



Editorial

Medicina centrada en el paciente e investigación de la efectividad comparada

Patient-centered medicine and comparative effectiveness research

José Antonio Sacristán

Departamento de Investigación Clínica, Lilly, Alcobendas, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 19 de noviembre de 2010

Aceptado el 23 de noviembre de 2010

On-line el 22 de febrero de 2011

El estudio de la efectividad tiene como objetivo determinar cuáles son los efectos de las intervenciones sanitarias en las condiciones de la práctica clínica habitual. Archie Cochrane, en su libro titulado *Effectiveness and efficiency: random reflections on health services*¹, fue uno de los primeros autores en defender la necesidad de estudiar la efectividad, advirtiendo sobre los problemas de validez externa, o generalización, que planteaban los resultados de los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) realizados en un entorno excesivamente experimental y protocolizado.

La forma de minimizar estos problemas ha consistido en plantear ensayos clínicos pragmáticos o naturalistas^{2,3}, con unos criterios de selección más amplios, que permitiesen la inclusión de grupos de pacientes heterogéneos y «representativos», utilizaran variables «pragmáticas» y evaluaran las intervenciones en unas condiciones menos restrictivas (uso de comparadores estándar, dosis flexibles o seguimiento «naturalista») que las de los ensayos clínicos tradicionales.

Si bien es cierto que los ensayos clínicos pragmáticos han contribuido a lograr conclusiones más generalizables a toda la población de pacientes, una de sus consecuencias ha sido el progresivo aumento del tamaño muestral de los estudios. Esto se debe a que, con frecuencia, existen subgrupos de pacientes con características diferentes (por ejemplo, distinto nivel de riesgo basal), que pueden responder de forma diferente a los tratamientos evaluados⁴. La heterogeneidad en la respuesta se denomina «cuantitativa» cuando una de las intervenciones es superior a la otra en todos los subgrupos, aunque en distinto grado; y «cualitativa» cuando una de las intervenciones es superior en algunos subgrupos e inferior en otros⁵. En cualquiera de las dos situaciones, la estrategia de ampliar los criterios de inclusión de los ECA, incluyendo pacientes heterogéneos, contribuye a diluir las diferencias globales de eficacia entre los tratamientos comparados,

haciendo necesarios mayores tamaños muestrales para detectar diferencias estadísticamente significativas. Algunos autores han señalado que el futuro de la investigación farmacológica debe centrarse en realizar grandes ECA encaminados a demostrar pequeñas diferencias en grupos heterogéneos de pacientes^{6,7}. Pero la situación anteriormente descrita hace plantear la pregunta de si las grandes muestras son necesarias porque las diferencias de eficacia entre las intervenciones comparadas son pequeñas o bien si las diferencias detectadas son pequeñas porque las muestras son excesivamente grandes y heterogéneas.

Se considera que el ECA es el paradigma de la evaluación de la eficacia de intervenciones terapéuticas y la base sobre la que se sustentan los actuales sistemas regulatorios. La medicina basada en la evidencia (MBE), con su clasificación jerárquica de los métodos, ha situado a los grandes ECA y a los metaanálisis en una posición privilegiada, fomentando la idea de que un mayor tamaño muestral equivale a un mayor grado de evidencia científica, y haciendo que lleguen a confundirse tamaño muestral con evidencia, y evidencia con verdad⁸.

El objetivo de los ECA es evaluar los efectos promedio en los pacientes evaluados. Pero los médicos no tratan pacientes promedio⁹ y cada día existen más voces críticas que señalan que las mejores decisiones para el paciente promedio no son necesariamente las mejores decisiones para cada uno de los pacientes individuales^{10–12}. Por ello, las premisas en las que se sustenta la MBE, con su enfoque epidemiológico y «social», que trata de maximizar los resultados sanitarios de la población, no tienen por qué coincidir con las de la corriente surgida durante los últimos años, denominada «cuidado médico centrado en el paciente»¹³, pero que bien podría designarse «Medicina Centrada en el Paciente» (MCP), que postula que los pacientes deben tener un mayor protagonismo dentro de los sistemas sanitarios y, adoptando una perspectiva más particular, trata de mejorar los resultados sanitarios para cada paciente individual.

Para responder a las preguntas que plantea la MCP lo más urgente es reconocer que el verdadero problema de los ECA no es la

Correo electrónico: sacristan_jose@lilly.com

falta de generalización de sus conclusiones, sino su falta de «individualización». Aumentar la heterogeneidad muestral y realizar megaensayos no solo no contribuye a solucionar el problema, sino que lo agrava, haciendo que, al contrario que en el dicho popular, el bosque no nos deje ver los árboles. Por ello, es preciso desarrollar estrategias de investigación clínica que estén alineadas con los objetivos de la MCP y que, completando el círculo iniciado por la MBE, recorran el camino inverso: el que va desde el paciente promedio hasta el paciente individual.

Coincidiendo con el desarrollo de la MCP, ha cobrado una creciente importancia la investigación en efectividad comparada (IEC), una de las prioridades sanitarias de la Administración Obama, impulsada tras la firma del *American Recovery and Reinvestment Act* de 2009, y la asignación de 1.100 millones de dólares a ese fin¹⁴. La IEC se ha definido como «la generación y síntesis de la evidencia que compara los beneficios y los daños de métodos alternativos para prevenir, diagnosticar, tratar y monitorizar una situación clínica, o para mejorar la atención sanitaria. El objetivo de la IEC es ayudar a los consumidores, clínicos, compradores y gestores sanitarios a tomar decisiones informadas que mejorarán la salud de los individuos y las poblaciones»¹⁴. Una definición menos formal, pero quizás más precisa, señala que «la IEC es la evaluación rigurosa del impacto de las diferentes opciones que están disponibles para tratar un proceso médico en un grupo de pacientes determinado»¹⁵.

El surgimiento de las dos corrientes, la MCP y la IEC, no es casual. Contrariamente a lo que pudiera pensarse, ambos conceptos no son contradictorios. Lejos de impedir la «personalización» de los tratamientos, el principal objetivo de la IEC es determinar cuál es la mejor estrategia terapéutica para cada paciente¹⁶. Y este es precisamente uno de los objetivos de la MCP. De esta forma, la IEC podría convertirse en una buena plataforma para desarrollar una estrategia de investigación «personalizada» que, con un planteamiento más global que el de la individualización que habitualmente se asocia con la farmacogenómica, sirviese de base para la práctica de una MCP.

Como era previsible, en un ambiente muy influenciado por la MBE, las primeras aproximaciones metodológicas hacia la IEC han consistido en proponer más estudios pragmáticos, de larga duración, frente a comparadores activos (estudios *head to head*), con muestras heterogéneas de pacientes^{17,18}. Pero, aparte de los problemas conceptuales señalados anteriormente, responder a las preguntas que plantea la MCP mediante ECA resulta poco factible. El coste de evaluar intervenciones sencillas mediante ensayos es muy alto. Si el objetivo fuese evaluar intervenciones complejas, los recursos y el tiempo necesarios serían muchísimo mayores. Por ejemplo, se ha estimado que para determinar la combinación óptima de agentes para tratar la enfermedad de Alzheimer se requerirían 63.500 pacientes y 286 años, y para evaluar los tratamientos de los accidentes cerebrovasculares de origen isquémico serían necesarios 186.000 pacientes y 155 años¹⁹.

Es cierto que, en determinadas ocasiones, la IEC puede requerir de la realización de ensayos clínicos pragmáticos, pero esa no puede ser la norma. La IEC debe utilizar, además, los distintos métodos existentes, tales como estudios observacionales, revisiones sistemáticas, modelización o comparaciones indirectas, reconociendo las fortalezas y debilidades de cada uno de los abordajes empleados y desarrollando nuevos métodos que minimicen los problemas de validez interna de los estudios no aleatorizados^{20,21}. En la IEC, las observaciones clínicas deberían tener un protagonismo mucho mayor. Puede que, desde la óptica de la MBE, los casos individuales y las series de casos ocupen el último lugar en las jerarquías de la evidencia, pero a menudo constituyen la primera línea de la evidencia²².

El objetivo de la IEC no debería ser predecir qué porcentaje de pacientes responderá a una determinada intervención, sino cuáles

de ellos lo harán y cuál es la intervención más apropiada en cada caso. Para ello es preciso dar un salto cualitativo y pasar de pensar en términos de «individualizar intervenciones» a pensar en «individualizar pacientes» y decisiones terapéuticas. Hay que mejorar los sistemas de clasificación de pacientes, intensificando el estudio de los mecanismos fisiopatológicos de las enfermedades y de los factores que determinan el pronóstico y la respuesta a los tratamientos de diferentes subtipos de pacientes²³. El avance en el desarrollo de biomarcadores genotípicos y fenotípicos resultará indispensable para conseguir ese fin. Conviene señalar en este punto que, probablemente, los conceptos «tratamientos individualizados» o «medicina individualizada» no sean los más adecuados. La mayoría de las enfermedades son multifactoriales y no resulta posible determinar *a priori* cuál será el tratamiento eficaz en cada paciente. Es preferible utilizar los conceptos de tratamientos o medicina «estratificados»²⁴, que define mejor que el objetivo es identificar subgrupos de pacientes que comparten determinadas características.

La medicina «personalizada» adquiere todo su sentido como término opuesto al de medicina «despersonalizada», una medicina, esta última, cuyo fin es tratar enfermedades y no a los seres humanos que las padecen. La práctica de una MCP, entendida como medicina personalizada, requiere dedicar más esfuerzo a mejorar el conocimiento de los aspectos psicológicos, sociales o culturales que pueden modificar el pronóstico de la enfermedad en cada sujeto. El riesgo de incumplimiento terapéutico, el nivel de tolerancia hacia un determinado efecto adverso, las experiencias previas, o los objetivos de salud son elementos que a menudo condicionan la respuesta individual a un tratamiento. Afortunadamente, obtener esta información no requiere un alto nivel de sofisticación estadística ni el uso de escalas complejas. Realizar una buena anamnesis y preguntar al paciente qué prefiere es una excelente estrategia de investigación clínica personalizada.

La práctica de una MCP debe tener en cuenta, de forma mucho más sistemática, los objetivos, preferencias y valores de los pacientes²⁵. Como algunos autores han señalado acertadamente, quizás la verdadera individualización de la medicina es la que se basa en las preferencias de los pacientes²⁶. Tener en cuenta dichas preferencias requiere un mejor conocimiento de cuáles son las variables relevantes para ellos. En el área de diabetes, por ejemplo, solo el 18% de los ECA evalúan resultados importantes para los pacientes, tales como mortalidad, infartos, amputaciones, pérdida de visión, o calidad de vida²⁷. Una adecuada clasificación y validación de todas las variables disponibles facilitaría la selección de las más apropiadas para su uso en investigación y en la práctica clínica²⁸.

Los métodos de investigación clínica propios de la MCP no deberían basarse en el análisis de las semejanzas, sino en el de las diferencias. Si el camino desde el paciente individual hacia el paciente promedio requiere la agregación de datos, el camino de vuelta debería seguir el proceso inverso: el de la desagregación, el análisis de subgrupos e individuos. El creciente interés en evaluar la heterogeneidad en la respuesta a los fármacos justifica el incremento de los análisis de subgrupos realizados a partir de grandes ECA. Pero son bien conocidos los sesgos inherentes a los análisis *a posteriori* y el carácter eminentemente exploratorio de los mismos. Aunque estos análisis son útiles para generar nuevas hipótesis, quizás haya que plantearse más a menudo evaluar inicialmente la efectividad en subgrupos de pacientes homogéneos, formados *a priori*. Esto requeriría la obtención de pruebas de concepto y un mayor conocimiento de los factores que justifican diferencias en la respuesta en un subgrupo determinado.

La IEC debe realizarse en el entorno de la práctica clínica habitual. Para lograrlo, es necesario dar más peso al componente «médico» de la investigación, integrando investigación y práctica clínica, y entendiendo que cualquier actividad investigadora o clínica comienza en la cabecera de un paciente y que cada acto

médico tiene la estructura de un experimento²³. Las nuevas tecnologías de la información y el progresivo uso de las historias clínicas electrónicas deberían contribuir a que fueran desapareciendo las fronteras entre médicos que investigan y médicos que no investigan, entre los pacientes que participan en los ECA y los pacientes de la práctica clínica, entre el cuaderno de recogida de datos y la historia clínica.

Los registros de pacientes pueden utilizarse para evaluar cómo, y en qué tipo de pacientes, se utilizan las intervenciones en la práctica clínica; si los resultados de los ECA son generalizables para todos los pacientes²⁹; para analizar diferentes patrones de respuesta, identificar subgrupos de pacientes y clasificarlos en función de sus factores de riesgo y su comorbilidad; o para ayudar a sistematizar las excepciones y los factores que las condicionan. La incorporación en las historias electrónicas de reglas de predicción y estimadores del riesgo puede ayudar al médico en la toma de decisiones personalizadas, basándose en los beneficios y riesgos esperados para cada paciente³⁰.

Uno de los principales retos de la medicina moderna es combinar el mundo de la MBE y el de la MCP. Ambas corrientes deben desarrollar sus propios métodos de investigación, que tienen que utilizarse de forma complementaria en función de la pregunta a la que pretenda responderse. Hay que aprender a combinar el mundo de las guías clínicas, el estudio de las semejanzas, los pacientes promedio y el riesgo-beneficio poblacional, con el mundo de las preferencias, las diferencias y el riesgo-beneficio individual. En la época de la MCP y la IEC, las respuestas no pueden provenir exclusivamente de métodos que hablan el lenguaje de las poblaciones, como los ECA, sino también de métodos fundamentados en el lenguaje de los individuos³¹.

Conflicto de intereses

El autor declara que es empleado de Lilly España. Las ideas expresadas en el artículo son personales y no necesariamente representan la opinión de la compañía.

Agradecimientos

Agradezco a los Doctores Tatiana Dilla, Fernando Marín y Fernando Rodríguez-Artalejo sus comentarios a versiones previas de este artículo.

Bibliografía

1. Cochrane AL. Effectiveness and efficiency: random reflections on health services. Londres: Nuffield Provincial Hospitals Trusts; 1972.
2. Schwartz D, Lellouch J. Explanatory and pragmatic attitudes in therapeutic trials. *J Chronic Dis*. 1967;20:637-48.
3. Tunis SR, Stryer DB, Clancy CM. Practical clinical trials: increasing the value of clinical research for decision making in clinical and health policy. *JAMA*. 2003;290:1624-32.

4. Ioannidis JP, Lau J. Uncontrolled pearls, controlled evidence, meta-analysis and the individual patient. *J Clin Epidemiol*. 1998;51:709-11.
5. Wang R, Lagakos SW, Ware JH, Hunter DJ, Drazen JM. Statistical in medicine. Reporting of subgroup analyses in clinical trials. *N Engl J Med*. 2007;357:2189-94.
6. Yusuf S, Collins R, Peto R. Why do we need some large simple randomized trials. *Stat Med*. 1984;3:409-20.
7. Peto R. Trials: the next 50 years. Large scale randomized evidence of moderate benefits. *BMJ*. 1998;317:1170-1.
8. Upshur REG. If not evidence, then what? Or does medicine really need a base? *J Eval Clin Practice*. 2002;8:113-9.
9. Feinstein AR, Horwitz RI. Problems in the "evidence" of "evidence-based medicine". *Am J Med*. 1997;103:529-35.
10. Mant M. Can randomized trials inform clinical decisions about individual patients? *Lancet*. 1999;353:743-6.
11. Simon G. Choosing a first line antidepressant. Equal on average does not mean equal for everyone. *JAMA*. 2001;286:3003-4.
12. Horwitz RI, Singer BH, Makuch RW, Viscoli CM. Can treatment that is helpful on average be harmful to some patients? A study of the conflicting information needs of clinical inquiry and drug regulation. *J Clin Epidemiol*. 1996;49:395-400.
13. Keirns CC, Goold SD. Patient-centered care and preference-sensitive decision making. *JAMA*. 2009;302:1805-6.
14. Sox HC, Greenfield S. Comparative effectiveness research: a report from the Institute of Medicine. *Ann Intern Med*. 2009;151:203-5.
15. DeMaría AN. Comparative effectiveness research. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:973-5.
16. Garber AM, Tunis SR. Does comparative-effectiveness research threaten personalized medicine? *N Engl J Med*. 2009;1925-7.
17. Mullins CD, Whicher D, Reese ES, Tunis S. Generating evidence for comparative effectiveness research using more pragmatic randomized controlled trials. *Pharmacoeconomics*. 2010;28:969-76.
18. Luce BR, Kramer JM, Goodman SN, Connor JT, Tunis S, Whicher D, et al. Rethinking randomized clinical trials for comparative effectiveness research: the need for transformational change. *Ann Intern Med*. 2009;151:206-9.
19. Saber JL, Kalafut M. Combination therapies and the theoretical limits of evidence-based medicine. *Neuroepidemiol*. 2001;20:57-64.
20. Schneeweiss S. Development in post-marketing comparative effectiveness research. *Clin Pharm Ther*. 2007;82:143-56.
21. Signorovitch JE, Wu EQ, Yu AP, Gerrits CM, Kantor E, Bao Y, et al. Comparative effectiveness without head-to-head trials: A method for matching-adjusted indirect comparisons applied to psoriasis treatment with adalimumab or etanercept. *Pharmacoeconomics*. 2010;28:935-45.
22. Vandenbroucke JP. In defense of case reports and case series. *Ann Intern Med*. 2001;134:330-4.
23. Feinstein AR. Clinical judgment revisited: the distraction of quantitative models. *Ann Intern Med*. 1994;120:799-805.
24. Trusheim MR, Berdt ER, Douglas FL. Stratified medicine: strategic and economic implications of combining drugs and biomarkers. *Nature Rev Drug Discov*. 2007;6:287-93.
25. Krahn M, Naglie G. The next step in guidelines development. Incorporating patient preferences. *JAMA*. 2008;300:436-8.
26. Rodríguez-Artalejo F, Ortún V. Tratamientos generales frente a tratamientos personalizados. *Gest Clin Sanit*. 2003;5:87-8.
27. Ghandhi GY, Murad MH, Fujiyoshi A, Mullan RJ, Flynn DN, Elamin MB, et al. Patient-important outcomes in registered diabetes trials. *JAMA*. 2008;299:2543-9.
28. Vieta A, Badía X, Sacristán JA. Relevant outcomes in type 2 diabetes. En: Serrano Ríos M, Gutiérrez-Fuentes JA, editors. *Type 2 Diabetes Mellitus*. Barcelona: Elsevier; 2010. p. 301-18.
29. Dreyer NA, Garner S. Registries for robust evidence. *JAMA*. 2009;302:790-1.
30. Fraenkel L, Fried TR. Individualized medical decision making. *Arch Intern Med*. 2010;170:566-9.
31. Steiner JF. Talking about treatment: the language of populations and the language of individuals. *Ann Intern Med*. 1999;130:618-22.