

# DIFICULTADES EN LA INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS DE LA INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA RELACIONADA CON EL MANEJO DE PACIENTES CON ENFERMEDADES CRÓNICAS NO TRANSMISIBLES

## DIFFICULTIES IN THE INTERPRETATION OF THE RESULTS OF BIOMEDICAL RESEARCH RELATED TO CHRONIC NON-COMMUNICABLE DISEASE PATIENT MANAGEMENT

Gordon H Guyatt<sup>1,2,a</sup>, Germán Málaga<sup>3,4,b</sup>

<sup>1</sup> Departamento de Epidemiología Clínica y Bioestadística, Universidad de McMaster. Hamilton, Canadá.

<sup>2</sup> Departamento de Medicina, Universidad de McMaster. Hamilton, Canadá.

<sup>3</sup> CRONICAS, Centro de Excelencia en Enfermedades Crónicas, Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Perú.

<sup>4</sup> Departamento de Medicina, Hospital Nacional Cayetano Heredia. Lima, Perú.

<sup>a</sup> Master of Science; <sup>b</sup> médico, magister en Medicina

Recibido: 27-12-13; Aprobado: 12-02-14

### RESUMEN

El incremento progresivo en las prevalencias de las enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT), ha generado la necesidad de cambiar los paradigmas en la interpretación de la investigación que se genera con relación a estrategias terapéuticas y de control de estas enfermedades. Un punto a tener en consideración, es la inclusión de la noción de riesgo en lugar de curación que ofrece el tratamiento de las ECNT, lo cual genera incertidumbre del resultado del tratamiento, lo que no ocurre cuando se administra tratamiento en una enfermedad transmisible, en la que se espera su curación. Otro punto está relacionado con los reportes de resultados en los ensayos clínicos, donde se emplea de manera frecuente resultados sustitutos, como el objetivo terapéutico de reducir la hemoglobina glucosilada en un paciente diabético, en lugar de expresar los resultados en función del beneficio de un tratamiento (como la prevención del infarto de miocardio). El problema se suscita cuando se busca un sustituto que pueda reemplazar al resultado que realmente importa. Es por ello que debemos estar alertas con el uso generalizado de la agrupación de resultados (resultados compuestos) los que, si bien permiten estudios con menor número de pacientes, con tiempos de seguimiento más cortos y, por lo tanto, estudios menos costosos, pueden generar resultados engañosos y mostrar supuestos beneficios no ciertos debido a la inapropiada selección de componentes del "resultado compuesto". En este artículo, llamamos la atención sobre los nuevos retos en la interpretación de estudios científicos relacionados con ECNT.

*Palabras clave: Medicina basada en evidencia; Indicadores de salud; Equivocación terapéutica; Marcadores biológicos; Ensayos clínicos como asunto (fuente DeCS BIREME).*

### ABSTRACT

The progressive increase in the prevalence of chronic non-communicable diseases (CNCD) has generated a need to change the paradigms in interpreting research about therapeutic and disease control strategies. One aspect to keep in mind is the incorporation of risk awareness that CNCD treatment implies, which creates uncertainty in the treatment result, compared to the curative paradigm that occurs in communicable diseases where a cure is expected. Another aspect is related to clinical trials result reports, where substitute results are used frequently. For example, the therapeutic goal of reducing glycosylated hemoglobin in a diabetic patient instead of showing the results based on treatment benefit (such as prevention of myocardial infarction). Problems arise when looking for a substitute that can replace the result that really matters. That is why we must be alert to the widespread use of results grouping (composite outcomes) which while they allow studies with fewer patients with shorter follow-up times and less expense, they can generate misleading results and show presumed untrue benefits due to improper selection of components of the "composite outcomes". In this article we draw attention to new challenges in the interpretation of scientific studies related to CNCDs.

*Key words: Evidence-based medicine; Health status indicators; Therapeutic misconception; Biological markers; Clinical trials as topic (source: MeSH NLM).*

## INTRODUCCIÓN

Desde 1996 el Perú ha visto un incremento en la prevalencia de enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT) <sup>(1)</sup>. Debido a esto, las ECNT han alcanzado el mismo nivel de prioridad dentro del ámbito de salud pública que las enfermedades infecciosas, las cuales han sido la primera causa de mortalidad nacional desde hace más de cien años. El incremento en la frecuencia de las ECNT ha significado un reto para los clínicos, quienes ahora tienen que interpretar múltiples ensayos clínicos que proponen nuevos tratamientos para estos pacientes. El cambio en los objetivos del tratamiento es uno de los desafíos que se presentan en el manejo de ECNT. Esto se debe a que en el ámbito de enfermedades infecciosas un tratamiento exitoso culmina, por lo general, en la cura de la enfermedad, mientras que en ECNT el objetivo no es llegar a una cura, dado que esto no es posible, sino disminuir síntomas y reducir la morbi-mortalidad a largo plazo. Estos cambios están determinados por los resultados obtenidos en los ensayos clínicos, en los cuales se prueban nuevos esquemas terapéuticos o nuevas drogas para el manejo de ECNT; sin embargo, la interpretación de estos resultados podría no ser siempre adecuada.

## PUNTOS CRÍTICOS EN LA INTERPRETACION DE RESULTADOS DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS

### *INTERPRETACIÓN DE LO QUE REPRESENTA "REDUCCIÓN DE RIESGO"*

La reducción del riesgo de morbi-mortalidad en el tratamiento de las enfermedades crónicas, como concepto, requiere de la administración de tratamiento preventivo sostenido en el tiempo (por meses, e incluso por años, en la mayoría de casos) para reducir la probabilidad de aparición de eventos. Debido a su uso prolongado, muchas veces a la multiplicidad de tratamientos, estos representan una carga importante para el paciente, tanto a nivel de toxicidad, como a la carga de tratamiento y su costo. Debido a esto, es necesario entender la magnitud de reducción del riesgo para poder sopesar la necesidad de tratamiento, equilibrando los posibles desenlaces favorables y perjudiciales.

En 2012, un estudio realizado en estudiantes de Medicina de una universidad local, encontró que cerca del 80% de ellos no supo interpretar reducciones de riesgo relativas o absolutas <sup>(2)</sup>. Si los médicos no entienden la magnitud de reducción de riesgo asociada a un tratamiento, no hay posibilidad alguna

de que logren transmitirle esta información a sus pacientes y, por lo tanto, la posibilidad de llevar al campo decisiones compartidas, tomando en cuenta los valores y preferencias del paciente, es nula <sup>(3)</sup>.

### *DESENLACES SUSTITUTOS O INTERMEDIOS*

Una complicación que surge en el contexto de las ECNT es el cambio en los desenlaces en los cuales debe enfocarse el médico. Los clínicos actualmente son entrenados en un modelo biomédico que los lleva a centrarse en desenlaces sustitutos. Ejemplos de estos son: niveles séricos de lípidos en lugar de eventos cardiovasculares en pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica, densidad ósea en lugar de presencia de fracturas en pacientes con osteoporosis, déficit cognitivo en lugar de estado funcional o comportamiento en pacientes con demencia, entre muchos otros. Desde el punto de vista de los investigadores clínicos, estos desenlaces sustitutos presentan la ventaja de requerir tiempos de seguimiento menores y muestras poblacionales más pequeñas <sup>(4)</sup>. Desafortunadamente, se ha demostrado que cambios favorables en desenlaces sustitutos no siempre conllevan mejorías en resultados significativos para el paciente, como es ilustrado por el uso de niveles de control de glicemia o hemoglobina glucosilada (HbA1c), en lugar de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o muerte cardiovascular en personas con diabetes mellitus tipo 2 <sup>(5)</sup>.

Para que los desenlaces sustitutos sean considerados como válidos se debe demostrar una fuerte asociación independiente con un resultado significativo para el paciente. Esta asociación debe mostrarse como una mejoría constante en ambos desenlaces (sustituto y relacionado al paciente), a través de diferentes clases de medicamentos dentro del contexto de ensayos clínicos aleatorizados o, como mínimo, dentro de la clase de medicamento que el médico está considerando emplear. Son escasos los resultados sustitutos que cumplen con estas condiciones, uno de estos es la carga viral en pacientes infectados por el virus de inmunodeficiencia humana <sup>(6)</sup>.

La excesiva confianza que se tiene en estos resultados sustitutos ha significado un manejo problemático en el contexto, por ejemplo, del infarto agudo de miocardio, en donde un estudio mostró que el uso de encainida y flecainida eliminaron arritmias pero causaron muertes <sup>(7)</sup>, o en el de la diabetes, en la cual un estudio señaló que el uso de rosiglitazona llevó a un mejor control de niveles de glicemia pero a un probable aumento en el riesgo de sufrir eventos vasculares importantes. Estos ejemplos muestran que el uso de desenlaces sustitutorios debe llevarse a cabo con cautela. Un ejemplo de una

conducta conservadora hacia su uso es esperar que se demuestre una mejoría en resultados significativos para los pacientes antes de sugerir iniciar una medicación que represente un incremento en el costo del tratamiento, la adición de una carga, o la aparición de efectos adversos no deseados.

### RESULTADOS COMPUESTOS

Otra dificultad relacionada con la evaluación de intervenciones realizadas en ECNT es el uso de desenlaces compuestos en ensayos clínicos, una práctica que se ha hecho popular en las últimas tres décadas<sup>(8)</sup>. Al usar desenlaces compuestos, el investigador considera la aparición de un "evento" cuando el paciente cumple con un desenlace dentro de un abanico de posibilidades, como pueden ser: infarto de miocardio, muerte cardiovascular o la realización de una intervención percutánea<sup>(9)</sup>. Para los investigadores clínicos, el uso de desenlaces compuestos representa los mismos beneficios que el uso de resultados sustitutos. Al aumentar el número de posibles eventos se requiere una muestra poblacional menor y permite ensayos más cortos.

Lamentablemente, los desenlaces compuestos pueden variar en importancia y, en algunos casos, el impacto de la intervención se centra en los desenlaces menos importantes, lo cual puede llevar a interpretaciones equivocadas de los resultados. Esto puede ilustrarse con un ejemplo: Lewis *et al.* sostienen haber logrado una disminución en muerte, necesidad de terapia de reemplazo renal y en duplicación de creatinina sérica con el uso de bloqueadores de receptores para angiotensina sobre los bloqueadores de canales de calcio en el tratamiento de hipertensión en pacientes diabéticos<sup>(10)</sup>; sin embargo, el mayor impacto de la intervención se centró en la disminución de la incidencia de duplicación de creatinina sérica, poco impacto en la reducción de necesidad de terapia de reemplazo renal, además, la reducción en mortalidad en el grupo que recibió los antagonistas de calcio fue ligeramente menor que en el grupo que recibió bloqueadores de receptores de angiotensina. Otro ejemplo de ello, es el uso de beta-bloqueadores en pacientes sometidos a una cirugía no cardíaca, según esta intervención se redujo el número

de muertes por causa cardiovascular y de infartos de miocardio<sup>(11)</sup>. En este estudio la reducción del número de infartos de miocardio es real y los resultados son convincentes; sin embargo, el enfoque dado al desenlace compuesto en este estudio es engañoso ya que los resultados también sugieren que el uso de estos medicamentos aumenta el riesgo de muerte por causas cardiovasculares, con incrementos estadísticamente significativos en mortalidad por cualquier causa y eventos cerebrovasculares.

Es penoso, pero estos casos ocurren con frecuencia. Los desenlaces compuestos son empleados de manera usual, especialmente en el ámbito de enfermedades cardiovasculares, y el impacto de la intervención es típicamente mayor en los desenlaces menos importantes y mínimo o incluso inexistente en los desenlaces críticos. Debido a esto, para que un desenlace compuesto sea creíble debe incluir desenlaces de importancia similar y el impacto del tratamiento debe estar distribuido de manera homogénea entre ellos. Como médicos clínicos debemos enfocarnos en el impacto de la intervención en cada uno de los desenlaces de manera individual.

### CONCLUSIONES

El incremento de las ECNT en Perú ha significado que los médicos clínicos presten menor atención a problemas poco relevantes, como es el caso de algunas enfermedades infecciosas agudas. Sin embargo, ante este incremento de interés han surgido nuevos retos en la interpretación de estudios científicos, en particular sobre los ensayos clínicos relacionados con ECNT, estos incluyen: la comprensión de la magnitud de los efectos o reducción de riesgo de un tratamiento, tanto efectos absolutos como relativos; la necesidad de centrarse en resultados significativos para el paciente en lugar de resultados sustitutos, y la necesidad de evaluar los desenlaces presentados en investigaciones de manera individual en lugar de verlos como un desenlaces compuestos que puede ser malinterpretados con facilidad.

**Fuentes de financiamiento:** autofinanciado.

**Conflictos de interés:** los autores declaran no tener conflictos de interés.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Huicho L, Trelles M, Gonzales F, Mendoza W, Miranda J. [Mortality profiles in a country facing epidemiological transition: an analysis of registered data.](#) BMC Public Health. 2009;9:47. doi: 10.1186/1471-2458-9-47.
- Zea-Vera A, Liendo-Caro C, Luna-Carrillo L, Prevost-Ruiz Y, Castañeda Guarderas A, Málaga G. [Conocimientos de los alumnos de últimos años de Medicina y residentes sobre indicadores de riesgo epidemiológico utilizados en ensayos clínicos.](#) Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2012;29(2):218-22.
- Thistlethwaite J, Evans R, Tie RN, Heal C. [Shared decision making and decision aids - a literature review.](#) Aust Fam Physician. 2006; 35(7): 537-40.

4. Grimes DA, Schulz KF. [Surrogate end points in clinical research: hazardous to your health.](#) *Obstet Gynecol.* 2005;105(5 Pt 1):1114-8.
5. Coca SG, Ismail-Beigi F, Haq N, Krumholz HM, Parikh CR. [Role of intensive glucose control in development of renal end points in type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis intensive glucose control in type 2 diabetes.](#) *Arch Intern Med.* 2012;172(10):761-9. doi: 10.1001/archinternmed.2011.2230.
6. Ciani O, Buyse M, Garside R, Pavey T, Stein K, Sterne JA, et al. [Comparison of treatment effect sizes associated with surrogate and final patient relevant outcomes in randomised controlled trials: meta-epidemiological study.](#) *BMJ.* 2013;346:f457. doi: 10.1136/bmj.f457.
7. Lazzara R. [From first class to third class: recent upheaval in antiarrhythmic therapy--lessons from clinical trials.](#) *Am J Cardiol.* 1996;78(4A):28-33.
8. Freemantle N, Calvert MJ. [Interpreting composite outcomes in trials.](#) *BMJ.* 2010;341:c3529. doi: 10.1136/bmj.c3529.
9. Lim E, Brown A, Helmy A, Mussa S, Altman DG. [Composite outcomes in cardiovascular research: a survey of randomized trials.](#) *Ann Intern Med.* 2008;149(9):612-7.
10. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, et al. [Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes.](#) *N Engl J Med.* 2001;345(12):851-60.
11. POISE Study Group, Devereaux PJ, Yang H, Yusuf S, Guyatt G, Leslie K, Villar JC, Xavier D, Chrolavicius S, Greenspan L, Pogue J, Pais P, Liu L, Xu S, Málaga G, Avezum A, et al. [Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery \(POISE trial\): a randomised controlled trial.](#) *Lancet.* 2008;371(9627):1839-47. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60601-7.

*Correspondencia: Germán Málaga.*

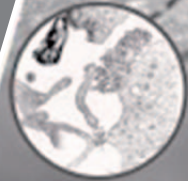
*Dirección: Calle Chavín 159. CC*

*Monterrico. Lima 33, Peru.*

*Teléfono: (51) 992-768-300*

*Correo electrónico: gmalaga01@gmail.com*

## TARIKI-DENGUE IgM



## ELISA de CAPTURA IgM DENGUE

***TARIKI: disponible en el Perú***

**Kit para la determinación de anticuerpos IgM anti Dengue,  
desarrollado y producido por el Instituto Nacional de Salud, Perú  
INS/MINSA**