publicadas en chino, de las cuales menos del 6% están indexadas en *Medline*. (6)

#### ¿LOS ESTUDIOS PUBLICADOS SERÍAN REPRODUCIBLES EN UN NUEVO ANÁLISIS?

Si bien todavía sigue siendo materia de controversia si se les debería requerir a los investigadores que hagan

públicos los datos de los ensayos clínicos aleatorizados, de modo que estén disponibles para la realización de nuevos análisis, desde que, como mencionamos, el nuevo análisis de los datos originales de los estudios con oseltamivir llevaron a conclusiones diametralmente diferentes, algunos autores han argumentado que los datos de los ensayos clínicos que paga el público (los consumidores a través del Estado o por compra directa) deberían ser de “acceso abierto” (*open data*) en repositorios *ad hoc*, para permitir que se compartan en la comunidad científica y se puedan reanalizar libremente, con completa transparencia y consecuencias beneficiosas para la salud pública y también para los propios pacientes.

Shanil Ebrahim y colaboradores publicaron los nuevos análisis de los datos de ensayos clínicos aleatorizados, identificando los estudios publicados que comunicaban el reanálisis de los datos, a nivel de los pacientes de los ensayos clínicos, para probar la misma hipótesis que el artículo original. La rigurosa búsqueda en *Medline* desde su comienzo (1966) hasta la actualidad (09/03/2014) generó una primera sorpresa al mostrar cuán infrecuente es un nuevo análisis de los datos de la investigación clínica. Solo hallaron 37 publicaciones que reunían esos criterios de reanálisis de 36 ensayos clínicos aleatorizados. (7)

En estos pocos reanálisis, el 84% de las veces alguno de los autores pertenecía al grupo de la investigación original, dejando en claro que además de ser sumamente raros, la mayoría no eran independientes de los autores o las instituciones que realizaron los trabajos y que la reinvestigación independiente real era aún muchísimo más rara.

Se encontró que casi la mitad de los estudios reanalizados diferían en el enfoque analítico y en el análisis estadístico, pero, lo que es aún más importante, un tercio de los artículos difieren en las definiciones o las mediciones de los resultados. Y lo que es aún más sorprendente, un tercio de los reanálisis producen interpretaciones y conclusiones diferentes que las publicadas originalmente.

O sea que las publicaciones de los trabajos de investigación en las revistas médicas implican una síntesis y selección de algunos de los datos de la investigación y, por lo tanto, no reemplazan el conocer y analizar libremente los datos originales para arribar a conclusiones, que en un número significativo de casos podrían llegar a ser distintas que lo publicado en el artículo original.

Este criterio se debe cumplir cuando se envían los resultados completos y los datos a la agencia *US Food and Drug Administration* / FDA). Pero en una revisión se demostró que en la evaluación de los ensayos clínicos provistos a la FDA en comparación con lo publicado, un 9% tenían discordancia en las conclusiones; por supuesto, como sería de esperar, todas favorecían a la droga. (8)

Otra manera de buscar inconsistencias es utilizar el registro de los ensayos clínicos en el *ClinicalTrials.gov* y compararlo con lo publicado en las revistas mé-

dicas. En una muestra aleatoria, en el 15% el punto final principal publicado era diferente de lo que habían comunicado a *ClinicalTrials.gov*. Pero además, en el 22% el resultado primario era inconsistente, y en algunos hasta difería el número de muertos, (9) por lo cual hasta el 37% de los puntos finales primarios eran discordantes entre lo comunicado al registro y lo publicado.

Krumholz y Peterson dicen que “la disponibilidad completa de los datos de los registros de ensayos clínicos es esencial para permitir que las revisiones por pares y las revistas puedan seguir críticamente los planes analíticos y los protocolos de los ensayos para asegurar la consistencia y, por lo tanto, reducir alguna de las variaciones que pueden ocurrir en la comunicación de los resultados, particularmente con respecto a los resultados exploratorios, secundarios y primarios”.

“Segundo, los datos crudos y los metadatos (toda la información acerca de los datos) del ensayo clínico original idealmente deberían estar disponibles para aquellos que buscan la oportunidad de replicar los hallazgos. Tales verificaciones independientes incrementan marcadamente la confianza de la comunidad científica en los hallazgos del estudio. Aun cuando los resultados difirieran importantemente, permitirían un diálogo abierto que promovería una comprensión más profunda del estudio y sus interpretaciones.” (10)

Si bien el artículo de Ebrahim y colaboradores demuestra que el 65% de los reanálisis no muestran cambios en la interpretación de los resultados y nos permite confiar en el diagnóstico o tratamiento que instituímos, el 35% de los reanálisis publicados alteran las conclusiones de los artículos originales, con los cuales muchos pacientes están siendo tratados. (7) Por ello, “Más bien que excepciones raras, la ciencia abierta y la replicación transformaría los estándares de todos los ensayos clínicos y especialmente esos que tienen un alto potencial de influir sobre la práctica clínica.” (10)

### ¿TIENEN SESGOS LOS METAANÁLISIS REALIZADOS?

Cuando se desarrollan las guías, en el pico de la pirámide de la búsqueda de la mejor evidencia para contestar las preguntas acerca de la prevención y el tratamiento se coloca la revisión sistemática con un metaanálisis de ensayos clínicos de grandes dimensiones, bien hechos, que mimetizan las condiciones experimentales mejor que cualquier otro diseño, y que involucran a pacientes similares a los que son vistos por el clínico en su práctica.

“Como principio general, generar, resumir y comprender las mejores evidencias disponibles es esencial para establecer los beneficios y la seguridad de las intervenciones. El metaanálisis se ha convertido en una herramienta valiosa para esos fines. A eso se debe que haya existido una proliferación de guías de las sociedades profesionales y de otras, apuntando a asegurar que las mejores intervenciones preventivas u opciones de tratamiento sean proporcionadas a los

pacientes apropiados en la ocasión apropiada; estas guías a menudo incorporan metaanálisis como una evidencia clave para apoyar sus recomendaciones.” (11)

Sin embargo, en los metaanálisis surgen problemas y limitaciones con los que vienen luchando los investigadores, los que desarrollan las guías, los editores de revistas médicas y aun los lectores críticos. Tratar de entender las limitaciones de las evidencias metaanalíticas es crucial para todos ellos. Podemos dividir este desafío en dos grandes categorías: el problema de la “heterogeneidad” y los dilemas “metodológicos”.

La “heterogeneidad”, inherente al propio metaanálisis, es la variación en los tamaños del efecto verdadero y también en los factores que pueden influir en esos tamaños del efecto. Esa heterogeneidad se debe a un componente clínico, como, por ejemplo, la diversidad en la población de pacientes o en las intervenciones y a un componente estadístico, como diferencias en el método utilizado (p. ej., fijo o *random*).

Si bien hay enfoques estadísticos para investigar y cuantificar la heterogeneidad (estadístico  $Q$ , el  $I^2$  y el  $t^2$ ), esta estadística no permite eliminar la heterogeneidad como problema, cuando no se encuentra la causa, como sucede muchas veces. En ocasiones se puede mejorar la interpretación cuando la heterogeneidad se relaciona con características de los estudios, como, por ejemplo, cuando el tratamiento muestra distinto efecto en pacientes con enfermedad grave que en aquellos con enfermedad moderada o leve.

Uno de los problemas de heterogeneidad encubierta es la utilización para el metaanálisis de los datos agregados presentados en las publicaciones de los estudios originales, que se pone en descubierto cuando los datos individuales a nivel de los pacientes (fusión en una única base de datos de las bases de datos de cada uno de los estudios) muestran relaciones que se desconocían.

Podemos considerar paradigmático el análisis inicial tomando los datos agregados (publicados) con aspirina en prevención primaria. El grupo de colaboración de los investigadores de los ensayos antiplaquetarios llegó a la conclusión de que el aumento de la producción de ACV hemorrágico era del 0,2% en 10 años de manera fija y que por lo tanto por encima de cierto riesgo de enfermedad coronaria isquémica, > 10% a 10 años, la reducción de casi el 30% de estos eventos superaba con mucho el riesgo de ACV hemorrágico y, por lo tanto, se debía dar aspirina en dosis baja para disminuir el riesgo cardiovascular. Así se recomendó en todas las guías de prevención primaria.

Sin embargo, cuando esos mismos ensayos clínicos se analizaron a nivel individual en una única base de datos con todos los pacientes, se encontró que los mismos factores de riesgo que aumentaban la enfermedad isquémica como edad, diabetes, cigarrillo, hipertensión y obesidad, también aumentaban en forma simultánea y similar el riesgo de sangrado. (12)

Por lo tanto, en la homologación a la prevención secundaria de un riesgo > 20% a 10 años, si bien se reducía el evento coronario mayor en un 4% (del 32%

al 28%), los sangrados ahora aumentaban un 2% (del 3,4% al 5,4%); si consideramos que una estatina en esta situación tiene indicación precisa disminuyendo a la mitad el riesgo, el beneficio y el daño se equilibran. Por eso, las guías, dando un giro de 180 grados, actualmente no recomiendan la aspirina en la prevención primaria cardiovascular, conclusión que se basa en los mismos ensayos clínicos que antes la recomendaban pero con una metodología distinta.

Además, no es poco común tampoco que existan resultados conflictivos, o aun antagónicos, entre metaanálisis que analizan el mismo tema, porque muchas veces incluyen diferentes ensayos clínicos. Eso sucedió recientemente con metaanálisis publicados casi simultáneamente para evaluar la angioplastia coronaria sumada al tratamiento médico óptimo *versus* solamente el tratamiento médico óptimo en pacientes con enfermedad coronaria estable.

En el metaanálisis de Pursnani y colaboradores (13) se incluyeron 7.182 pacientes de 12 ensayos clínicos aleatorizados entre 1987 y 2005. Si bien se incorporaron pacientes estables, en estudios de angioplastia con o sin *stents*, podían entrar luego de 7 días de una angina inestable, como realmente sucedió, y otros pacientes sin síntomas de angina espontánea o inducida. Se observó una reducción de la muerte de cualquier causa del 15% marginalmente significativa (RR 0,85; IC 95% 0,71-1,01). En cambio, en el metaanálisis de Stergiopoulos y colaboradores, (14) también publicado en 2012 y con un número similar de pacientes (7.229), pero con menos ensayos clínicos (8 ensayos clínicos aleatorizados), publicados entre 1995 y 2005, también pacientes estables, se excluyeron todos los estudios con pacientes que habían presentado un SCA y los que tenían ATC con < 50% de pacientes con *stents*. En este metaanálisis, la muerte total fue igual en ambos grupos (OR 0,98; IC 95% 0,83-1,15).

¿En qué se diferenciaban?; solamente 4 ensayos clínicos estaban incluidos en los dos metaanálisis, los cuales tenían 4 u 8 estudios distintos que no se compartían. Uno incluyó angioplastia con y sin *stents* y el otro solamente estudios con > 50% de *stents* colocados, estos últimos con estudios más recientes y sin pacientes con SCA. Cuando en el estudio con disminución marginal de la mortalidad se analizan únicamente los 4 ensayos clínicos aleatorizados con > 50% de *stents* colocados, desaparece la diferencia de mortalidad (RR 0,93; IC 95% 0,78-1,11). ¿Qué metaanálisis se utilizaría en una guía?

También se pueden utilizar diferentes enfoques cuando se realiza un metaanálisis. Dechartres y colaboradores (15) compararon cinco enfoques diferentes: todos los estudios del metaanálisis original, los más precisos (menor IC 95%), el 25% de los más grandes, los estudios más grandes, los de riesgo de sesgos bajo por los criterios de la Cochrane. Los autores encuentran que los diferentes enfoques dan diferentes resultados, lo que hace difícil decir cuál de ellos es “el mejor”.

La diferencia en los resultados del tratamiento

fue sustancial: en el 51% de los metaanálisis, de los resultados subjetivos y en el 39% de los metaanálisis, de los resultados objetivos. Los resultados eran más disímiles y con efectos del tratamiento más grandes entre los ensayos clínicos con un riesgo de sesgo alto o poco claro comparados con aquellos de riesgo de sesgo bajo, tanto en los resultados subjetivos como objetivos.

Es posible que por la facilidad de los programas de computación para realizar metaanálisis, estos puedan ser realizados por investigadores sin experiencia metodológica y con poco entrenamiento, por lo cual es relativamente fácil crear metaanálisis de calidad mediocre o pobre que terminan publicados.

Ha existido una plétora de estas investigaciones, “el número anual de publicaciones en *Pubmed* indexadas como ‘*meta-analysis*’ se incrementó de 1.289 en 2003 a 7.053 en 2013. Muchos de estos son de dudosa calidad y se dirigen a preguntas de importancia limitada”. (11)

El lector crítico debe enfocar estos estudios como se hace con el resto de los estudios de la literatura médica, como información imperfecta que necesita una valoración crítica de la aplicabilidad de los hallazgos a los pacientes individuales. No es una tarea fácil, pero se le debe dar un tratamiento similar a toda la otra evidencia, porque la información que suministran, por ahora, no estaría en la cúspide de la pirámide, sino en un mismo plano.

#### ¿LOS MÉTODOS PARA CLASIFICAR LAS EVIDENCIAS DE LAS GUÍAS SON ADECUADOS?

La fuerza de las “recomendaciones” de las guías es la información primaria que siempre buscan los clínicos. Los miembros del comité de redactores de las recomendaciones se apoyan en la clasificación del “nivel de evidencia”, que describe la certeza o precisión de la información en que se basan las recomendaciones.

Tanto la clasificación de “Clase I” es una recomendación fuerte para utilizarla como la de “Clase III” lo es para no utilizarla, pero la clasificada como “Clase II” es una recomendación dudosa. La “Clase II” está dividida en “Clase IIa”, que es una recomendación intermedia y moderada, y “Clase IIb”, que es una recomendación aún más débil y marginal. También proponen ahora dividir la recomendación “Clase III” en “Clase III: sin Beneficio”, donde el beneficio es igual que el riesgo, por lo cual sería una no recomendación moderada, y una “Clase III: Daño”, donde el riesgo es mayor que el beneficio, por lo cual es una recomendación fuerte de no hacerla.

Se pretende que el “nivel de evidencia” cuantifique la calidad y la precisión de la evidencia científica que apoya los efectos de una intervención basada en la consistencia, la calidad y la cantidad de los ensayos clínicos aleatorizados u otros tipos de evidencias relevantes. Incluso ante la ausencia de evidencia científica publicada, el consenso de la opinión de los expertos puede hacer una recomendación basado solamente en las experiencias clínicas de los expertos y clasificadas como “Nivel E”.

Recientemente se ha extendido la calidad de las categorías del nivel de evidencia. Se llama “Nivel A” a evidencias de calidad alta con más de un ensayo clínico aleatorizado o un metaanálisis de estos ensayos; “Nivel B-R” a evidencias de calidad moderada de más de un ensayo clínico aleatorizado o su metaanálisis; “Nivel B-NR” a evidencias de calidad moderada de más de un estudio no aleatorizado bien diseñado y bien ejecutado, estudios o registros observacionales; “Nivel C” cuando la evidencia deriva de estudios aleatorizados o no aleatorizados observacionales o registros con diseños o ejecuciones limitados, metaanálisis de dichos estudios; “Nivel E” ante consenso de la opinión de los expertos con evidencia insuficiente, vaga o conflictiva. (1)

En el análisis de las 19 GPC del ACC/AHA publicadas hasta 2013, de las 3.271 recomendaciones realizadas, las recomendaciones de “Clase I” fueron aproximadamente el 50%, pero en el “nivel de evidencia” menos del 10% fueron de “Nivel A” y el 50% fueron de “Nivel C”, con información muy limitada por su calidad.

Lo que es aún peor, solo aproximadamente el 5% eran recomendaciones de “Clase I A”. Otro hallazgo sorprendente, el 25% eran recomendaciones de “Clase I C”, que, como ya mencionamos, tiene información de muy limitada calidad. El resto tienen recomendaciones “IIa”, “IIb” y “III” con niveles de evidencia moderadas, ambiguas o débiles. (1)

Se invoca que los médicos prácticos deben adherirse y uniformar sus conductas y tratamientos a lo que dicen las guías, que parecieran ser sinónimo de práctica guiada por la evidencia, y de esta forma disminuir las variaciones en la práctica y que esto es deseable para el paciente y para el costo de la medicina. Sin embargo, otros autores explican que “esta posición está basada en un concepto falso de la confiabilidad de las guías y que hacer lo posible para uniformar la práctica como un fin en sí mismo conduce a conductas erróneas”.

“En estos casos, [en que] la confianza en la estimación de los efectos será, a menudo, baja o muy baja. Además, si los valores y preferencias difieren ampliamente en el espectro de los pacientes (lo cual es a menudo la situación; si no, no lo es uniformemente), la decisión correcta para un paciente puede ser la decisión equivocada para otro.” (16)

Las guías deberían ser muy claras para distinguir entre aquellas situaciones médicas en las cuales la confianza en la estimación del efecto es alta y el balance entre consecuencias deseables y no deseables es claro y las situaciones médicas donde no existen estas condiciones. En la primera situación, las guías deberían incluir recomendaciones fuertes y definitivas que garanticen la uniformidad deseada en la práctica clínica. En la última deberían hacer recomendaciones débiles y condicionales o contingentes que pueden ser diferentes para cada paciente y en esta situación el escenario de la uniformidad de la práctica no sería lo apropiado.

Todos estaríamos de acuerdo en que, por ejemplo, la administración de aspirina y estatina luego de un

infarto agudo de miocardio o de betabloqueadores e inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina en pacientes con insuficiencia cardíaca sistólica son medidas que merecen una recomendación muy fuerte, que garanticen una práctica uniforme, y que además debería ser auditada como criterio de calidad médica. Por el contrario, la utilización de anticoagulantes para pacientes con fibrilación auricular de riesgo muy bajo o la anticoagulación por tiempo indefinido para pacientes con tromboembolia venosa sin causa que lo provoque merecen una recomendación leve y en estas instancias con baja efectividad posible o balance próximo entre riesgos y beneficios, la variación en la práctica según las circunstancias clínicas y comorbilidades de cada paciente es una característica de la buena medicina.

¿Cuán a menudo esta última situación hace inapropiada una uniformidad clínica? La respuesta es “en la mayoría de las situaciones”: “de más de 9.400 recomendaciones clasificadas en *UpToDate*, un recurso *online* popular, aproximadamente dos tercios son recomendaciones débiles”.

“Más bien que justificar un impulso para la uniformidad de la atención médica, estos principios resaltan lo conveniente de [en la mayoría de las situaciones clínicas] adecuar la atención médica a las circunstancias particulares de los pacientes y a sus valores y preferencias individuales.” (16)

### ¿PODEMOS CONFIAR QUE LAS GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA ESTÁN SIGUIENDO LAS GUÍAS?

En las últimas dos décadas, el número de las guías de práctica clínica han proliferado en forma exponencial; alrededor de 6.400 guías están archivadas en la *Guidelines International Network*. (17)

Si bien las guías de la práctica clínica podrían ser de utilidad, muchos se están preguntando acerca de su validez y su confiabilidad, cuando están realizadas por una multiplicidad de organizaciones diferentes, donde existe la tendencia a promover mayor atención médica más que atención médica más efectiva.

En respuesta a estas preocupaciones, en marzo de 2011, el Institute of Medicine (IOM) de los Estados Unidos publicó un nuevo conjunto de estándares para las guías de práctica clínica, intentando resaltar la transparencia y objetividad de las guías y estandarizar el formato con las cuales son desarrolladas. (18)

Kung y colaboradores (19) analizaron 130 guías seleccionadas aleatoriamente del *National Guideline Clearinghouse* (NGC) (con alrededor de 2.700 guías) para conocer si adherían a 18 de 25 estándares de recomendación del IOM.

La mediana del número total de los estándares del IOM satisfechos (que podrían ser hasta 18) fue de 8 con IIC 6,5 a 9,5, que en porcentajes significan Md 44,4% (IIC 36,1% a 52,8%).

Menos de la mitad de las guías encuestadas reunían el 50% de los estándares del IOM. La información sobre los “conflictos de intereses” (CDI) de los autores figu-

raban en menos de la mitad de las guías analizadas. De las guías que incluían esa información, los CDI estaban presentes en más de dos tercios de los directores del comité de redacción (71,4%) y en casi todos (90,5%) los codirectores, aun cuando el IOM recomienda que los que tengan CDI formen la minoría del panel y que el director y el codirector no deben tenerlos.

Quizás sea aún más importante que los miembros del panel con CDI significativos no participen en las discusiones o voten las recomendaciones en las cuales tienen CDI, pero pueden dar su opinión por escrito, y de esa manera se puede mantener en el comité el equilibrio con la destreza en la experiencia clínica o en la investigación clínica.

Raramente se describen los criterios utilizados para seleccionar los miembros del comité y el proceso de selección; tampoco o muy rara vez se incluyen expertos en análisis de la información. En la era de la atención centrada en el paciente, los mismos pacientes o representantes de los pacientes deberían ser incluidos en los paneles de desarrollo de las guías, porque ofrecen perspectivas que el clínico o el científico no poseen.

Otras situaciones pocas veces consideradas son la literatura en idiomas diferentes del inglés, los datos no publicados y/o los resúmenes; tampoco se mencionan las diferencias que existen entre los miembros del comité en las recomendaciones y los beneficios fueron enumerados más a menudo que los daños potenciales. No se observó mejora en la realización de las guías en la última década con respecto a la década previa.

Si bien siempre se dice que las guías se abren a la discusión pública antes de su publicación, pocas guías especifican “cómo” serán revisadas, y también queda poco claro cómo estos comentarios (si existen) serán incorporados al proceso de revisión de la guía.

Posiblemente, hasta que los editores de las revistas médicas demanden que las guías de la práctica sigan los criterios de calidad ya bien especificados, se continuarán produciendo guías sesgadas, poco aplicables, con consensos no confiables.

Tener múltiples guías para los mismos temas, realizando recomendaciones conflictivas, con paneles cuyos miembros tienen CDI, no sería necesario si los que desarrollan las guías son comisionados centralmente en los temas en los que las guías son necesarias, con paneles multidisciplinarios compuestos por todas las personas relevantes interesadas, que deberían ser guías y sustentarse responsablemente en los estándares internacionales para desarrollo de las guías. (20)

Shaneyfelt dice: “¿Cómo será la próxima década de desarrollo de las guías? No soy optimista en que mejorará mucho. Ninguno parece interesado en restringir la industria fuera de control de las guías.” (21)

Es necesario que las guías se certifiquen por un comité científico nacional independiente, con personalidades relevantes y de esa manera permitir que la publicación de las guías se adhieran a estándares de calidad y, luego de certificadas, publicadas en un repositorio nacional.

Shaneyfelt termina: “Espero que los esfuerzos de la ‘*Guidelines International Network*’ tengan éxito, pero hasta que esto suceda, en las guías no podemos confiar.” (21)

O como Jeane Lenzer termina: “Aun estas y otras guías continúan siendo seguidas a pesar de las preocupaciones sobre sus sesgos, porque como un conferencista dijo en una reunión de cuidado geriátrico en *Virgin Islands* al comienzo de este año, ‘Nos agrada adherirnos a los estándares de atención médica, porque cuando los problemas se hacen públicos todos necesitamos poder decir que estábamos haciendo lo que cualquier otro está haciendo, aun si lo que cualquier otro está haciendo no es muy bueno.’” (22)

## CONCLUSIONES

¿Son las guías de práctica clínica un nuevo dogma escolástico? En la Edad Media, cuando se le preguntaba a un estudioso por el fundamento de alguna medida, la respuesta invariable del escolástico era “Aristóteles lo dice”. Actualmente, cuando se le pregunta a un médico joven por el fundamento de la evidencia para tomar alguna decisión clínica, la respuesta invariable es “La Guía lo dice”. ¿Hemos reemplazado a Aristóteles por la Guía? Para confiar tan ciegamente en ellas, deberíamos analizar cómo están hechas.

Ahora conocemos que aun las guías que mejor siguen los estándares internacionales o del IOM de los Estados Unidos tienen el sesgo de que la mitad de los ensayos clínicos realizados actuales no se encuentran publicados, que cuando se encuentran publicados muchos de ellos son difíciles de acceder porque no están en el idioma inglés, y que además los médicos tienen acceso abierto (*open access*), sin necesidad de pago, a solamente el 22% de las publicaciones.

Además, en el único artículo que se evalúa un nuevo análisis de la base de datos de artículos ya publicados, un tercio de los reanálisis producen interpretaciones y conclusiones diferentes de las publicadas originales.

Por ello, gran parte de la información es inaccesible, ya sea intencionalmente o no, y otra parte de la información comunicada se puede interpretar de manera distinta en un nuevo análisis de la publicación original, o sea que se agrega un nuevo sesgo en la presentación escrita.

Con respecto a la metodología, colocamos en la cúspide de la pirámide de la evidencia a los metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados de grandes dimensiones, sin tener en cuenta que pueden presentar heterogeneidad, de la que es muy difícil identificar la o las causas. A veces, la metodología, si se utilizan los datos agregados de las publicaciones o se realiza el análisis a nivel individual en una sola base de datos, puede mostrar resultados contradictorios, como recomendar la aspirina para la prevención primaria cardiovascular cuando se hizo un metaanálisis de datos agregados, y con los mismos datos pero con su análisis a nivel individual, la recomendación cambia drásticamente a que no se

debe indicar la aspirina para la prevención primaria.

Con dependencia de qué ensayos se incluyen en el metaanálisis, los resultados pueden ser contradictorios. También según qué ensayos clínicos se consideran, los de grandes dimensiones, los de mejor calidad metodológica, etc. Por lo tanto, la evidencia del metaanálisis es necesario analizarla como se hace con los estudios clínicos aleatorizados, ya que se encuentra a su mismo nivel de evidencia.

Pero también debemos considerar si los que hacen las guías clínicas siguen las guías de calidad de su confección según estándares ya prescriptos.

La inmensa industria de las guías, aproximadamente 6.400 guías registradas en la *Guidelines International Network*, no sigue esos criterios de calidad. Más de la mitad (56%) no cumplen con los requisitos del IOM, más del 50% no informan los conflictos de intereses de los que realizan las guías, y cuando los informan presentan conflictos de intereses la inmensa mayoría de los directores y codirectores del comité de redacción y también gran cantidad de sus miembros; tampoco se explican los criterios utilizados para elegir a los miembros, están ausentes los expertos en metodología de la investigación y los representantes de los propios pacientes.

Finalmente, las recomendaciones de Clase I con nivel de evidencia A, que si se acatan sería criterio de calidad en la prestación médica, son el 5% al 10% de todas las recomendaciones. La gran mayoría son recomendaciones de Clase IIa o IIb con criterios de evidencia poco concluyentes. Esto lleva a decir a Shaneyfelt “en las guías no podemos confiar”.

Algunos pueden pensar que los médicos que prestan un cuidado uniforme basado en las guías están haciendo una práctica médica basada en evidencias fuertes. Tal uniformidad con las guías es correcta en aquellas situaciones con recomendaciones fuertes definitivas (habitualmente clasificadas I A). Pero ocurre en muchas, mejor sería decir en la mayoría de las situaciones, que los clínicos deben tomar decisiones de importancia sin que estas condiciones se cumplan. Las guías deberían distinguir claramente entre aquellas situaciones en las que la confianza en la estimación del efecto es alta y el balance entre consecuencias deseadas e indeseables es clara y cuando estas condiciones no existen.

En esta última situación es donde la recomendación es débil, condicional o contingente. El curso de acción recomendado podría ser bueno para algunos pacientes y malo para otros. En esta situación, la uniformidad de la práctica no es lo apropiado. Las guías deberían recomendar la consideración de los antecedentes y las circunstancias de cada paciente y también sus valores y preferencias antes de adoptar una conducta adecuada, que puede ser diferente para cada uno de ellos.

Más que forzar la uniformidad, sería altamente deseable que las guías establezcan, en la mayoría de las situaciones clínicas, los procedimientos que debería realizar el médico para adecuar el cuidado a las circunstancias particulares de sus pacientes.

Afirmamos con Harlan M. Krumholz que “lo que emerge de estos documentos y otros es un entendimiento de que las guías deberían informar pero no oponer, guiar pero no forzar y apoyar pero no coartar. Las guías pueden proporcionar opciones y recomendaciones para aquellos que buscan mejorar la calidad y la cantidad de sus vidas”. (23) Y concluye: “Ellas [las guías] pueden resaltar los puntos de incertidumbre. Pero no deberían reducir a los médicos a autómatas y a los pacientes a recipientes pasivos de las sentencias de la guía.”

**Dr. Hernán C. Doval**<sup>MTSAC</sup>

Director de la Revista Argentina de Cardiología

## BIBLIOGRAFÍA

- Jacobs AK, Anderson JL, Halperin JL. The evolution and future of ACC/AHA clinical practice guidelines: a 30-year journey: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:1373-84. <http://doi.org/f2vbrv>
- Galsworthy MJ, Hristovski D, Lusa L, Ernst K, Irwin R, Charlesworth K, et al. Academic output of 9 years of EU investment into health research. *Lancet* 2012;380:971-2. <http://doi.org/f2fssq>
- Jefferson T, Jones MA, Doshi P, Del Mar CB, Heneghan CJ, Hama R, et al. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Jan 18;1:CD008965.
- Krumholz HM. Neuraminidase inhibitors for influenza. The whole truth and nothing but the truth. *BMJ* 2014;348:8-9.
- Eyding D, Lelgemann M, Grouven U, Härter M, Kromp M, Kaiser T, et al. Rboxetine for acute treatment of major depression: systematic review and meta-analysis of published and unpublished placebo and selective serotonin reuptake inhibitor controlled trials. *BMJ* 2010;341:c4737.
- Chan AW, Song F, Vickers A, Jefferson T, Dickersin K, Götzsche PC, et al. Increasing value and reducing waste: addressing inaccessible research. *Lancet* 2014;383:257-66. <http://doi.org/f2pmbc>
- Ebrahim S, Sohani ZN, Montoya L, Agarwal A, Thorlund K, Mills EJ, et al. Reanalyses of randomized clinical trial data. *JAMA* 2014;312:1024-32. <http://doi.org/wrx>
- Rising K, Bacchetti P, Bero L. Reporting bias in drug trials submitted to the Food and Drug Administration: review of publications and presentation. *PloS Med* 2008;5:e217. <http://doi.org/ddn97z>
- Hartung DM, Zarin DA, Guise JM, McDonagh M, Paynter R, Helfand M. Reporting discrepancies between the ClinicalTrials.gov results database and peer-reviewed publications. *Ann Intern Med* 2014;160:477-83. <http://doi.org/wrz>
- Krumholz HM, Peterson ED. Open access to clinical trials data. *JAMA* 2014;312:1002-3. <http://doi.org/wr7>
- Berlin JA, Golub RM. Meta-analysis as evidence. Building a better pyramid. *JAMA* 2014;312:603-5. <http://doi.org/wr3>
- Antithrombotic Trialist' (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomized trials. *Lancet* 2009;373:1849-60. <http://doi.org/crhqcn>
- Pursnani S, Korley F, Gopaul R, Kanade P, Chandra N, Shaw RE, et al. Percutaneous coronary intervention versus optimal medical therapy in stable coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Circ Cardiovasc Interv* 2012;5:476-90.
- Stergiopoulos K, Brown DL. Initial coronary stent implantation with medical therapy vs medical therapy alone for stable coronary artery disease: meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2012;172:312-9. <http://doi.org/wr4>

15. Dechartres A, Altman DG, Trinquart L, Boutron I, Ravaud P. Association between analytic strategy and estimates of treatment outcomes in meta-analyses. *JAMA* 2014;312:623-30. <http://doi.org/wr5>
16. Djulbegovic B, Guyatt GH. Evidence-based practice is not synonymous with delivery of uniform health care. *JAMA* 2014;312:1293-4. <http://doi.org/wr6>
17. [www.g-i-n.net/library/international-guidelines-library/](http://www.g-i-n.net/library/international-guidelines-library/)
18. Graham R, Mancher M, Wolman DM, Greenfield S, Steinberg E. Committee on Standards for Developing Trustworthy Clinical Practice Guidelines; Board on Health Care Services Clinical Practice Guidelines We can Trust. Washington DC: National Academies Press; 2011.
19. Kung J, Miller RR, Mackowiak PA. Failure of clinical practice guidelines to meet Institute of Medicine standards. *Arch Intern Med* 2012;172:1628-33. <http://doi.org/wr7>
20. Qaseem A, Forland F, Macbeth F, Ollenschläger G, Phillips F, van der Wees P. Board of Trustees of the Guidelines International Network. Guidelines International Network: toward international standards for clinical practice guidelines. *Ann Intern Med* 2012;156:525-31. <http://doi.org/wr8>
21. Shaneyfelt T. In guidelines we cannot trust. *Arch Intern Med* 2012;172:1633-4. <http://doi.org/wr9>
22. Lenzer J. Why we can't trust clinical guidelines. *BMJ* 2013;346:f3830. <http://doi.org/wsb>
23. Krumholz HM. The new cholesterol and blood pressure guidelines: perspective on the path forward. *JAMA* 2014;311:1403-5. <http://doi.org/wsc>