

Diabetes basada en la evidencia

Patxi Ezkurra Loiola

Médico de familia. Centro de Salud de Zumaia, Guipúzcoa

NECESIDADES DE INFORMACIÓN DEL MÉDICO PARA LA ATENCIÓN AL PACIENTE CON DIABETES

Sackett¹ define la medicina basada en la evidencia (MBE) como el uso explícito, juicioso y concienzudo de las investigaciones clínicas relevantes, en la toma de decisiones sobre los cuidados individuales de los pacientes. La fuerza de la MBE es que traslada la práctica clínica desde la experiencia anecdótica y la opinión de expertos a una sólida base científica fundamentada. Se integra la medicina clínica con la investigación básica y clínica mejorando, por tanto, la eficacia y seguridad del diagnóstico, prevención y distintos tratamientos terapéuticos.

La MBE reconoce dos principios². El primero, que existe una jerarquía de las evidencias que nos confiere una confianza para hacer mejores decisiones clínicas y nos previene de los sesgos y errores arbitrarios. El segundo, que el conocimiento científico solo no es suficiente para tomar decisiones clínicas. De hecho, la MBE estipula que cualquier intervención clínica requiere de la integración del conocimiento clínico y de los resultados de la investigación, teniendo en cuenta las circunstancias de los pacientes, sus valores y preferencias.

Decidir si una determinada intervención clínica resulta adecuada para un paciente concreto equivale a determinar si existe un grado razonable de certeza de que el balance entre los beneficios, por un lado, y los riesgos, los inconvenientes y los costes, por el otro, de dicha intervención son lo suficientemente favorables para que merezca la pena aplicarla. Dicha decisión es, o al menos debería ser, el resultado final de una serie de juicios secuenciales que, por su complejidad, requiere que los médicos (y los pacientes) la realicen con ayuda³.

Esto requiere mucho esfuerzo y no todos los profesionales están preparados. Requiere la adquisición de nuevas habilidades: la búsqueda eficiente y la lectura crítica de literatura científica. Por otro lado, las necesidades de conocimiento que se generan en la práctica clínica en Atención Primaria (AP)

son muy frecuentes. En nuestro medio, por cada diez pacientes se generan dos preguntas que precisan ser respondidas⁴.

A pesar de la amplia difusión de la MBE en los últimos años, el debate sobre su utilidad genera reacciones controvertidas entre los clínicos. Según un estudio en AP⁵, los profesionales creen que la MBE es útil para reducir la variabilidad de la práctica clínica y que disminuye la incertidumbre. Conceden una gran importancia a la experiencia clínica y se muestran recelosos ante el papel que la industria farmacéutica y la Administración pueden tener en su difusión. La utilización en consulta es muy escasa y las consultas a sus compañeros siguen siendo la principal fuente de información. En cuanto a las barreras identificadas, éstas son el escaso tiempo, la falta de conocimiento y el idioma.

En otros estudios sobre las barreras a la implementación de la MBE en el área de la diabetes mellitus (DM), éstas varían según las áreas investigadas. En el estudio holandés⁶ los factores que impiden la implementación son la fuerte carga de trabajo de los médicos, la rigidez de las guías de práctica clínica (GPC), la sensación de imposición y que les lleva mucho tiempo. En el estudio belga⁷ los problemas tienen que ver con la relación entre los distintos profesionales en el manejo de las personas con DM tipo 2, además de la falta de tiempo. Una revisión sistemática⁸ sobre si la adherencia a las distintas intervenciones de MBE mejora los resultados en pacientes con DM no muestra resultados positivos y refiere la necesidad de nuevos estudios para ver qué determinantes y barreras desempeñan un papel importante en la adherencia y su implementación.

El número de publicaciones es creciente; en la actualidad el número de artículos originales relacionados con la DM en Ovid Medline es de 15.000 artículos, de los cuales 7.479 se han publicado desde el año 2005, lo cual imposibilita la factibilidad de leer todo. Esta necesidad de información de los profesionales de la salud para atender a la persona con DM tiene la dificultad añadida a la magnitud de artículos publicados, su calidad y los intereses que motivan su publicación. En el estu-

dio de Montori et al.⁹, el 53% de una muestra de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) relacionados con la diabetes era de baja calidad en su diseño. Un estudio sobre la influencia de la industria farmacéutica en la seguridad de los pacientes y la salud pública¹⁰ muestra que en muchos casos el *marketing* va dirigido a estudios basados en variables de resultado no relevantes, disminución de umbrales para diagnósticos y exageraciones sobre aspectos de seguridad y eficacia de los medicamentos.

VARIABILIDAD CLÍNICA EN LA ATENCIÓN A LAS PERSONAS CON DIABETES MELLITUS

La variabilidad en la práctica clínica es una realidad a la que no escapa la atención de la DM tipo 2. En un estudio realizado en AP de cinco países europeos¹¹ (España, Holanda, Croacia, Bélgica e Inglaterra), se observaron grandes diferencias tanto en el tipo de tratamiento utilizado como en las derivaciones a diferentes especialidades (endocrinología, oftalmología, etc.) o en la periodicidad de las consultas. Por ejemplo, en la muestra de diabéticos españoles había un 25% de pacientes tratados sólo con dieta frente al 14% de los holandeses.

El número de visitas fue muy superior en España y Croacia y las tasas de derivación a atención especializada también fueron variables; así, eran muy superiores en Croacia.

Esta variabilidad también se manifiesta en la utilización de antidiabéticos. En una evaluación sobre consumo de antidiabéticos

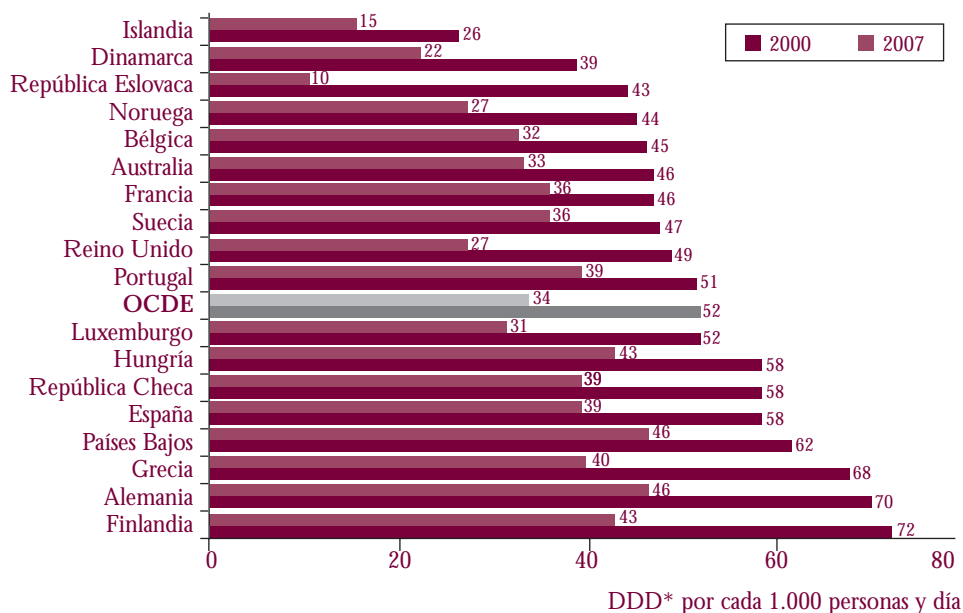
en países de la Unión Europea (fuente de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos [OCDE] 2009)¹² en DDD (dosis diaria definida por 1.000 habitantes), se ven las diferencias entre países como Islandia y Dinamarca, con consumos de 26 y 39, frente a Alemania y Finlandia, que consumen 70 y 72 DDD por 1.000 habitantes y día (figura 1). La utilización de insulina en Inglaterra doblaba a la del resto de países, mientras que el uso de sulfonilureas era el doble en España. En cambio, la utilización de metformina era mucho más uniforme¹³.

Existe una variabilidad en la práctica clínica explicable por las características de los pacientes o por la organización del sistema sanitario. Sin embargo, existe otra variabilidad «inexplicable» debida a las diferentes decisiones adoptadas por los profesionales en las mismas circunstancias ante los mismos pacientes. Esto podría explicar el perfil de utilización de los antidiabéticos en el estudio anterior¹³.

Las razones por las que existe esta variabilidad en la atención de la DM tipo 2 es una cuestión sobre la que influyen múltiples factores. Uno de ellos puede ser la utilización de diferentes pautas de actuación clínica. Por ejemplo, en el estudio europeo señalado anteriormente¹¹ se observó que las GPC utilizadas en España recomendaban el examen anual de fondo de ojo, mientras que en otros documentos utilizados en otros países europeos la recomendación era cada dos años.

En un estudio realizado sobre nueve GPC más relevantes en el área de la DM, la hipertensión y el manejo de lípidos en

Figura 1: Consumo de fármacos antidiabéticos (DDD/1.000/día), países de la OCDE, 2000-2007



Fuente: OECD Health Data 2009, OECD.

OCDE: Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos; DDD: dosis diaria definida.

Estados Unidos, Canadá y Europa¹⁴, en las que se evaluó la calidad de la evidencia de sus recomendaciones en el área terapéutica, de las 338 recomendaciones sólo el 68% cita un ECA y entre ellas sólo un 45% de estas recomendaciones basadas en ECA tiene una calidad alta. Las puntuaciones obtenidas por las tres guías relativas a la DM, la International Diabetes Federation, la American Diabetes Association y la Canadian Diabetes Association según el sistema Appraisal of Guidelines Research and Evaluation (AGREE) de valoración de GPC, en este estudio fueron del 19%, el 43% y el 52%, respectivamente, cuando son aceptables las que tienen puntuaciones en todos sus apartados superiores al 60%.

LA PROPUESTA DE LA MEDICINA BASADA EN LA EVIDENCIA

Cuando surgió la MBE, proponía que los profesionales deberían ser capaces de buscar y evaluar los resultados de la investigación de mayor calidad y más adecuados para cada pregunta clínica.

Actualmente se ha producido un cambio y se ha pasado de un profesional que debía ser experto en habilidades de búsqueda y evaluación de la evidencia (*evidence based practitioners*) hacia la propuesta más práctica de un usuario capaz de buscar y utilizar las fuentes de información «secundarias» que ya han sintetizado la información disponible¹⁵.

El inicio supone identificar una necesidad de conocimiento, de «pregunta clínica», que surge de una situación concreta, para luego continuar con la búsqueda en fuentes de información precriticadas y terminar con una lectura crítica fundamentada en las variables de resultado.

Formulación de las preguntas clínicas

La formulación de las preguntas clínicas constituye la base de la MBE. Las preguntas clínicas pueden clasificarse, según su carácter, en generales o específicas. En el capítulo de generales podríamos incluir las del tipo: ¿hay que realizar un electrocardiograma a las personas sanas con DM tipo 2? ¿El tratamiento con estatinas es beneficioso para las personas sin antecedentes de enfermedad cardiovascular en la DM tipo 2? Muchas veces podremos responder este tipo de preguntas con fuentes de información precriticada o secundarias, como son las GPC, o con servicios de respuesta a preguntas clínicas.

Las preguntas específicas se dan cuando delimitamos mucho la situación o variables del paciente o la intervención: ¿en un paciente encamado de 84 años, con fiebre y filtrado glomerular de

45 ml/min, con hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) del 8%, debemos suspender el tratamiento con metformina? ¿Debemos realizar la determinación de la HbA_{1c} a todos los pacientes con glucemias entre 110 y 126 mg/dl para el diagnóstico de diabetes?

Las preguntas pueden clasificarse según su naturaleza en tratamiento, etiología, diagnóstico, pronóstico, etc. Las preguntas específicas debemos pasarlas a una estructura llamada PICO (tabla 1), que cuenta con los componentes de:

- **Pacientes:** grupo de edad y sexo, estadio de la enfermedad, comorbilidad, ámbito de atención, etc.
- **Intervención:** tratamiento farmacológico, factor pronóstico, agente etiológico, prueba diagnóstica, etc.
- **Comparación:** se refiere a la alternativa a la intervención de estudio, como tratamiento habitual o placebo, ausencia de un factor de riesgo, ausencia de agente etiológico, patrón de oro o de referencia de una prueba diagnóstica.
- **Resultados (Outcomes):** variables de resultado clínicamente importantes en el caso de estudios sobre eficacia, pronóstico o etiología y estimadores de rendimiento o validez diagnóstica (sensibilidad y especificidad y valores predictivos) en el caso de pruebas diagnósticas.

Los componentes de la pregunta, sobre todo la descripción del paciente y la elección de las variables de resultado (favorables y desfavorables), y la naturaleza de la pregunta determinan los criterios de inclusión y el tipo de estudio que es necesario buscar en la siguiente etapa de búsqueda de la evidencia (tabla 2).

En el estudio de Montori et al.⁹ sobre la calidad de los ECA mayormente publicados en las revistas de mayor impacto se constató un bajo porcentaje (18%) de estudios realizados sobre las variables importantes en los estudios sobre DM.

Tabla 1: Modelo de pregunta PICO

20	Pregunta general: ¿El tratamiento con estatinas disminuye las complicaciones CV en la diabetes?		
20	Paciente Paciente con diabetes tipo 2, con o sin dislipemia sin antecedentes de enfermedades CV	Intervención Hipolipemiantes frente a placebo	Resultado Morbimortalidad CV Efectos adversos
	Tipo de estudio Notas sobre criterios de inclusión y exclusión	Previsto análisis de subgrupos en función del riesgo CV basal	

CV: cardiovascular.

Tabla 2: Tipos de estudio

Tratamiento	Ensayo clínico
Diagnóstico	Pruebas diagnósticas
Pronóstico	Cohortes
Etiología	Casos y controles Cohortes
Puesta al día Revisión general	Guías de práctica clínica
Creencias/expectativas	Investigación cualitativa
Revisión terapia	Revisión sistemática Metaanálisis

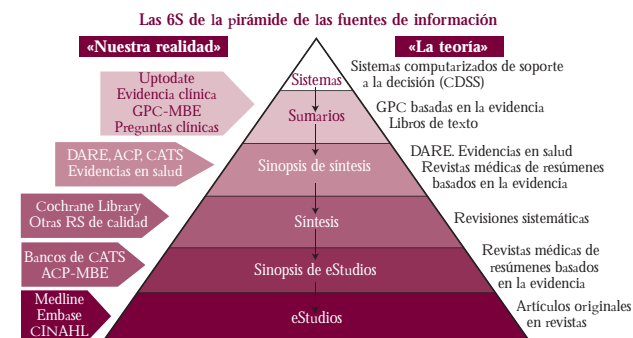
Fuentes de información en internet

Son decenas de miles las referencias que se indexan cada año en bases de datos como Medline y Embase. Todo esto influye en que tengamos dificultades en encontrar información válida y relevante para la toma de decisiones con nuestros pacientes.

El desarrollo de la MBE ha propiciado la aparición de bases de datos con información elaborada: «fuentes secundarias». Éstas contienen más información que una simple ficha resumen, ya que filtran las publicaciones originales, seleccionan artículos por su relevancia y calidad, y añaden comentarios adicionales. Nos resultan de especial utilidad, ya que simplifican la evaluación de las referencias que encontramos.

B. Haynes propone un esquema para clasificar la utilidad de las diferentes fuentes que debemos usar para encontrar las mejores evidencias a la hora de tomar decisiones en la práctica clínica.

Figura 2: La pirámide de las fuentes de información



Modificado de: Evid Based Nurs 2009;12:99-101.

GPC: guía de práctica clínica; MBE: medicina basada en la evidencia; DARE: Database of Abstracts of Reviews of Effects; ACP: American College of Physicians; CATS: Critically Appraised Topics; RS: revisión sistemática; CINAHL: Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature.

Ilustra su artículo con una figura en forma de pirámide (las cinco «S»), donde se colocan por orden de jerarquía las diferentes formas de presentar la información biomédica. Una modificación de esta figura adaptada a nuestro contexto se presenta en la figura 2.

De cara a hacer una búsqueda más eficiente en tiempo y recursos, siempre debemos empezar por las fuentes de información precriticada, pues muchas veces resolvemos la pregunta con una consulta a Up to Date, Trip Database y Preguntas Clínicas. Si son de carácter general, en bastantes ocasiones pueden responderse con GPC basadas en la MBE.

Según el tipo de estudio que responde más adecuadamente a la pregunta, se expone el dominio en el que son más adecuadas las siguientes fuentes de información (tabla 3).

Up to Date

Disponible en: <http://www.uptodate.com/index>.

Inglés. No libre acceso, aunque lo tienen numerosas corporaciones asistenciales o comunidades autónomas.

Es un recurso electrónico (internet, CD o PDA) sobre medicina clínica. Está orientado a la respuesta y puesta al día sobre temas clínicos, basado en el mejor conocimiento científico.

Se actualiza cuatrimestralmente y utiliza un sistema explícito para graduar sus recomendaciones.

Permite la búsqueda mediante palabras en texto libre y también mediante un índice de materias.

Es muy sencillo de usar y proporciona respuestas de forma rápida.

Trip Database/Excelencia Clínica

Inglés/español. Libre acceso.

Tabla 3: Tipos de estudio y fuentes de información

	Trip Database	Cochrane	Clinical Evidence	Up To Date	Preguntas Clínicas
Tratamiento	++	++++	+++	+++	++
Etiología	++	+	-	+++	+++
Pronóstico	++	+	+/-	+++	++
Diagnóstico	++	+	+/-	++	+++
Guías	+++	+/-	-	-	++

Disponibles en: <http://www.tripdatabase.com/index.html> y <http://www.excelenciaclinica.net/>.

La base de datos Trip es un metabuscador sobre recursos basados en la evidencia. Permite una búsqueda combinada de términos. Devuelve los resultados de las búsquedas clasificados en las siguientes categorías de la pirámide Haynes (figura 1): resúmenes basados en la evidencia (*synopsis*), revisiones sistemáticas, GPC, respuestas a preguntas clínicas, *core primary research* (búsqueda limitada a *Lancet*, *British Medical Journal*, *New England Journal of Medicine*, *Journal of American Medical Association*, *Annals Internal Medicine* y *BMJ Updates* desde el año 2006) y búsquedas generales sobre bases primarias.

Es la base de datos de elección para localizar revisiones sistemáticas y GPC anglosajonas.

Desde el año 2008 existe una versión en castellano de la Trip Database denominada Excelencia Clínica. Se trata de una iniciativa institucional del Ministerio de Sanidad que busca recursos en castellano como Guía Salud, Guías de Fisterra, Cochrane Library Plus y otros recursos basados en la evidencia. Este metabuscador está ampliando los recursos en los que realiza sus búsquedas.

Este recurso nos permite en poco tiempo hacernos una idea de las preguntas generales y resulta siempre de apoyo para numerosos temas que se plantean en la consulta.

Clinical Evidence

Inglés. No acceso libre.

Disponible en: <http://clinicalevidence.bmj.com/ceweb/index.jsp>.

Filtra y resume la evidencia sobre efectividad en intervenciones clínicas comunes. Se presenta agrupada por temas. Se centra en las intervenciones demostradas mediante ECA y las revisiones sistemáticas. Aporta sus recomendaciones en el sistema GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation).

Cochrane Library

Tiene versión en castellano (Cochrane Library Plus). Sólo está disponible en internet: <http://www.update-software.com/Clibplus/ClibPlus.asp>.

La revisión sistemática es un nuevo tipo de publicación secundaria que nos ayuda a tomar decisiones en nuestra prác-

tica. La Biblioteca Cochrane reúne una base de datos exclusiva de revisiones sistemáticas sobre la eficacia de las intervenciones sanitarias.

La Cochrane Library consta de las siguientes bases de datos:

- Base de datos sobre revisiones sistemáticas (CDSR): revisiones sistemáticas elaboradas por la propia colaboración.
- Base de datos de resúmenes de revisiones de efectividad (DARE): resúmenes ya elaborados de diversas publicaciones y organismos. <http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/>.
- Registro de ensayos clínicos controlados (CCTR): base de datos de ensayos clínicos resultado de búsqueda «manual» y electrónica de la propia colaboración. Algunos de ellos no se encuentran en Medline.
- The Health Technology Assessment Database (HTA database) cuenta con acceso a más de 7.500 referencias de informes de evaluación y proyectos en curso de las agencias de evaluación de tecnologías médicas. Como valor añadido, se incluye un enlace al sitio web de las agencias productoras de los informes, con la posibilidad de descargar dichos documentos de manera gratuita en la mayor parte de los casos. Es accesible también a través de: <http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/>.

Preguntas Clínicas

Son grupos que se dedican a través de páginas web a resolver preguntas planteadas por distintos profesionales siguiendo una metodología sistemática y rigurosa de búsqueda de evidencias; están indexadas por patologías. Las más importantes en España son las siguientes:

- Fisterra: <http://www.fisterra.com/cursos/listaArticulos.asp>.
- Guía Salud: http://www.guiasalud.es/opbe/busqueda/preguntas_clinicas/index.html.
- C@P semFYC: <http://www.cap-semfyc.com/>. Necesita suscripción previa en la web.
- Preevid: <http://www.murciasalud.es/preevid.php?opc=banco&idsec=907>.

Guías de práctica clínica

Entendemos por GPC el conjunto de recomendaciones desarrolladas de forma sistemática para ayudar a los profesionales y pacientes en la toma de decisiones para una atención sanitaria apropiada en unas circunstancias clínicas concretas.

Sintetizan y combinan las evidencias tratando todos los aspectos que podrían influir en una recomendación, haciendo un balance entre beneficios y riesgos.

El portal institucional de Guía Salud (<http://www.guiasalud.es/web/guest/catalogo>) contiene las GPC producidas en España que cumplen unos mínimos requisitos de calidad en su elaboración. Existen otros organismos recopiladores internacionales, entre ellos, la Guidelines Internacional Network (GIN): <http://www.g-i-n.net/>; y la NGC (National Guideline Clearinghouse, Centro Nacional de Guías de Estados Unidos), aunque con cobertura internacional: <http://www.guideline.gov/>.

La única GPC de diabetes nacional que cumple criterios AGREE de validación de GPC y está incluida en la GIN y en Guía Salud es la GPC de Diabetes Mellitus tipo 2 del Ministerio¹⁶.

Otras entidades que realizan GPC y portales que dan acceso a ellas en el área de la DM se exponen en la tabla 4.

Evaluación de la evidencia. Variables de resultado

Antes de leer un artículo con detenimiento, nos tendremos que preguntar si el tiempo que vamos a dedicarle va a merecer la pena y si podremos aplicarlo a nuestros pacientes.

Este ejercicio implica plantearse hasta qué punto los Pacientes que se van a estudiar y las Intervenciones que se van a Comparar se parecen a nuestros pacientes y a las terapias de que disponemos, y si el *Outcome* o resultado que mide el estudio es importante para nuestros pacientes (acrónimo: PICO).

¿Son los pacientes del estudio similares a los de mi práctica clínica? Se constata en revisiones de ECA en personas con DM tipo 2 sobre efectividad de tratamiento farmacológico que no se incluyen pacientes mayores de 75 años¹⁷, y muchos no se realizan en las condiciones de comorbilidad y aplicabilidad de la AP (pacientes con riesgo de padecer eventos cardiovasculares y con grados de insuficiencia renal variables)¹⁸.

¿Cuáles son las intervenciones estudiadas o el comparador? ¿Se comparó la intervención experimental con la mejor alternativa posible? En los ECA sobre olmesartán frente a placebo para eficacia en la prevención del comienzo de la microalbuminuria (MA) en DM tipo 2¹⁹ o metformina más dipsaglutide frente a metformina más placebo²⁰, ¿no sería mejor compararlos con otros medicamentos de eficacia demostrada, en el primer caso un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (enalapril) y en el segundo una sulfonilurea (gliclazida, glimepirida)?

¿Qué variables de resultado utiliza? ¿Intermedias o finales? ¿Variable principal o secundarias? ¿Variable agregada? ¿Durante cuánto tiempo se miden?

En el estudio Randomized Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention, olmesartán en tratamiento para la prevención de MA en DM tipo 2, se utilizó el tiempo de aparición de MA (variable subrogada) y la disminución de la tensión arterial (TA) como variables para los resultados del estudio, las cuales fueron estadísticamente significativas para el grupo de intervención (olmesartán), mientras que la variable mortalidad por eventos cardiovasculares (variable importante) fue mayor en el grupo de olmesartán (0,7%) frente al grupo control (placebo) (0,1%, $p = 0,01$), lo que fue mencionado como un resultado no crucial del estudio¹⁹.

En el estudio Periscope²¹ en pacientes con DM tipo 2 con enfermedad coronaria cuya intervención/comparación es pioglitazona frente a glimepirida, el resultado principal o variable para la progresión de la aterosclerosis coronaria es el volumen de la placa de ateroma medido por ultrasonografía (variable subrogada). El estudio es favorable a la pioglitazona en cuanto a esta variable; sin embargo, no existen diferencias en ningún evento cardiovascular, ni en la mortalidad cardiovascular ni en ingresos por dichas causas en los pacientes (variable principal).

Tabla 4: Relación de entidades que realizan o dan acceso a guías de práctica clínica

Guía Salud (España)	http://www.guiasalud.es/web/guest/gpc-sns
NICE (National Institute for Clinical Excellence)	http://www.nice.org.uk/
SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network)	www.sign.ac.uk/
CMA (Canadian Medical Association)	http://www.cma.ca/index.php/ci_id/54316/la_id/1.htm
NZGG (New Zealand Guidelines Group)	http://www.nzgg.org.nz/index.cfm?
NHMRC (National Health and Medical Research Council, Australia)	http://www.nhmrc.gov.au/
NGC (National Guideline Clearinghouse, Estados Unidos)	http://www.nhmrc.gov.au/
Trip Database	http://www.tripdatabase.com/index.html
Red GDPS* (Red de Grupos de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria de Salud)	http://www.redgdps.org/

*Necesario registrarse.

El estudio Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon MR Controlled Evaluation (ADVANCE)²² es un ECA factorial, en el que había un brazo de control intensivo de la TA con perindopril/indapamida comparado con placebo y otro brazo de tratamiento para control intensivo de la glucemia ($HbA_{1c} < 6,5\%$) que siempre tenía tratamiento con gliclazida frente a tratamiento de hiperglucemia para HbA_{1c} entre 7-8% en personas con DM tipo 2. Se realizó un resultado de variable principal agregada del combinado de eventos macrovasculares y microvasculares que fue estadísticamente significativa para la reducción de cualquier evento e incluso de muerte por cualquier causa y de mortalidad cardiovascular cuando se sumaban ambas ramas de los estudios. Sin embargo, al verlas separadamente en el brazo de control estricto de la TA tras separar los eventos microvasculares y macrovasculares, ninguno de los dos es estadísticamente significativo. En la rama de control estricto de la glucemia sólo lo es el microvascular, y dentro de éste la mejoría sólo se debe a la disminución de la incidencia de MA, sin que exista mejoría en retinopatía ni en variables terminales de nefropatía diabética.

En estos estudios con variables compuestas o agregadas *composite endpoint* debiéramos ponderar si los distintos componentes tienen la misma importancia clínica, si ocurren con la misma frecuencia y si el efecto sobre los distintos componentes es similar²².

¿Se valora la seguridad de las intervenciones de forma adecuada y durante un tiempo suficiente? Las variables de seguridad raramente constituyen el objetivo principal de los ECA en fase III. Los pacientes con mayor riesgo de sufrir efectos adversos tienden a excluirse de los ensayos. Los efectos adversos poco frecuentes o que ocurren a largo plazo generalmente no se detectan en los ECA previos a la comercialización (eventos cardiovasculares, tumores, fracturas, pancreatitis, etc.). A raíz de esto y del caso de la rosiglitazona, han surgido unas mínimas normas para la seguridad frente a los riesgos cardiovasculares en los ECA con antidiabéticos orales y que entre otros aspectos contemplan un mínimo de duración de dos años, la inclusión de personas mayores de 75 años, gente con comorbilidad importante y, entre ellos, con estadios avanzados de insuficiencia renal¹⁸.

Calidad del estudio

¿El estudio es metodológicamente correcto? ¿Merece la pena leerlo?

Aleatorización

La fortaleza principal de un ECA para demostrar la relación causa-efecto es la adecuada aleatorización, ya que garantiza que los grupos sean comparables. Es muy importante que

haya ocultación de la secuencia de aleatorización, es decir, que no se conozca el grupo asignado al sujeto antes de ser incluido en el ensayo, para evitar el sesgo de selección.

Enmascaramiento

No se conoce el grupo después de que el sujeto ha sido incluido en el ensayo y se le ha asignado el tratamiento. Idealmente, en un ECA ni el investigador ni el sujeto deben saber qué tratamiento está recibiendo; es lo que se conoce como «doble ciego». Su finalidad es prevenir los sesgos de realización y detección.

Seguimiento

Siempre se deben cuantificar y describir las causas de la pérdida de los pacientes. Es importante que los motivos de las pérdidas afecten de la misma forma al grupo experimental y al control. Si en una de las ramas hay más abandonos debido a efectos adversos o a falta de eficacia, los resultados estarán sesgados. El análisis por intención de tratar mantiene el equilibrio en las características basales, disminuye la influencia de los abandonos del tratamiento y de los pacientes no cumplidores, ofrece unos resultados más parecidos a la realidad y es un tratamiento más conservador.

Potencia estadística. Análisis de subgrupos

La potencia estadística es la probabilidad de detectar una diferencia significativa real, no debida al azar. Arbitrariamente se considera adecuado un poder estadístico del 80%. Antes de realizar un ensayo, se debe realizar el cálculo del tamaño de la muestra, y tener en cuenta la magnitud del efecto que se pretende observar y las pérdidas de seguimiento que se esperan.

El análisis de subgrupos se realiza cuando interesa evaluar los resultados de algún grupo especial en el cual la eficacia de la terapia experimental es mayor o menor que el promedio de los pacientes del ensayo. Los subgrupos pueden definirse por edad, sexo, gravedad. En los análisis de subgrupos la probabilidad de encontrar un resultado significativo aumenta, debido al azar. Para una $p = 0,05$, una de cada 20 comparaciones probablemente saldrá estadísticamente significativa. Obviamente, los subgrupos que se van a valorar estadísticamente deben estar reseñados al principio del estudio, y se han de evitar los análisis a posteriori o ad hoc o las comparaciones múltiples.

Métodos más frecuentes de mostrar los resultados. Medidas de efecto

Riesgo absoluto y riesgo relativo

El riesgo absoluto (RA) se refiere a la frecuencia de eventos en un determinado grupo, mientras que el riesgo relativo (RR) estima el efecto de una intervención dividido por el efecto de su comparador.

En el estudio de prevención de DM tipo 2 con pioglitazona comparado con placebo²³ en pacientes con intolerancia a la glucosa (ITG), el RA de tener DM tipo 2 en el grupo tratado con pioglitazona es del 2,1% anual y del 7,6% en el grupo con placebo. El RR es $2,1/7,6 = 0,28^*$.

Reducción absoluta del riesgo y reducción relativa del riesgo

La reducción absoluta del riesgo (RAR) es la diferencia de la frecuencia de eventos entre los dos grupos.

La reducción relativa del riesgo (RRR) es la reducción de riesgo en relación con el comparador; se calcula con la siguiente fórmula: $1 - RR$.

La industria tiende a dar los resultados en términos de RR, más que de RA. En nuestro ejemplo, la RAR sería $7,6\% - 2,1\% = 5,5\%$ y la RRR sería $1 - 0,28^* = 72\%$, es decir, una reducción del 72%. Este 72% es mucho más impactante que la RAR, que es del 5,5%.

Número necesario de pacientes a tratar y número necesario de pacientes para perjudicar

El número necesario de pacientes a tratar (NNT) es el número de pacientes que necesitaría tratar con una intervención específica para producir o evitar un evento adicional. Se calcula como $1/RAR$ (la RAR la expresaremos entre 0 y 1, no en porcentaje). Cuanto menor sea el NNT, mayor será el efecto de la intervención. Hay que referirlo a un tiempo determinado y a una población determinada. En nuestro ejemplo, el NNT sería $1/5,5 = 18$. Por cada 18 pacientes con ITG tratados durante un año con pioglitazona evitamos una DM tipo 2.

El número necesario de pacientes para perjudicar (NNH) se mide de la misma manera que el NNT para medir efectos indeseables. En este estudio, para el efecto indeseable de edema, el NNH es de $1/6,5 = 15$ y el de ganancia de peso (aproximadamente 3 kg) es de $1/15 = 7$. O sea que por cada 15 pacientes con ITG tratados con pioglitazona durante un año provocaremos edema en un paciente y por cada seis pacientes uno habrá ganado más de 3 kg de peso durante un año de tratamiento con pioglitazona.

Es decir, las medidas de RA y las cifras en NNT y NNH dan una idea mucho más intuitiva para el clínico a la hora de tomar decisiones. Así, en este estudio podemos concluir que, al tratar a 100 pacientes con ITG con pioglitazona durante un año, conseguimos prevenir cinco diabetes y al cambio provocamos edema a seis personas y un aumento de peso de 3 kg a 15 personas; quizás así no tenemos una visión tan rotunda como al decir que el tratamiento con pioglitazona

en personas con ITG disminuye el 72% el riesgo de DM tipo 2.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Siempre que queramos responder a una pregunta/información, primero intentaremos estructurarla en formato PICO, clasificando las variables de resultado dentro de la pregunta clínica.

Hay que seleccionar el tipo de estudio más apropiado para responderla.

Se ha de seleccionar la información científica más relevante en fuentes de información «precriticada» tipo Up to Date, Trip Database, Clinical Evidence, Preguntas Clínicas, GPC.

Se ha de evaluar la pertinencia y relevancia de la información obtenida aplicada a la AP.

En el caso de la evaluación de ECA y en la lectura crítica de literatura científica al margen de las fuentes precriticadas, con el fin de sobrevivir a la interpretación sesgada de datos, se recomienda²⁴⁻²⁶:

- Leer únicamente las secciones de «método» y «resultados», y obviar la sección de discusión.
- Antes de nada, plantearse la relevancia y aplicabilidad de la pregunta de investigación (**P**aciente **I**ntervención **C**omparador **O**utcome): ¿hasta qué punto modificaría mi práctica clínica?
- Fijarse en la elección de las variables de resultado: ¿agregadas?, ¿subrogadas?, ¿secundarias?, ¿se mide la seguridad?
- Tener cuidado cuando el efecto del tratamiento (la magnitud) es pequeño (por ejemplo, estudios con gran número de pacientes con diferencias significativas próximas al efecto nulo). Valorar los resultados en términos absolutos (NNT, RAR), más que en medidas relativas como el RR o la RRR. Fijarse en los límites de los intervalos de confianza.
- Leer los resúmenes evaluados críticamente en revistas secundarias (como ACP Journal Club, DARE, etc.), realizados por un equipo de clínicos y metodólogos sin conflictos de interés¹⁸⁻²⁰.

Agradecimientos: quiero agradecer la ayuda en la orientación del artículo a Rafael Rotaeché y al grupo de MBE de Osatzen (Sociedad Vasca de Medicina Familiar y Comunitaria) por sus trabajos, que están disponibles en <http://sites.google.com/site/mbesemfyc09/taller-1-busqueda-informacion>.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sackett DL, Rosenberg WMC, Gray JAM, Haynes RB, Richardson WS. Evidence-based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ* 1996;312:71-2.
2. Guyatt GH, Haynes B, Jaeschke Z, Cook D, Greenhalgh T, Meade M, et al. Introduction: the philosophy of evidence-based medicine. En: Guyatt G, Rennie D, eds. *Users' guides to the medical literature: a manual of evidence based clinical practice*. Chicago: AMA Press; 2002. p. 121-40.
3. Marzo Castillejo M, Montaña Barrientos A. El sistema GRADE para la toma de decisiones clínicas y la elaboración de recomendaciones y guías de práctica clínica. *Aten Primaria* 2007;39:457-60.
4. Louro A, Fernández Obanza E, Fernández López E, Vázquez P, Villegas L, Casariego E. Análisis de las dudas de los médicos de atención primaria. *Aten Primaria* 2009;41(11):592-9.
5. Sanchez López MC, Madrigal de Torres M, Sánchez Sánchez JA, Menárguez JF, Aguinaga E. ¿Qué pensamos los médicos de familia sobre la medicina basada en la evidencia? Un estudio de grupos focales. *Aten Primaria* 2010;42(10):507-13.
6. Grol R, Wensing M. What drives change? Barriers and incentives for achieving evidence-based practice. *MJA* 2004;180:S57-60.
7. Goderis G, Borgermans L, Mathieu C, Van den Broeke C, Hannes K, Heyrman J, et al. Barriers and facilitators to evidence based care of type 2 diabetes patients: experiences of general practitioners participating to a quality improvement program. *Implement Sci* 2009;4:41.
8. De Belvis AG, Pelone F, Biasco A, Ricciardi W, Volpe M. Can primary care professional's adherence to Evidence Based Medicine tools improve quality of care in type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *Diabetes Res Clin Pract* 2009;85(2):119-31.
9. Montori VM, Wang YG, Alonso-Coello P, Bhagra S. Systematic evaluation of the quality of randomized controlled trials in diabetes. *Diabetes Care* 2006;29(8):1833-8.
10. Brody H, Light DW. The Inverse Benefit Law: How Drug Marketing Undermines Patient Safety and Public Health. *Am J Public Health* 2011;101:399-404.
11. Donker GA, Fleming DM, Schellevis FG, Spreeuwenberg P. Differences in treatment regimes, consultation frequency and referral patterns of diabetes mellitus in general practice in five European countries. *Fam Pract* 2004;21(4):364-9.
12. OECD. Health Care Quality Indicators. Disponible en: http://www.oecd.org/document/34/0,3746,en_2649_37407_37088930_1_1_1_37407,00.html.
13. Melander A, Folino-Gallo P, Walley T, Schwabe U, Groop PH, Klaukka T, et al. Utilisation of antihyperglycaemic drugs in ten European countries: different developments and different levels. *Diabetologia* 2006;49(9):2024-9.
14. McAlister FA, Van Diepen S, Padwal RS, Johnson JA, Majumdar SR. How evidence-based are the recommendations in evidence-based guidelines? *Plos Med* 2007;4(8):1325-32.
15. Guyatt GH, Meade MO, Jaeschke RZ, Cook DJ, Haynes RB. Practitioners of evidence based care. Not all clinicians need to appraise evidence from scratch but all need some skills. *BMJ* 2000;320:954-5.
16. Grupo de trabajo de la guía de práctica clínica sobre diabetes tipo 2. Guía de práctica clínica sobre diabetes tipo 2. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Agencia de evaluación de tecnologías sanitarias del País Vasco; 2008. Guías de práctica clínica en el SNS: OSTEBA nº2006/8.
17. CADTH. Third-Line therapy for patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin and a sulfonyleurea. Clinical Review. CADTH therapeutic review; August 2010.
18. US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for industry; diabetes mellitus-evaluating cardiovascular risk in new antidiabetic therapies to treat type 2 diabetes. December, 2008. Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm071627> (acceso abril 2011).
19. Haller H, Ito S, Izzo JL, Januszewicz A, Katayama S, Menne J, et al. Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2011;364:907-17.
20. Nauck MA, Ratner RE, Kapitza C, Berria R, Boldrin M, Balena R. Treatment with the human once-weekly glucagon-like peptide-1 analog Taspoglutide in combination with metformin improves glycemic control and lowers body weight in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone. *Diabetes Care* 2009;32:1237-43.
21. Nissen SE, Nicholls SJ, Wolski K, Nesto R, Kupfer S, Perez A, et al. Comparison of pioglitazone vs glimepiride on progression of coronary atherosclerosis in patients with type 2 diabetes. *JAMA* 2008;299(13):1561-73.
22. Zoungas S, De Galan BE, Ninomiya T, Grobbee D, Hamet P, Heller S, et al. Combined effects of routine blood pressure lowering and intensive glucose control on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:2068-74.
23. De Fronzo RA, Tripathy D, Schwenke DC, Banerji M, Bray GA, Buchanan TA, et al. Pioglitazone for diabetes prevention in impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2011;364(12):1104-15.
24. Etxeberria A, Rotaeche R, Moran JM. Análisis crítico de ensayos clínicos. ¿Es oro todo lo que reluce? *Hipertensión* 2008;25(2):52-60.
25. INFAC. Interpretando la literatura médica. ¿Qué necesito saber? Parte I. Vol. 14. Nº 7. 2006. Servicio central de publicaciones del Gobierno Vasco. Disponible en: <http://www.osanet.euskadi.net> (profesionales). Acceso: marzo de 2011.
26. INFAC. Interpretando la literatura médica. ¿Qué necesito saber? Parte II. Vol. 14. Nº 8. 2006. Servicio central de publicaciones del Gobierno Vasco. Disponible en: <http://www.osanet.euskadi.net> (profesionales). Acceso: marzo de 2011.