

¿Niveles de evidencia o niveles de mundo?

¿Levels of evidence or levels of world?

Zulma Ortiz¹, Marcelo García²

¹ Jefa de Docencia e Investigación y Coordinadora del Centro Colaborador Argentino de la Red Cochrane Iberoamericana en el Centro de Investigaciones Epidemiológicas Academia Nacional de Medicina, Buenos Aires, Argentina

² Investigador del Centro de Investigaciones Epidemiológicas Academia Nacional de Medicina y Docente de la Universidad Nacional del Sur, Bahía Blanca, Argentina

Resumen

En el último tiempo como resultado de una entronización de los ensayos aleatorizados producto de una descontextualización del concepto de evidencia se ha tendido a descalificar otras fuentes de información. Esto es particularmente relevante para la región latinoamericana donde las limitaciones al acceso a la información, la escasa producción científica y sus características hacen relevante considerar en su justa medida la utilidad de otras formas de producción científica. Se realizó una revisión narrativa basada en artículos claves de la literatura producto de una búsqueda no sistemática de la literatura y del archivo personal de los autores sobre el uso y limitaciones de estudios observacionales como evidencia científica.

Palabras Clave: estudios epidemiológicos, investigaciones epidemiológicas, estudios de cohortes, estudios de casos y controles, apoyo a la investigación, medicina basada en la evidencia, ensayos controlados aleatorios, meta-análisis.²

Abstract

Lately, as a result of an entronization of randomized controlled trials, product of noncontextualized consideration of the concept of scientific evidence, other information source has been disqualified. This is particularly relevant in Latin-America where the limited access to information, the scarce scientific production and its characteristics, induce to consider other forms of scientific production. A narrative review has been conducted using key articles from the literature as a result of a non systematic search of the literature and the personal archive of the authors about the use of observational studies as scientific evidence.

Key words: epidemiologic studies, cohort studies, case-control studies, epidemiologic research design, research support, evidence based medicine, randomized controlled trials, meta-analysis.

Correspondencia:

Zulma Ortiz, Academia Nacional de Medicina de Buenos Aires

Pacheco de Melo 3081 - C1425AUM Ciudad Autónoma de Buenos Aires (Argentina) - Teléfono: 4805-3592

Correo electrónico: ortiz@epidemiologia.anm.edu.ar

Recibido: 06/07/2005; aceptado: 12/08/2005

Introducción

En los últimos 50 años, una fuerte corriente de pensamiento positivista se ha trasladado desde el ámbito del debate filosófico de la investigación al campo de las prácticas cotidianas. Como suele ocurrir con estas generalizaciones, los enunciados se reducen a tal punto que se pierde el verdadero sentido con el que fueron generados, para terminar en conceptos que se repiten sin analizar críticamente su procedencia y mucho menos su grado de aplicabilidad en contextos diferentes.

La medicina basada en evidencia (MBE) es un ejemplo de esto. Sackett definió a la misma como el uso conciente, explícito y juicioso de la mejor evidencia científica clínica disponible para tomar decisiones sobre el cuidado de pacientes individuales (1). Más tarde surgió el concepto de salud pública basada en evidencia, no muy diferente a la anterior, pero con foco sobre la salud de la población más que en el paciente individual.

En ambos casos uno esperaría que estos enunciados busquen la utilización de la mejor evidencia científica disponible en los procesos de toma de decisiones. Sin embargo, para aplicarla primero hay que tenerla. Es aquí, en Latinoamérica, donde aparecen al menos tres elementos claves para entender que la contextualización de los enunciados puede llevar a la desintegración de los mismos.

El primer elemento a ser considerado es la falta de acceso a la evidencia científica determinado, en parte, por la falta inversión en suscripciones a revistas o acceso a bases de datos referenciales. Por otro lado las editoriales que no establecen políticas diferenciales para los países en situaciones económicas críticas.

El segundo elemento es la escasa producción de evidencia científica local que permita mejorar las decisiones que se toman, probar la efectividad de las intervenciones, estimar la costo-efectividad de las mismas y el tercer elemento es la escasa utilización de la evidencia científica en la práctica clínica y sanitaria.

Nada de esto es nuevo, tal vez lo nuevo es la superproducción de evidencia, que en gran medida es generada en países desarrollados y financiada por

la industria farmacéutica. Según el Foro Global para la Investigación en Salud, en el mundo los sectores públicos y privados invierten cada año más de 102 mil millones de dólares en investigación y desarrollo para la salud. La industria farmacéutica es un gran inversor con cifras que pueden tener un presupuesto anual de hasta US\$ 6 mil millones para el desarrollo de una droga, donde la decisión para su producción responde a un fin comercial que puede no coincidir con las prioridades de la agenda de investigación sanitaria (2). De acuerdo con el Foro Global, apenas el 10% de la inversión total en investigación en salud está destinado a investigar el 90% de los problemas de salud en el mundo. Es lo que se denomina "el desequilibrio 10/90", explicado por el criterio de rentabilidad de la inversión, orientada hacia los mercados pudientes del Primer Mundo y sus dolencias.

La carga de enfermedad identificada en distintas regiones del mundo, muestran que el mismo se encuentra dividido en dos partes - los países del alto-ingreso desafiados por enfermedades no - comunicables - y los países de ingreso bajo y medio - que luchan contra enfermedades infecciosas y parasitarias. En América Latina y el Caribe, por ejemplo, el 15% de la población vive en extrema pobreza (con menos de 1 dólar por día, según el indicador las Naciones Unidas) (3). La región presenta, además, la mayor disparidad en la distribución de la riqueza. En los años '90, el 20% más rico tenía ingresos promedio de US\$17.000 y el 20% más pobre de US\$930. En el año 2000, la tasa de mortalidad infantil era de 37 por mil nacidos vivos, comparado con 9 por mil en los países desarrollados. La tasa de mortalidad materna era de 190 por 100 mil, contra 21 por 100 mil en los países más ricos (4).

En América Latina, el cuestionamiento a las ideologías liberales dominantes y el rechazo a sus consecuencias económicas y sociales influyeron en el cambio de dirección de la epidemiología en los años 70 y 80, época en que se evidenciaron los errores, limitaciones y sesgos del positivismo. En ese contexto surgieron otras corrientes que incorporan elementos del psico-culturalismo, la fenomenología y la antropología social, poniendo el énfasis en los aspectos bio-psicológicos y en las expresiones inmediatas de la cultura para el análisis de la salud (5-6). El positivismo, sin embargo, no ha desaparecido.

Tampoco el énfasis en el estudio de las enfermedades, el modo de diagnosticarlas, tratarlas y pronosticar su evolución. Esta sigue siendo la evidencia dominante y mientras la medicina esté avasallada por un complejo tecnológico-farmacéutico y continúe la explosión de información científica será necesario que mantengamos una actitud crítica frente a la evidencia científica y no deleguemos responsabilidades éticas al momento de la decisión (7).

En esa lógica de pensamiento positivista la búsqueda de la verdad es la tarea de la ciencia y su técnica es la demostración de tal verdad mediante la investigación científica y la aplicación de métodos estadísticos para asegurar que las conclusiones difícilmente sean producto del azar. A esto se agrega la aplicación de criterios de jerarquización que diferencian los diseños de estudios de acuerdo a elementos metodológicos y de aplicabilidad. Una de las primeras clasificaciones fue establecida por la Fuerza de Tareas Canadiense sobre Examen Periódico de Salud (8).

Desde entonces los estudios experimentales controlados aleatorizados (ECA) y los meta-análisis de ensayos clínicos se plantean como la mejor evidencia sobre la efectividad clínica de una intervención. Esto ha llevado a una relativa desvalorización de otros diseños que son solo considerados cuando un ECA no es factible. Esta cuestión puede impactar en especialidades como la oncología donde los estudios observacionales son el tipo de diseño óptimo para establecer causalidad y a partir de sus hallazgos recomendar medidas preventivas.

Las diferencias entre los estudios experimentales y los observacionales (estudios de cohortes y de casos y controles) están dadas por las posibilidades que tienen los investigadores, en los primeros, de controlar las diferentes fuentes de sesgos, factores de confusión y el efecto del azar en la generalización de los resultados. Los ensayos clínicos aleatorizados ganaron popularidad a través de la industria farmacéutica que prueba la eficacia de sus drogas con este tipo de diseño. Sin embargo, cuando se trata de establecer relaciones causales sobre la etiología del cáncer son los estudios observacionales los que surgen como la mejor evidencia.

Algunos autores plantean que las neoplasias son el resultado del efecto de determinantes genéticos y

ambientales, aunque cada vez más se reconoce que el estilo de vida juega un papel muy importante. Estos factores, podrían explicar como la distribución geográfica de la mortalidad e incidencia de cáncer entre diferentes países o regiones de un mismo país puede variar. Si se asume que el conocimiento sobre la relación causal entre factores ambientales y estilos de vida de una población puede ayudar a prevenir la aparición de cáncer, cabe preguntarse ¿cuál es el grado de desarrollo de estudios analíticos en nuestra región? ¿Cuántas de las decisiones respecto a recomendar o no la exposición a un factor de protección o de riesgo están basadas en estudios realizados en nuestro contexto? ¿En qué medida la regulación dada por los sistemas legislativos promueven el desarrollo de evidencia científica local, o al menos utilizan la evidencia externa para basar sus leyes?.

En términos generales podría decirse que los estudios observacionales se producen más que los ensayos clínicos en Latinoamérica. Esto se explica porque la mayoría de los ensayos clínicos son indizados por el país de origen, que en general no se ubica en nuestra región. Sin embargo, otra manera de ver esta realidad es con el estudio de Pocock que da cuenta de la escasa producción de estudios observacionales en los países en vías de desarrollo y también de la mala calidad de los mismos. De un total de 73 estudios publicados en enero de 2001 en revistas de alto impacto, 39 provenían de Norteamérica, 28 de Europa y 6 de países en vías de desarrollo. Los autores examinaron estudios de cohorte y casos y controles, la mayoría de cáncer y enfermedad cardiovascular (9). Los resultados mostraron que tanto el tamaño de la muestra, la pérdida de los participantes y la calidad del dato eran descriptos insuficientemente. También pudieron demostrarse inconsistencias en la terminología del análisis estadístico y sesgo de publicación. Las variables cuantitativas son agrupadas en categorías de ajustes para limitar potenciales confundidores sin señalarse la racionalidad de esas categorías. La terminología para estimar las asociaciones es usada inconsistentemente y se tiende a sobre interpretar asociaciones estadísticamente significativas, sobre todo cuando el tamaño de la muestra es muy pequeño.

Estas limitaciones han llevado a diferentes grupos a señalar la necesidad de guías para las comunicaciones de estudios no aleatorizados, similar

a la experiencia de los Estándares Consolidados para la Comunicación de Estudios (Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) Statement). Algunos ejemplos son, el reporte transparente de la evaluación de los diseños no randomizados -TREND - (Transparent Reporting of Evaluations with Nonrandomized Designs) que provee detallada evaluación de la calidad de diseño con énfasis en la descripción de la intervención, incluyendo la base teórica, la descripción de la condición de la comparación, la completitud de la comunicación de resultados y la inclusión de información detallada del diseño que permita la determinación de sesgo (10).

Recientemente Tooth y col publicaron una lista de cotejo un poco más sencilla que resume aspectos de la selección de la muestra, reclutamiento, criterios de elegibilidad y seguimiento. Se buscó mantener un balance entre la simplicidad y los elementos claves para evaluar la validez interna y externa de los estudios (11).

Específicamente para medir la calidad de estudios de cohortes y casos y controles se puede recurrir a la escala desarrollada por Wells y col, denominada NOS² en la que se intenta contribuir sobre todo a la incorporación de este tipo de diseño de estudios en los meta-análisis. El Grupo MOOSE (Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology) ha publicado una serie de recomendaciones que buscan homogeneizar el trabajo de los revisores y facilitar el análisis de las revisiones que incluyen este tipo de estudios (13).

Comentarios finales

Los ensayos clínicos aleatorizados dominan la escena. Estos dejan aparentemente poco espacio para otras investigaciones. Sin embargo, el creciente número de ensayos clínicos que se ha sostenido en los últimos años, no refleja un incremento en la utilidad de los mismos, ni la producción latinoamericana. Un estudio reciente demostró que, globalmente, la mayoría de ellos publicados en las revistas médicas con mayor impacto, no abordan los problemas de salud pública más relevantes (14) y sólo el 1,05% proviene de la región iberoamericana (15).

Cada vez más los estudios clínicos controlados son realizados a demanda de las empresas farma-

céuticas que financian los estudios e incentivan a los investigadores. El resultado es que se establece la probabilidad de conflictos de intereses que pueden afectar la credibilidad de las conclusiones y a veces la credibilidad de los resultados. Las conclusiones cuya significación estadística se cuantifica no tiene por ello garantizada su significación en el sentido de importancia o trascendencia social, médica o humana. Esto también aplica a los estudios analíticos observacionales cuya calidad de reporte tiene aún mucho por mejorar.

La actual brecha "10/90", define una agenda de investigación que debería estar orientada en Latinoamérica a investigar sobre enfermedades transmisibles, drogas, vacunas y diagnósticos nuevos o mejorados para tratar enfermedades infecciosas persistentes, emergentes y re-emergentes, así como también investigación de políticas y sistemas sanitarios que favorezcan mejorar la calidad de atención en los sistemas y servicios de salud. Esto no significa que patologías crónicas como el cáncer u otras deba ser desatendida, por el contrario aquí también se debería incrementar la inversión para investigación. Pero esa inversión no debería estar atada a los intereses de empresas multinacionales que utilizan a nuestros países como lugar para realizar estudios en fase I y II.

Antes de abordar aspectos relacionado con los niveles de evidencia deberíamos hacer más esfuerzos para nivelar los mundos. Esto implica abogar por el desarrollo de nuestros países. Es necesario reivindicar la autonomía sin dejar de ayudarnos y recordar lo que Bernard Houssay quien fuera el primer científico latinoamericano distinguido con el Premio Nobel dijo "...*No hay ciencia que no esté en perpetuo progreso y perfeccionamiento, debido a la investigación científica. No puede haber así más que dos posiciones posibles: remolcar o ser remolcado, es decir, crear el conocimiento a la par de los demás, o bien aceptar una situación subordinada y dependiente de lo que produzcan los demás...*". Al ver que los resultados de su prédica no eran los esperados – agregaba lo siguiente "...*Repito una vez más, que no es un principio moral humano querer tener investigadores explotando el espíritu de sacrificio de algunas excepcionales voluntades férreas. Un país previsor no puede vivir esperando los milagros o los santos...*" (16).

Referencias

1. Sackett DL, Strauss SE, Scott Richardson W, Rosenberg W, Haynes B. Evidence Based Medicine: How to practice and teach EBM. 2 ed. Edinburgh: Churchill Livingstone, 2000.
2. Montaner JS, O'Saughnessy MV, Schechter MT. Industry sponsored clinical research: a double edge sword. *Lancet* 2001; 358:1893-1895.
3. United Nations. Millennium Development Goals, Data and Trends, 2002. Inter-Agency Expert Group on MDG Indicators, editor. Nueva York, Abril de 2002. Disponible en: URL: http://millenniumindicators.un.org/unsd/mi/mdg_report.pdf. 2002.
4. The World Bank. World Development Indicators. Disponible en: URL: <http://devdata.worldbank.org/data-query/>. 2005.
5. Breilh J. Epidemiología Crítica. Ciencia emancipadora e interculturalidad. Buenos Aires, Argentina: Lugar Editorial, 2003.
6. Waitzkin H, Iriart C, Estrada A, Lamadrid S. Social Medicine in Latin America: productivity and dangers facing the major national groups. *Lancet*: 2001; 358:315-323.
7. Angell M. Investigators' responsibilities for human subjects in developing countries. *New Engl J Med* 2000; 342(13):967-969.
8. Canadian Task force on the Periodic Health Examination. The periodic health examination. *CMAJ* 1979; 121:1193-1254.
9. Pocock JC, Collier TJ, Dandreo KJ, de Stavola JD, Goldman MB, Kalish LA et al. Issues in the reporting of epidemiological studies: a survey of recent practice. *BMJ* 2004; doi:10.1136/bmj.38250.571088.55 (published 6 October 2004).
10. Des Jarlais D, Lyles C, Crepaz N, TREND Group. Don C. Des Jarlais, PhD, Cynthia Lyles, PhD, Nicole Crepaz, Developing an evidence base PhD, and the TREND Group. *American Journal of Public Health* 2004; 94(3):361-366.
11. Toth L, Ware R, Bain C, Purdie DM, Dobson A. Quality of Reporting of Observational Longitudinal Research. *Am J Epidemiol* 2005; 161(3):280-288.
12. Wells G, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, Tugwell P, The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Disponible en: URL : http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.htm
13. Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, Olkin I, Williamson DG, Rennie D et al. Metanalysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. *JAMA* 2000; 283:2008-2012.
14. Rochon PA, Mashari A, Cohen A, Mira A, Laser D, Streiner DL et al. *CMAJ* 2004; 170:1673-1677.
15. Canedo Andalia R, Arencibia RJ, Perezlo L, Conill C, Araujo J. La Colaboración Cochrane en Cuba: Producción de ensayos clínicos en Iberoamérica. Disponible en: URL: <http://www.iecs.org.ar/iecs-visor-home-cochrane.php>.
16. Charreau E. Discurso por incorporación a la Academia Nacional de Medicina. Disponible en: URL: <http://www.conicet.gov.ar/NOTICIAS/2004/Abril/nota06.php>.