

## COMENTARIO EDITORIAL

### La evidencia: ¿es igual para todos?

La medicina basada en la evidencia está en auge. Los principios de aplicar los conocimientos científicos para mejorar la atención de nuestros pacientes son atractivos no sólo para los médicos en sus consultorios, sino también para la planificación de políticas de salud 'basadas en la evidencia'.

Aunque todavía la mayoría de lo que hacemos en nuestra práctica cotidiana carece de buena calidad de evidencia, está claro que si nosotros utilizamos la mejor evidencia disponible en la atención de nuestros pacientes, ellos serán los principales beneficiarios. Con estos principios podremos ofrecerles las mejores recomendaciones y la menor cantidad de intervenciones que los perjudiquen.

#### El Problema de las 'minorías'

A pesar de estos principios actualmente en boga, la mayoría de los estudios de investigación que generan la evidencia para nuestra práctica clínica excluyen sistemáticamente a distintas 'minorías'. Como consecuencia, los resultados de estos estudios pueden no tener validez externa en estos grupos. Recordemos que la validez externa se refiere a cuan generalizables son los resultados de los estudios al resto de la población. Esto no sería demasiado grave si los grupos minoritarios representaran una fracción ínfima de la población. Pero si, para el asombro de nuestros lectores, y principalmente nuestras lectoras, definimos a las 'minorías' como a las mujeres, a los pacientes ancianos o a los pacientes de raza no blanca, esto se transforma en un problema.

#### ...y Dios creó a la mujer...

Tomando como ejemplo paradigmático a las mujeres, es sorprendente y preocupante que a pesar de representar más de la mitad de la población mundial, el género femenino esté sistemáticamente discriminado en los estudios de investigación<sup>1</sup>. Esto dificulta la capacidad de los médicos para aplicar los hallazgos de los estudios en este grupo. La pobre representación de las mujeres en los estudios tiene implicancias importantes ya que diferencias genéticas, fisiológicas, sociales, etc. pueden hacer que la respuesta a determinadas intervenciones médicas, por ejemplo las medicaciones, sea diferente a la de los hombres. Estas diferencias pueden ser particularmente relevantes en la tercera edad debido a la mayor proporción de mujeres en ese rango etario<sup>2</sup>. Teniendo en cuenta que las mujeres toman más medicación<sup>3</sup>, tienen más comorbilidades y su peso promedio es menor al de los hombres<sup>4</sup>, limitar su inclusión en los estudios parece ser un 'sinsentido científico'.

Un estudio reciente intentó evaluar si había sesgo de género en ensayos clínicos de una entidad particular: el infarto agudo de miocardio<sup>5</sup> (IAM) (en el que las mujeres tienen peor pronóstico a corto plazo y mayor mortalidad). Se revisaron todos los ensayos clínicos aleatorizados y meta-análisis de las principales publicaciones médicas entre 1992 y 1996. De los 43 estudios incluidos, las mujeres representaban el 24% de los participantes. Las muje-

res mayores de 65 años fueron las principales excluidas. Esta proporción fue similar aún en los estudios realizados por las agencias de investigación con políticas definidas de no discriminación. Sólo en el 23% de los estudios los resultados se presentaron de acuerdo al sexo de los pacientes.

Estos resultados confirman la pobre representación del género femenino en estos estudios. Incluso cuando participan en ellos, la información relativa a las mujeres es habitualmente inadecuada.

Hasta hace poco tiempo, los criterios de exclusión en los ensayos clínicos hacía que algunas mujeres fueran sistemáticamente discriminadas. Esto se refiere principalmente a aquellas en edad fértil y en ocasiones a las postmenopáusicas.

Este problema ha sido reconocido por importantes agencias de salud de distintos países, como el National Institutes of Health y la Food and Drug Administration de EE.UU y el Medical Research Council de Canadá y de Gran Bretaña. Algunos, principalmente el NIH, ha desarrollado guías para asegurar que los estudios incluyan a mujeres o que su exclusión sea debidamente justificada. Basados en el principio ético de la justicia, en el que cada individuo tenga iguales oportunidades de participar en la investigación y de obtener los eventuales beneficios de la misma, se impone una política regida por un principio de inclusión.

Este principio de inclusión tiene también su costado negativo, que creo fue en parte responsable de la demora en la participación de las mujeres en los estudios. Si la mujer queda embarazada en el transcurso del estudio, su descendencia está expuesta a potenciales riesgos. En este escenario, para salvaguardar los intereses de las mujeres, el consentimiento informado\* adquiere una importancia fundamental, así como el asesoramiento en métodos de planificación familiar y – en la mayoría de los países desarrollados – los de terminación de embarazo.

También es recomendable que las investigaciones incluyan el seguimiento de los hijos para detectar tempranamente daños no previstos<sup>1</sup>.

Con respecto a la financiación de proyectos específicos bien vale un ejemplo: a pesar de que importantes estudios de cohortes (Evidencia grado II) sugerían que la terapia de reemplazo hormonal (TRH) era beneficiosa tanto en la prevención primaria como secundaria de morbimortalidad cardiovascular, en este número de Evidencia se comenta el primer ensayo clínico aleatorizado (Evidencia grado I) a gran escala en prevención secundaria con TRH. Sus resultados son muy diferentes a los obtenidos por previos estudios observacionales. Esto se podría haber conocido mucho antes, de existir políticas claras con respecto a la asignación de fondos para la investigación en salud de la mujer. Recién en el 2005 podremos tener los resultados del estudio Iniciativa de Salud de la Mujer (Women Health Initiative), un mega-ensayo para evaluar la TRH en prevención primaria.

#### ...y también a la Tercera Edad?...

Otro ejemplo de 'minoría' lo observamos con los pacientes

mayores. Siguiendo con el ejemplo del IAM, la población mayor a 65 años comprende el 13% de la población total de EE.UU, y en este grupo etario se producen más del 60% de los IAMs. De cada cinco muertes por IAM, cuatro se producen en este grupo. La mortalidad intrahospitalaria por IAM en mayores de 75 es de un 20-30%, mucho mayor que la de los pacientes menos añosos<sup>6</sup>. Todo esto haría pensar que en los estudios de IAM los pacientes mayores deberían, como mínimo, estar bien representados. Un estudio que se hizo esta pregunta<sup>6</sup> revisó los ensayos clínicos aleatorizados entre 1960 y 1991 de medicaciones en IAM. De los 214 estudios finalmente incluidos, con 150 920 pacientes, más del 60% excluyeron a pacientes mayores (las edades de exclusión variaron entre >65 y >75 años). El promedio de edad no fue muy distinto en los estudios con criterios explícitos de exclusión por edad que en los que no los tenían (57 vs 59 años). Esto sugiere que incluso en los estudios en los que no había límites etarios operaban criterios tácitos de exclusión de personas mayores. Los ensayos con trombolíticos en particular - en los que más recientemente se demostró un mayor beneficio absoluto en la tercera edad - excluían significativamente más a los pacientes mayores comparados con otros estudios (Odds Ratio\* ajustado 2.45, IC95% 1.1 a 5.5).

Este sesgo de edad demostrado en los ensayos clínicos para IAM limita severamente la posibilidad de generalizar los hallazgos al grupo que más morbilidad y mortalidad padece por esta enfermedad (limitada validez externa).

Esto, a su vez, puede llevar a la subutilización de terapéuticas efectivas a esta 'minoría' que más se podría beneficiar como sucede con la indicación de beta bloqueantes en el post-infarto.

Citando las recomendaciones de la FDA al respecto: 'no existen buenos fundamentos para la exclusión de pacientes sólo en base a una edad avanzada, o debido a la presencia de otras enfermedades o medicaciones concomitantes, a menos que haya razones para creer que las enfermedades o medicaciones concomitantes van a poner en peligro al paciente o van a confundir los resultados del estudio'<sup>7</sup>.

*¿Cómo se puede pensar esto desde un país periférico como la Argentina -y la mayor parte de Latinoamérica- en cuanto a la investigación clínica se refiere?*

A pesar de que en Argentina existe una agencia nacional de investigación (CONICET), ésta dedica la mayor parte de sus escasos fondos a la investigación básica, y no hay organismos oficiales de financiación para la investigación clínica. De los po-

cos ensayos clínicos que se realizan en nuestro país, la mayoría de ellos son parte de estudios multicéntricos internacionales, en general realizados por la industria farmacéutica. El 'mercado' en este país es atractivo para realizar estudios ya que el costo por paciente es mucho menor que en los países desarrollados.

### Posibles soluciones

Para mejorar esta situación es necesario por un lado que estas 'minorías' tengan mayor representación en los estudios. Por otro lado, para evaluar críticamente la evidencia en este grupo, sería importante que todo estudio reporte los siguientes datos:

1. Describir la distribución de la 'minoría' (mujeres y hombres, adultos y tercera edad, etc.) del estudio. La proporción debería reflejar la población de pacientes en los que se indicaría el tratamiento.
2. Se deben realizar análisis de subgrupo exploratorios. Esto facilitaría la realización posterior de meta-análisis de cada género, grupo etario, etc. Si uno quisiera realizar análisis de subgrupos planificados a priori con poder estadístico suficiente para evaluar los efectos en los subgrupos, el tamaño muestral, y en consecuencia el costo del estudio, aumentan considerablemente.
3. Si el número de pacientes es suficiente en el estudio, se debe analizar la posibilidad de que la respuesta clínica sea diferente en función del sexo o la edad de los pacientes (interacción\*).
4. Hacer referencia al género o al grupo etario en la discusión del estudio y aclarar si las mujeres o los pacientes mayores están subrepresentados, aportando la justificación correspondiente.

Si los estudios clínicos incluyeran más minorías, y si reportaran sus resultados de forma homogénea y completa, tendríamos una mejor calidad de información para decidir y orientar una práctica clínica mejor basada en la evidencia.

Se debe asegurar que tanto la seguridad como la eficacia de las intervenciones sean evaluadas en toda la gama de pacientes que la recibirían 'en la vida real'. De esta manera se obtendría información que permitiría a los médicos individualizar la indicación terapéutica con suficiente evidencia que la respalde.

Estos principios descriptos más en detalle para las mujeres y la tercera edad - las 'principales minorías' - son similares a los de otras minorías para las que los resultados de muchos estudios todavía deben confirmarse.

\*Ver Glosario

**Dr. Federico Augustovski**

Unidad de Medicina Familiar y Preventiva. Hospital Italiano de Buenos Aires.

### Referencias

1. Horton R. Trials of Women. Lancet 1994;343:745-6
2. Jecker NS. Age-based rationing and women. JAMA 1991;266(21):3012-5
3. Sherman SS. Gender, health, and responsible research. In: Kaiser FE, editor. Clinics in geriatric medicine: Care of the older women. Vol 9. Philadelphia: WB Saunders; 1993. P 261-9
4. Wenger NK, Speroff L, Packard B. Cardiovascular health and disease in women. N Engl J Med 1993;329(4):247-56
5. Rochon PA, Clark JP Binn et al. Reporting of gender-related information in clinical trials of drug therapy for myocardial infarction. CMAJ 1998;159:321-7
6. Gurwitz JH, Col NF, Avorn J. The exclusion of the elderly and women from clinical trials in acute myocardial infarction. JAMA 1992;268:1417-22
7. Guideline for the study of drugs likely to be used in the elderly. Rockville, Md: Center for Drug Evaluation and Research, Food and Drug Administration, 1989.