

Aproximación a la toma de decisiones clínicas basadas en evidencias durante la pandemia de COVID-19

Álvaro Taype-Rondan <https://orcid.org/0000-0001-8758-0463> (1,a),

Sergio Goicochea-Lugo <https://orcid.org/0000-0002-0487-5547> (2,b)

1. Unidad de Investigación para la Generación y Síntesis de Evidencias en Salud, Universidad San Ignacio de Loyola, Lima, Perú.
2. Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI, EsSalud. Lima, Perú.
 - a. Médico epidemiólogo
 - b. Médico-cirujano

Resumen

La pandemia por COVID-19 nos presenta un contexto difícil para la toma de decisiones clínicas. En este escenario, el presente artículo tiene por objetivo explicar algunos conceptos fundamentales sobre la toma de decisiones basadas en evidencias. Para ello, primero se discutirá cuándo realizar un proceso de toma de decisiones basadas en evidencias. Luego se aclararán ciertos conceptos previos (toma de decisiones en base a la plausibilidad fisiopatológica, las observaciones realizadas durante la práctica clínica, la evidencia clínica indirecta y la evidencia clínica directa; así como la influencia de la industria farmacéutica). Seguidamente, se presentan los pasos para tomar decisiones basadas en evidencias: Formular una pregunta, buscar los estudios que respondan a dicha pregunta, leer críticamente dichos estudios, entender la lógica de la toma de decisiones, prepararse para tomar la decisión, realizar el balance (entre los beneficios, daños y costos), realizar un proceso de toma de decisiones compartidas, y reevaluar la evidencia.

Palabras clave: Medicina Basada en la Evidencia, Toma de Decisiones Clínicas, COVID-19 (DeCS)

An approach to evidence-based clinical decision making during the COVID-19 pandemic

Abstract

The COVID-19 pandemic presents us with a difficult context for clinical decision making. In this scenario, this article aims to explain some fundamental concepts about evidence-based decision making. For this purpose, we will first discuss when to carry out an evidence-based decision-making process. Then certain previous concepts will be clarified (decision-making based on pathophysiological plausibility, observations made during clinical practice, indirect clinical evidence, and direct clinical evidence; as well as the influence of the pharmaceutical industry). Next, the following steps are presented to make evidence-based decisions: Ask a question, search for studies that answer that question, critically read these studies, understand the logic of decision-making, prepare to make the decision, make a balance (between benefits, harms and costs), carry out a shared decision-making process, and reevaluate the evidence.

Keywords: Evidence-Based Medicine, Clinical Decision-Making, COVID-19 (MeSH)

Introducción

La pandemia por COVID-19 nos presenta un contexto difícil para la toma de decisiones clínicas. Esto es debido a la gran cantidad de intervenciones propuestas (tanto farmacológicas como no farmacológicas), la escasa evidencia científica disponible, y las recomendaciones contradictorias al respecto entre diferentes guías y normas. En este escenario, el presente artículo está dirigido al personal de salud que toma decisiones diariamente con sus pacientes, y tiene por objetivo explicar algunos conceptos fundamentales sobre la toma de decisiones basadas en evidencias. Cabe resaltar que este es un documento introductorio al tema, y no pretende ser una guía detallada al respecto.

Para elaborar este documento hemos recogido y sintetizado conceptos de diversas metodologías para la toma de decisiones (1-5) y otras fuentes relacionadas al tema (6-8), adaptándolos al contexto de la pandemia por COVID-19 (9, 10). Nos enfocaremos en decisiones referentes a brindar o no brindar cierta intervención teniendo en cuenta que la medicina basada en evidencias requiere la integración de la mejor evidencia científica disponible al momento, la experiencia clínica, y los valores y preferencias de los pacientes (11).

Primero se discutirá en qué escenarios se puede realizar un proceso de toma de decisiones basadas en evidencias, luego se abordará algunas consideraciones previas a la toma de decisiones, y finalmente se explorará los pasos para tomar una decisión basada en evidencias. Para ejemplificar algunos conceptos se mencionará un fármaco ficticio llamado "covidina".

Cuando realizar un proceso de toma de decisiones basada en evidencias

Ante un paciente con COVID-19, podemos tener varias preguntas sobre intervenciones útiles para su manejo (¿le administro oxígeno?, ¿le brindo este fármaco?, ¿lo pongo en decúbito prono?, entre otras). Cuando sea obvio que cierta intervención cause más beneficios que daños o cuando sea parte del manejo usual de cierto síndrome o complicación que está padeciendo el paciente, resulta coherente brindar dicha intervención a menos que exista una duda razonable de si dicha intervención causaría menos beneficios o más daños. Por otro lado, cuando se pretendan brindar intervenciones sin beneficio obvio y que no son parte de un manejo usual, es recomendable realizar un proceso de toma de decisiones basada en evidencias (Tabla 1).

Consideraciones previas

Plausibilidad fisiopatológica y estudios preclínicos para la toma de decisiones

Podemos definir plausibilidad fisiopatológica (también conocida como plausibilidad fisiológica o biológica) como la sospecha de que una intervención sea eficaz, en base al conocimiento de su posible acción en la fisiopatología de una enfermedad (12). Cuando se sospecha que cierta intervención farmacológica puede ser útil en base a su plausibilidad fisiopatológica, ésta usualmente es evaluada en estudios preclínicos (in-vitro y en modelos animales), y de demostrar beneficio y seguridad, pasa a ser evaluada en estudios clínicos (en seres humanos) (13).

Tabla 1: Escenarios que requieren y que no requieren realizar un proceso de toma de decisiones basadas en evidencias en el contexto de la pandemia por COVID-19

Escenario	Ejemplo	Qué hacer
Intervenciones en las que resulta muy obvio que causan más beneficios que daños	<ul style="list-style-type: none"> Realizar control de funciones vitales Si se va a referir al paciente severo a otro establecimiento, debe hacerlo en ambulancia. 	Usualmente se van a indicar dichas intervenciones al paciente, a menos que exista una hipótesis (por razonamiento fisiopatológico u otras fuentes) que sugiera que pueden causar más daños que beneficios en pacientes con COVID-19
Intervenciones que son parte del manejo usual de síndromes o complicaciones que se están presentando en el paciente	<ul style="list-style-type: none"> Usar antibióticos si el paciente con COVID-19 presenta clínica sugerente de infección bacteriana sobreagregada. Brindar oxígeno suplementario si la saturación de oxígeno del paciente con COVID-19 disminuye. 	
Intervenciones que no son obvias ni son parte de un manejo usual	<ul style="list-style-type: none"> Manejo etiológico (como antivirales) Tratamientos dirigidos al control de la enfermedad según su fisiopatología particular (como corticosteroides o terapias inmunológicas) 	Es recomendable realizar un proceso de toma de decisiones basada en evidencias

La mayoría de las intervenciones farmacológicas prometedoras a nivel fisiológico finalmente no causan beneficios en pacientes ya que en el cuerpo humano suceden procesos más complejos que los evaluados en estudios preclínicos. Sin embargo, prácticamente la totalidad de ellas van a conllevar efectos adversos. Por ejemplo, sabemos que de cada 100 fármacos con plausibilidad fisiopatológica y estudios preclínicos favorables que se comienzan a estudiar en ensayos clínicos de fase 1, 70 pasan a fase 2, 23 a fase 3, y finalmente solo 7 son aprobados para su comercialización (14). Asimismo un estudio que evaluó las publicaciones de las revistas más respetadas de ciencias básicas entre 1979 y 1983, identificó 101 terapias muy prometedoras, de las cuales solo 27 tuvieron algún ensayo clínico aleatorizado (ECA), y hasta el 2002 sólo cinco fueron aprobadas para su uso (uno con efectos claros beneficiosos, y cuatro con efectos cuestionables) (15). A esto hay que agregar que, aun después de que los fármacos son aprobados y comercializados, varios de estos terminan siendo retirados debido a que en estudios posteriores se evidencian más daños que beneficios (16).

Esto también sucede con intervenciones no farmacológicas. Por ejemplo, en 1956, un reconocido pediatra publicó un libro en el que recomendó colocar a los infantes a dormir boca abajo postulando que así habría menos posibilidades de aspiración y asfixia si vomitaba (es decir, una recomendación por plausibilidad fisiopatológica). Sin embargo, los estudios entre 1965 y 1970 encontraron que dormir boca abajo causaba mayor mortalidad (por síndrome de muerte súbita infantil). Incluso con dicha evidencia, las campañas para que los infantes dejen de dormir boca abajo recién comenzaron en 1992. Se calcula que, de haberse implementado esta indicación en 1970, se pudieron haber prevenido 10 000

muerdes infantiles en el Reino Unido y 50 000 en Europa, Estados Unidos y Australia (17).

A pesar de los antecedentes mencionados, el personal de salud suele sobreestimar el alcance de la plausibilidad fisiopatológica y los estudios preclínicos (18), razón por la cual siguen ofreciendo terapias no probadas que pueden causar daños importantes (19-21).

Observaciones realizadas durante la práctica clínica, para la toma de decisiones

Las observaciones realizadas durante la práctica clínica son muy importantes para tomar decisiones individualizadas y sugerir hipótesis sobre potenciales efectos beneficiosos o dañinos de cierta intervención (11, 22). Sin embargo, no debe ser la única fuente para tomar decisiones pues presentan limitaciones importantes que la hacen poco fiable a la hora de evaluar los beneficios y daños de las intervenciones (23). Las principales limitaciones se resumen en la **Tabla 2**. Debido a ellas, las hipótesis surgidas de la práctica clínica generalmente deberán ser evaluadas en estudios realizados en humanos (estudios clínicos). De lo contrario, podemos caer en conclusiones erróneas que nos lleven a indicar tratamientos que causen más daños que beneficios.

Evidencia indirecta de estudios clínicos para la toma de decisiones

Cuando tenemos una duda sobre los beneficios y daños que cause una intervención en una población específica, nos referiremos por evidencia indirecta a aquellos estudios clínicos que no han sido realizados en la población o con la

Tabla 2. Sesgos de las observaciones realizadas durante la práctica clínica para evaluar beneficios y daños de una intervención en el contexto de la pandemia por COVID-19

Sesgos	Explicación y ejemplos
Sesgo de memoria	Si el médico no está recolectando los datos sistemáticamente, sino solo recordando los pacientes que atendió, puede presentarse sesgo de memoria. En consecuencia, podría recordar mejor a los pacientes que más le impresionaron (posiblemente los evolucionaron favorablemente luego de recibir la <i>covidina</i>) y olvidar a los demás.
Ideas preconcebidas	Puede que el médico esté reforzando inconscientemente la idea preconcebida de que la <i>covidina</i> es eficaz. De manera que siempre le atribuya el fármaco los casos que mejoraron, y justifique los casos que empeoraron. Por ejemplo, puede razonar así: “a pesar de darle <i>covidina</i> , el paciente falleció, pero seguramente fue debido a sus comorbilidades”
Sesgos relacionados al grupo no expuesto	Falta de grupo no expuesto: Puede que todos los pacientes que ve el médico estén recibiendo <i>covidina</i> , y por tanto no pueda compararlo con un grupo que no reciba <i>covidina</i> (grupo no expuesto). En este caso, la observación del médico en el mejor de los casos se asemejaría a un “estudio clínico sin grupo no expuesto”, que presenta importantes limitaciones descritas en la tabla 3 . Si tiene grupo no expuesto: Puede que el médico esté brindando <i>covidina</i> (grupo expuesto), y lo compare con un grupo que no reciba <i>covidina</i> (grupo no expuesto). Este grupo no expuesto puede estar conformado por los pacientes que el médico vio semanas antes (cuando aún no brindaba la <i>covidina</i>), por pacientes actuales que por algún motivo no reciban el tratamiento, o por pacientes en otros hospitales donde no se brinda el tratamiento. En cualquier caso, la observación del médico en el mejor de los casos se asemejaría a un estudio clínico que compara pacientes que reciben y no reciben <i>covidina</i> pero que no controla por potenciales confusores. Tipo de estudio que presenta importantes limitaciones descritas en la tabla 3 .

intervención específica que queremos evaluar, sino en población o con intervenciones similares (24). Por ejemplo, si queremos evaluar el uso de *covidina* para pacientes adultos con COVID-19 leves, se considerará evidencia indirecta a aquellos estudios que evalúen *covidina* en niños con COVID-19 leves, o en adultos con enfermedad causada por otros coronavirus, así como los estudios que evalúen un fármaco muy similar a la *covidina* en la población de interés.

Si contamos con evidencia indirecta que fue desarrollada con una metodología adecuada (buena calidad), podemos usarla para tomar decisiones mientras no contemos con evidencia directa (24-26). No obstante, es útil tener en cuenta que siempre es probable que los efectos observados en la evidencia indirecta no se presenten en nuestra población o con nuestra intervención. Ya sea debido a diferencias fisiopatológicas, o incluso sin ninguna explicación aparente.

Evidencia directa de estudios clínicos para la toma de decisiones

Los estudios clínicos directos serán aquellos realizados en la misma población o con la misma intervención que queremos evaluar (24). Estos estudios se pueden dividir según su diseño en cuatro tipos de acuerdo con la calidad de su evidencia (de menor a mayor): estudios de un brazo, estudios que comparan pacientes expuestos y no expuestos, pero no controlan por factores que pueden afectar el efecto real de la intervención (confusores), estudios que controlan por confusores, y ECA. En la **Tabla 3** presentamos a grandes rasgos la definición, ejemplos y limitaciones de estos diseños en comparación con un ECA (27-30). Cabe mencionar que el ECA, si bien es el diseño con mayor control de confusores, puede tener otras falencias, que exploraremos en el subtítulo de “leer críticamente los estudios seleccionados”.

Considerar la influencia de la industria farmacéutica:

Los ingresos económicos de las compañías farmacéuticas están supeditados a que los países, el personal de salud y la población usen sus fármacos. En consecuencia, no son pocas las veces que alguna compañía farmacéutica ha usado prácticas engañosas para hacer creer falsamente que su fármaco presenta más beneficios que daños (31).

Peter Gotzsche, cofundador del Centro Nórdico de Cochrane, en su libro “Deadly Medicines and Organised Crime”, resalta varios ejemplos en los que compañías farmacéuticas han promocionado engañosamente sus medicamentos, llegando a tildar su modelo de negocios como crimen organizado (31). Un caso que debemos recordar en el contexto actual es el del fármaco Tamiflu (Oseltamivir) durante la pandemia H1N1 del 2009. Este fármaco del laboratorio Roche se promocionó como eficaz para tratar dicha enfermedad (por estudios financiados por Roche y sesgadamente reportados) y fue incluido en la guía de la OMS para el tratamiento de la

influenza por H1N1 (32). Sin embargo, luego de que se presionó para liberar al público los estudios, y luego de una evaluación crítica de los mismos, se encontró que este fármaco no tenía mayor efecto en la enfermedad (33) y fue retirado de las guías (34). Pero para entonces, ya varios países habían realizado compras millonarias, y muchos médicos siguieron usándolo para casos de influenza por H1N1 a pesar de la falta de evidencia (35).

Es de esperar que, durante esta pandemia, algunas compañías farmacéuticas y otros actores con conflictos de interés intenten que sus productos parezcan más eficaces de lo que son, o convencer de que son eficaces cuando no lo son. Por lo cual, es posible ver declaraciones tendenciosas a la prensa (directamente de los voceros de las compañías, o por medio de médicos de amplia trayectoria), reporte selectivo de los resultados de sus estudios, e influencia directa sobre tomadores de decisiones. Por ello, resulta prudente permanecer escépticos sobre la utilidad de fármacos y estar atentos a la evidencia científica.

Cómo tomar decisiones basadas en evidencias.

Luego de haber repasado algunos conceptos previos, explicaremos la metodología de toma de decisiones basadas en evidencias, para lo cual exploraremos ocho pasos:

1) Formular una pregunta:

El primer paso consiste en formular la pregunta que queremos responder. Las preguntas de intervención pueden resumirse en un formato PICO: Población, Intervención, Comparador y Outcome (conocido en español como “desenlace”).

Por ejemplo, si queremos decidir si usar o no la *covidina* en pacientes adultos con un cuadro de COVID-19 severo, nuestra pregunta en formato PICO será:

- Población: Pacientes adultos con casos severos de COVID-19
- Intervención: grupo que recibe *covidina*
- Comparador: grupo que no recibe *covidina*
- Outcome o desenlace: beneficios y daños.

Cada componente de esta pregunta debe ser específica. Por ejemplo, es de esperar que una intervención tenga un efecto diferente en pacientes con cuadros leves que, en pacientes con cuadros severos, o pacientes con un día de síntomas que en pacientes con más de 10 días de síntomas. Asimismo, el efecto puede ser diferente si se brinda 100 mg o 200 mg de *covidina*, o se brinda por vía oral en vez de usar la vía endovenosa.

Tabla 3. Estudios clínicos para la toma de decisiones (del menos confiable al más confiable, según diseño) en el contexto de la pandemia por COVID-19.]

Tipo de estudio clínico	Definición	Ejemplos	Limitación propia de cada diseño en comparación con un ECA
<i>Estudios observacionales o experimentales de un brazo</i>	Estudios que presentan los desenlaces de un grupo de pacientes, todos los cuales reciben la intervención a evaluar.	Un estudio realizado en un hospital que usa la covidina para todos sus pacientes con COVID-19, evaluó el desenlace de mortalidad, encontrando que fue de 2%.	No sabemos qué hubiera pasado con estos pacientes de no recibir covidina. Tal vez debido a sus características la mortalidad hubiera sido similar o incluso menor. Esto nos impide dibujar conclusiones.
<i>Estudios observacionales o experimentales no aleatorizados que comparan pacientes expuestos con pacientes no expuestos, pero no controlan por confusores</i>	Estudios que comparan los desenlaces en dos grupos de pacientes: uno que recibe la intervención (pacientes expuestos) y otro grupo no lo recibe (pacientes no expuestos). Los pacientes no expuestos pueden ser aquellos que se atendieron anteriormente (cuando no se daba el tratamiento) o pacientes simultáneos que por algún motivo no están recibiendo el tratamiento.	Un estudio comparó la mortalidad en dos hospitales: uno que brinda covidina a sus pacientes con COVID-19 y otro que no lo brinda; y encontró diferencias en mortalidad (2% versus 5%)	Los grupos intervención y control pueden ser diferentes en cuanto a sus características (genética, gravedad, sexo, comorbilidades, edad, etc.) o a la atención de sus pacientes (diferencias en terapias, personal de salud, equipos, calidad de insumos, etc.). Algunas de estas características pueden ser variables confusoras. Por ejemplo, con la edad: es posible que los pacientes del hospital que recibió covidina tuvieran en promedio mayor edad que los pacientes del otro hospital; y que la diferencia en la mortalidad reportada se deba a esta diferencia de edad (totalmente o en parte). La presencia de confusores nos impide obtener conclusiones confiables.
<i>Estudios observacionales o experimentales no aleatorizados que comparan pacientes expuestos con pacientes no expuestos, y controlan por confusores</i>	Estudios que comparan un grupo de pacientes que recibe la intervención, con otro grupo que no lo recibe. Que además utiliza algún método para controlar por potenciales confusores (estratificación, estandarización, uso de regresiones multivariadas, uso de puntajes de propensión, entre otros).	Un estudio comparó la mortalidad en dos hospitales: uno que brinda covidina a sus pacientes con COVID-19 y otro que no lo brinda. Al realizar un análisis de regresión múltiple controlando por potenciales confusores, encontró diferencias en mortalidad (2% versus 5%)	Solo se puede controlar por los potenciales confusores que han sido recolectados, pero muchas veces no podemos recolectar todos en el estudio, o no se han recolectado con el detalle necesario. Esto causa que siempre se presente algo de "confusión residual", que puede estar sesgando los resultados del estudio.
<i>Ensayos clínicos aleatorizados</i>	Estudios que distribuyen aleatoriamente a sus participantes en dos o más grupos, para luego brindar la intervención de interés a un grupo, mientras que el otro recibe un placebo, otra intervención, o no recibe nada; según la pregunta que se esté evaluando. Esta aleatorización permite tener grupos muy semejantes en sus características basales, lo cual disminuye al mínimo la confusión.	Un estudio reclutó a pacientes con COVID-19, y los aleatoriza en dos grupos: un grupo recibe la covidina y el otro sólo recibe placebo. En el seguimiento, se encontró diferencias en mortalidad (2% versus 5%).	(Se tomó este diseño como referencia para las limitaciones de los demás diseños)

2) Buscar los estudios que respondan a la pregunta formulada:

Ahora es necesario encontrar los estudios relevantes para tomar una decisión. No es prudente quedarnos con el primer estudio que encontremos, sino que idealmente deberemos

obtener todos los estudios relevantes para tomar la decisión más acertada.

La búsqueda de estudios es un desafío ya que la cantidad de estudios sobre COVID-19 viene creciendo rápidamente. Se puede utilizar buscadores que incluyen miles de revistas

científicas (como PubMed, Scopus, u otros) o repositorios de estudios sobre COVID-19 que se actualizan regularmente (como Living Overview of the Evidence [L-OVE] (36) y Living mapping and living systematic review of Covid-19 studies [NMA] (37)).

Para responder preguntas sobre intervenciones, buscaremos estudios de calidad aceptable en el siguiente orden, bajando de tipo de estudio cuando no se encuentre estudios en el tipo previo:

1. Ensayos clínicos aleatorizados (ECA).
2. Estudios (experimentales u observacionales) no aleatorizados que comparan pacientes expuestos con pacientes no expuestos, y en cuyo análisis se controla por confusores.
3. Estudios (experimentales u observacionales) en cuyo análisis no se controla por confusores, estudios de un brazo, o estudios de evidencia indirecta.
4. Estudios pre-clínicos (in-vitro o en modelos animales)

De esta manera, si ya se cuenta con algunos ECA que respondan a la pregunta PICO planteada, será poco productivo evaluar otros tipos de estudios más sesgados (38). Sin embargo, si no se cuenta con ECA, o solo hay uno, pero con pocos participantes, podemos decidir buscar también estudios no aleatorizados en cuyo análisis se controle por confusores.

Bajo la misma lógica, si no se cuenta con estudios en cuyo análisis se controle por confusores o los que existen son de mala calidad, se puede decidir buscar estudios en cuyo análisis no se controle por confusores, estudios de un brazo o estudios de evidencia indirecta.

A medida que pase el tiempo, tendremos muchos más estudios publicados, y llegará un punto en el cual sea poco factible leerlos todos, así que podemos buscar en primera instancia revisiones sistemáticas, que son estudios que resumen toda la evidencia que existe sobre cierta intervención (39).

Cuando queremos evaluar los efectos adversos poco frecuentes de cierta intervención, puede ser útil buscar un estudio observacional grande, incluso realizado en otras poblaciones (6, 40). Por ejemplo, si creemos que la *covidina* tiene como efecto adverso un brote psicótico, podemos usar un estudio observacional que evaluó 10 000 pacientes que usaron *covidina* para diferentes enfermedades en las que no era esperable que presenten un brote psicótico. Sin embargo, esto puede resultar sesgado si los efectos adversos evaluados también podrían ser atribuidos a la enfermedad u otros tratamientos concomitantes (41).

3) Leer críticamente los estudios seleccionados

A continuación, realizaremos una lectura crítica de los estudios seleccionados, con la finalidad de determinar qué

tanto se debe confiar en sus resultados. Para ello, es importante tener en cuenta los factores mencionados en la **tabla 4**.

4) Entender la lógica de la toma de decisiones:

Como hemos revisado en los conceptos previos, pocas intervenciones resultan ser beneficiosas, aun a pesar de tener plausibilidad fisiopatológica o estudios preclínicos favorables. Esta noción da lugar al concepto de “menos es más” en medicina, que ha llevado a la creación de iniciativas que buscan alertar sobre los peligros del sobreuso de las intervenciones médicas (Choosing Wisely, Slow Medicine, SMART Medicine, entre otros) (42).

De los fármacos que, según estudios preclínicos, cuentan con potenciales beneficios para el manejo de una enfermedad, aproximadamente el 7% tendrá un beneficio relevante en humanos (14). Es decir, si brindáramos 15 fármacos potencialmente útiles a un paciente, alguno de los fármacos podría tener un efecto beneficioso, pero los 15 fármacos causarían daños pues todos ellos tienen efectos adversos. En este escenario, a pesar de que un fármaco pueda haber sido beneficioso, los efectos adversos de los 15 fármacos probablemente superarían dicho beneficio.

Es por ello que la práctica clínica basada en evidencias promueve que el personal de salud permanezca escéptico y se abstenga de brindar tratamientos sin evidencia de estudios clínicos confiables, a menos que sea en el contexto de un ensayo clínico (6). Claro que esto no aplica para intervenciones con obvios beneficios y de cuidado usual, como hemos visto en la **Tabla 1**.

5) Prepararse para tomar una decisión razonable y objetiva

Antes de tomar una decisión, resulta útil tener en cuenta que los profesionales de la salud tienden a usar más intervenciones de las necesarias, debido a diversos factores que debemos identificar y combatir para poder tomar una decisión razonable y objetiva, orientada al bienestar de los pacientes; como son (42, 43):

- Sesgo de acción: ante una situación peligrosa, tendemos a creer irracionalmente que es mejor hacer algo (brindar alguna intervención) a no hacer nada, y actuamos para satisfacer ese impulso.
- Sesgo por arrepentimiento anticipado: se trata de experimentar hoy el arrepentimiento que creemos que vamos a presentar en el futuro si a nuestro paciente le va mal. Esto puede causar que tomamos decisiones dominados por la emoción en vez del razonamiento objetivo.

Tabla 4: Factores a tener en cuenta para realizar la lectura crítica de un estudio clínico en el contexto de la pandemia por COVID-19.

Consideración	Explicación
¿Se trata de un estudio publicado en una revista científica o de un preprint sin revisión por pares?	Actualmente muchos estudios sobre COVID-19 se están poniendo a disposición en repositorios de documentos preprint (como bioRxiv, medRxiv, arXiv, o SSRN), aun sin que hayan pasado por las revisiones necesarias para ser publicados en una revista científica. Por ello, estos artículos pueden tener errores importantes, de manera que luego de ser adecuadamente revisados algunos podrían no ser publicables en revistas científicas, o terminar siendo publicados con una conclusión muy diferente a la inicial (49).
¿Los autores del estudio tienen conflictos de interés?	Los autores pueden tener conflictos de interés monetarios (por ejemplo, puede que estén siendo financiados por cierta compañía farmacéutica con intereses financieros en la intervención evaluada) o no monetarios (por ejemplo, puede que hayan defendido la utilidad de un fármaco de manera vehemente y no quieran echarse atrás).
¿Qué tipo de desenlaces evaluó el estudio?	Podemos categorizar a los desenlaces de acuerdo con qué tan útiles nos resultan para tomar decisiones, en: <ul style="list-style-type: none"> ● Desenlaces clínicos críticos: usualmente desenlaces clínicos importantes para el paciente que se evalúan objetivamente (como mortalidad global, traslado a UCI, o haber recibido ventilación mecánica). ● Desenlaces clínicos no críticos: desenlaces clínicos que no necesariamente reflejan un cambio importante para el paciente. Por ejemplo, el tiempo hasta mejoría clínica, que se mide usando diversos instrumentos, algunos de los cuales van a identificar cambios mínimos que pueden no reflejar un impacto real en el bienestar del paciente. Además, este es un desenlace subjetivo por lo cual se puede ver muy afectado cuando no existe cegamiento. ● Desenlaces subrogados: Se trata usualmente de resultados de pruebas de laboratorio (como negativización del virus, dosaje de IL-6) y evaluaciones imagenológicas, que deberían estar asociadas a desenlaces clínicos. Sin embargo, una aparente mejora en estos desenlaces subrogados no asegura una mejora clínica, por lo cual no suelen ser usados para la toma de decisiones cuando se cuenta con desenlaces clínicos.
¿En resultado encontrado fue clínicamente relevante?	A pesar de que un estudio encuentre un resultado “estadísticamente significativo”, es necesario preguntarnos si este es clínicamente relevante. Por ejemplo, si un ECA encontró que el grupo que recibió covidina tuvo en promedio 4 horas menos de hospitalización que el grupo que no recibió covidina, siendo esto estadísticamente significativo, posiblemente este hallazgo no sea clínicamente relevante, pues no va a afectar de manera importante el pronóstico del paciente ni la disponibilidad de camas.
¿El tamaño de muestra es adecuado?	El número de participantes del estudio es importante, pues mientras más pacientes estén incluidos en el estudio, se espera que sus resultados sean más certeros.
¿El estudio tiene adecuada calidad metodológica?	Las falencias metodológicas pueden llevar a resultados y conclusiones erróneas. Para evaluar estas falencias se pueden usar herramientas de acuerdo con el diseño de los estudios, como la herramienta para evaluación de riesgo de sesgo de Cochrane para ECA (50), o Newcastle-Ottawa para estudios observacionales (51).
¿Se pueden extrapolar los resultados de este estudio a mi población?	Para evaluar la posible extrapolación, debemos comparar las características de los pacientes del estudio, con las de nuestros pacientes. Si existen grandes diferencias que pueden afectar la eficacia de la intervención, esto podría limitar la extrapolación de los resultados.

- Presión por parte de los colegas y/o familiares de los pacientes: esto puede hacer que se brinde la intervención solo para evitar ser criticado, dejando de lado el balance de beneficios y daños para el paciente.
- Efecto de arrastre: se refiere a seguir las mismas indicaciones que brindan los demás médicos del servicio.
- Falacia ad verecundiam: se refiere a obedecer a personas o instituciones con supuesta autoridad, por ejemplo, tener miedo de contradecir alguna indicación promocionada por algún médico referente nacional o mundial, o por los lineamientos de alguna institución reconocida.
- Ideas preconcebidas: se refiere a creer que cierta intervención presenta más beneficios que daños, y debido a esta idea menospreciar los daños que encuentran los estudios y ser mucho más optimistas con respecto a los potenciales beneficios.

6) Realizar el balance entre los beneficios, daños y costos:

Si bien existen muchos factores a tener en cuenta por el personal de salud a la hora de tomar una decisión, para motivos de este artículo nos centraremos en tres de los más importantes: beneficios, daños y costos.

Al evaluar los beneficios y daños, se debe considerar lo siguiente:

- Tener en cuenta lo reportado por todos los estudios relevantes seleccionados
- Usar desenlaces clínicos (por ejemplo, mortalidad hospitalaria), y de no tenerlos se podría usar desenlaces subrogados (por ejemplo, aclaramiento viral), teniendo en cuenta que un impacto en un desenlace subrogado probablemente no implique beneficios clínicos.
- Se suelen tomar en cuenta sólo los efectos que han sido estadísticamente significativos, aunque la significancia estadística no siempre va a implicar un efecto clínicamente relevante (es decir, estaríamos ante un

efecto “estadísticamente significativo pero clínicamente irrelevante”) (44).

- Tener en cuenta que los daños incluyen eventos adversos e interacciones con otros medicamentos, pero también daños indirectos como el desabastecimiento de cierto fármaco que es requerido por otro grupo de pacientes (por ejemplo, el uso indiscriminado de Hidroxicloroquina a pesar de no haber evidencia sólida de beneficio que deja sin este medicamento a pacientes con lupus o artritis reumatoide).
- Si los estudios que evalúan los daños de cierta intervención han sido realizados en pacientes con otras condiciones, debemos preguntarnos si es posible que dicha intervención puede causar más daños en pacientes con COVID-19.

Cuando se tengan estudios con resultados contradictorios, podemos tomar la decisión en base a los estudios de mayor calidad y tamaño de muestra. Sin embargo, cuando los estudios de adecuada calidad y adecuado tamaño de muestra presenten resultados contradictorios, se debería considerar la posibilidad de que la intervención tenga diferentes efectos en distintas poblaciones, y se podría decidir considerar solo los estudios realizados en la población más parecida a la nuestra para tomar decisiones.

Además, evaluaremos los costos de la intervención en nuestro contexto. Esto es importante pues si un costo alto es asumido por el paciente, puede desestabilizar económicamente a su familia, afectando diferentes esferas

(como vivienda, alimentación, aseo, manejo de otras enfermedades, etcétera). Por otro lado, si un costo alto es asumido por el estado, esto puede disminuir los recursos que va a destinar a otras intervenciones.

Para considerar una intervención, en base a sus beneficios, daños y costos proponemos un esquema simplificado de toma de decisiones, presentado en la **tabla 5**. En este esquema, las filas resumen la evidencia sobre el beneficio de la intervención, y las columnas resumen lo que se sabe sobre sus daños y costos. De manera que, si la intervención cuenta con uno o más ECA adecuadamente diseñados que encuentran beneficios en desenlaces importantes, y además presenta daños mínimos y es muy barata; será lógico usarla. En tanto que si la intervención no cuenta con estudios confiables (ECA o estudios cuyo análisis controle por variables confusoras, adecuadamente diseñados), y presenta daños peligrosos o es caro, generalmente decidiremos no usarlo. Finalmente, cuando los estudios confiables concluyan que cierta intervención no presenta beneficios, resulta coherente no usarla.

7) Realizar un proceso de toma de decisiones compartidas:

El proceso de toma de decisiones compartida sucede cuando el personal de salud trabaja junto con los pacientes y/o familiares para tomar la mejor decisión. Esto es importante debido a que los beneficios, daños y costos de una

Tabla 5. Propuesta de balance entre beneficios, daños, y costos; para ayudar a la decisión de realizar o no una intervención en el contexto de la pandemia por COVID-19.

		Evidencia de los daños y costos de la intervención	
		Presenta daños mínimos y es muy barato	Presenta daños peligrosos o es caro
Evidencia de beneficios	Uno o más ECA adecuadamente diseñados, que encuentran beneficios en desenlaces clínicos importantes	Usar	Realizar un cuidadoso balance de beneficios y daños antes de usar
	Uno o más estudios que controlen por variables confusoras, que encuentran beneficios en desenlaces clínicos importantes	Realizar un cuidadoso balance de beneficios y daños antes de dar	Mayormente no usar, salvo cuando los estudios controlados sugieren que los beneficios (en desenlaces importantes) superan largamente los potenciales daños y justifica los costos
	No se cuenta con ECA adecuadamente diseñados ni estudios que controlen por variables confusoras	No usar. Algunos podrían considerar usar en casos muy excepcionales (ej.: uso compasivo en base a evidencia indirecta que sugiera un gran beneficio)	No usar
	Se cuenta con estudios confiables * que encuentran que la intervención no tiene beneficios en desenlaces clínicos importantes	por lo general decidiremos no usar la intervención. Puesto que se está exponiendo al paciente a efectos adversos y se está gastando recursos económicos, sin obtener ningún beneficio a cambio	

ECA: Ensayo Clínico Aleatorizado.

* ECA o estudios que controlen por variables confusoras, metodológicamente aceptables y con suficiente tamaño de muestra

intervención pueden tener un significado diferente para cada paciente.

Este proceso es especialmente necesario cuando la intervención no tiene un balance claro o cuando la situación del paciente sea extraordinaria. Este proceso es complejo y tiene sus propias metodologías y pasos (6, 45, 46). En presente artículo no profundizaremos en este tema.

Por ejemplo, en un paciente con múltiples comorbilidades, en cuidados paliativos, con una esperanza de vida reducida a corto plazo por las enfermedades de fondo, que padece un cuadro de COVID-19 severo con requerimiento de Ventilación Mecánica y otras medidas invasivas, en estas circunstancias es razonable discutir con la familia la posibilidad de no brindar intervenciones, aunque estas hayan evidenciado tener más beneficios que daños (6).

8) Reevaluar la evidencia y modificar nuestra decisión de ser necesario:

Finalmente, debemos reconocer que debido a que COVID-19 es una enfermedad relativamente nueva, aún no contamos con evidencia para la gran mayoría de intervenciones prometedoras, por lo cual no podemos realizar afirmaciones contundentes (47). De hecho, los estudios en los que nos hemos basado, pequeños o con falencias metodológicas, pueden haber obtenido cierto resultado positivo solo por casualidad o por sesgo. Se debe tener en cuenta que los primeros estudios sobre cierta intervención nueva suelen ser prometedores, pero a medida que se realizan más estudios de mejor calidad, se va dilucidando que los aparentes beneficios eran realmente menores o que incluso no existían (38, 48).

Por ello, las decisiones que tomemos serán temporales, y resulta necesario vigilar activamente la publicación de nuevos estudios. Si encontramos evidencia que contradice la que habíamos tomado como referencia, debemos reevaluar nuestra decisión. En caso de que el nuevo balance de beneficios, daños y costos se inclinen por otra decisión, debemos estar dispuestos a cambiar nuestra práctica clínica. No debemos aferrarnos a una decisión ni tener miedo de cambiar nuestras indicaciones, puesto que la medicina basada en evidencias se trata de tomar la mejor decisión con la evidencia disponible hasta el momento.

Conclusiones:

Una vez que hemos decidido realizar un proceso de toma de decisiones basadas en evidencias, es importante tener en cuenta las limitaciones inherentes a los estudios preclínicos, la práctica clínica, y los distintos diseños de los estudios clínicos; así como la potencial influencia de las compañías farmacéuticas. Con esto en mente, podemos seguir los pasos propuestos para la toma de decisiones, que implican una búsqueda exhaustiva de todos los estudios relevantes que respondan nuestra pregunta de interés, así como un esquema

lógico para tomar las decisiones en base a diversos criterios (como los beneficios, daños y costos) y considerar una toma de decisiones compartida.

Financiamiento

El presente artículo fue autofinanciado por los autores.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés con respecto a este artículo.

Agradecimientos

Agradecemos a Christopher A. Alarcón-Ruiz (Universidad Científica del Sur), Cristina Reátegui-Sokolova (Servicio de Reumatología. Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, Universidad San Ignacio de Loyola), German Málaga (Universidad Peruana Cayetano Heredia), Jessica Meza (Universidad Nacional de Piura), Jorge Huaranga-Marcelo (Hospital Nacional Arzobispo Loayza, Universidad Científica del Sur) José Ernesto Fernández-Chinguel, Juan José Pareja-Ramos (Departamento de Medicina Interna. Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Facultad de Medicina Humana. Universidad Nacional Mayor de San Marcos), Percy Herrera-Añazco (Servicio de Nefrología. Hospital Nacional Dos de Mayo, Universidad San Ignacio de Loyola), y a Samuel Pecho-Silva (Servicio de Neumología. Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Facultad de medicina. Universidad Científica del Sur) por los comentarios proporcionados en la redacción del presente artículo

Correspondencia

Álvaro Taype-Rondan

Mail: alvaro.taype.r@gmail.com

Bibliografía

1. Ciliska D, Thomas H, Buffett C. A compendium of critical appraisal tools for public health practice. *links*. 2008.
2. Goldet G, Howick J. Understanding GRADE: an introduction. *Journal of evidence-based medicine*. 2013;6(1):50-4.
3. Pan American Health Organization (PAHO). *Health Impact Assessment: Concepts and Guidelines for the Americas*. Washington, DC : PAHO, 2013. Disponible en: <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2014/health-impact-assessment-concepts-and-guidelines-2013.pdf>.
4. World Health Organization (WHO). *Health technology assessment of medical devices*. WHO Medical device technical series. 2011. Disponible en: https://www.who.int/medical_devices/publications/health_tech_assess/en/.
5. Slutsky J, Atkins D, Chang S, Sharp BA. AHRQ series paper 1: comparing medical interventions: AHRQ and the effective health-care program. *Journal of clinical epidemiology*. 2010;63(5):481-3.
6. Guyatt G, Rennie D, Meade M, Cook D. *Users' guides to the medical literature: a manual for evidence-based clinical practice*: AMA press Chicago; 2002.
7. Greenhalgh T. *How to read a paper: the basics of evidence-based medicine*: John Wiley & Sons; 2014.
8. National Institute for Clinical Excellence (NICE). *Guide to the methods of technology appraisal 2013 (PMG9)*. 4 April 2013. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/process/pmg9/chapter/foreword>.
9. Ruano J, Gómez-García F, Pieper D, Puljak L. What evidence-based medicine researchers can do to help clinicians fighting COVID-2019? *Journal of clinical epidemiology*. 2020.
10. Wolkewitz M, Puljak L. Methodological challenges of analysing COVID-19 data during the pandemic. *BMC medical research methodology*. 2020;20(1):81.

11. Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JM, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. British Medical Journal Publishing Group; 1996.
12. Fedak KM, Bernal A, Capshaw ZA, Gross S. Applying the Bradford Hill criteria in the 21st century: how data integration has changed causal inference in molecular epidemiology. *Emerging themes in epidemiology*. 2015;12:14.
13. U.S. Food & Drug Administration (FDA) [Internet]. United States of America: FDA. The Drug Development Process; 2018 Apr 01 [cited 2020 May 14]. Disponible en: <https://www.fda.gov/patients/learn-about-drug-and-device-approvals/drug-development-process>.
14. U.S. Food & Drug Administration (FDA) [Internet]. United States of America: FDA. The Drug Development Process, Step 3: Clinical Research; 2018 Apr 01 [cited 2020 May 11]. Disponible en: <https://www.fda.gov/patients/drug-development-process/step-3-clinical-research>.
15. Contopoulos-Ioannidis DG, Ntzani E, Ioannidis JP. Translation of highly promising basic science research into clinical applications. *The American journal of medicine*. 2003;114(6):477-84.
16. Onakpoya IJ, Heneghan CJ, Aronson JK. Post-marketing withdrawal of 462 medicinal products because of adverse drug reactions: a systematic review of the world literature. *BMC medicine*. 2016;14:10.
17. Gilbert R, Salanti G, Harden M, See S. Infant sleeping position and the sudden infant death syndrome: systematic review of observational studies and historical review of recommendations from 1940 to 2002. *International journal of epidemiology*. 2005;34(4):874-87.
18. Joffe AR, Bara M, Anton N, Nobis N. Expectations for methodology and translation of animal research: a survey of health care workers. *BMC medical ethics*. 2015;16:29.
19. Null G, Feldman M, Rasio D, Dean C. *Death by Medicine*. Mt Jackson, VA: Pratikos Books; 2011.
20. Boardman HM, Hartley L, Eisinga A, Main C, Roque i Figuls M, Bonfill Cosp X, et al. Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2015(3):Cd002229.
21. Morgan DJ, Dhruva SS, Coon ER, Wright SM, Korenstein D. 2019 Update on Medical Overuse: A Review. *JAMA Internal Medicine*. 2019;179(11):1568-74.
22. Haynes RB, Devereaux PJ, Guyatt GH. Clinical expertise in the era of evidence-based medicine and patient choice. *BMJ Evidence-Based Medicine*. 2002;7(2):36-8.
23. Balshem H, Helfand M, Schunemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *Journal of clinical epidemiology*. 2011;64(4):401-6.
24. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Woodcock J, Brozek J, Helfand M, et al. GRADE guidelines: 8. Rating the quality of evidence—indirectness. *Journal of clinical epidemiology*. 2011;64(12):1303-10.
25. Guyatt G, Oxman AD, Sultan S, Brozek J, Glasziou P, Alonso-Coello P, et al. GRADE guidelines: 11. Making an overall rating of confidence in effect estimates for a single outcome and for all outcomes. *Journal of clinical epidemiology*. 2013;66(2):151-7.
26. Gartlehner G, Moore CG. Direct versus indirect comparisons: a summary of the evidence. *International journal of technology assessment in health care*. 2008;24(2):170-7.
27. Gordis L. *Epidemiology*. 5th ed. Philadelphia, PA: W.B. Saunders, Elsevier; 2014.
28. Rothman KJ, Lash TL, Greenland S. *Modern Epidemiology*, 3rd ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
29. Jager KJ, Zoccali C, Macleod A, Dekker FW. Confounding: what it is and how to deal with it. *Kidney international*. 2008;73(3):256-60.
30. Kahlert J, Gribsholt SB, Gammelager H, Dekkers OM, Luta G. Control of confounding in the analysis phase - an overview for clinicians. *Clinical epidemiology*. 2017;9:195-204.
31. Gøtzsche PC. *Deadly medicines and organised crime: how big pharma has corrupted health care*. Radcliffe, 2013.
32. World Health Organization. WHO guidelines for pharmacological management of pandemic (H1N1) 2009 influenza and other influenza viruses. 2009.
33. Jefferson T, Jones M, Doshi P, Spencer EA, Onakpoya I, Heneghan CJ. Oseltamivir for influenza in adults and children: systematic review of clinical study reports and summary of regulatory comments. *BMJ (Clinical research ed)*. 2014;348:g2545.
34. Kmietowicz Z. WHO downgrades oseltamivir on drugs list after reviewing evidence. *BMJ (Clinical research ed)*. 2017;357:j2841.
35. Gupta YK, Meenu M, Mohan P. The Tamiflu fiasco and lessons learnt. *Indian journal of pharmacology*. 2015;47(1):11-6.
36. Epistemonikos Foundation [Internet]. Living Overview of the Evidence (L-OVE) platform [cited 2020 May 11]. Disponible en: <https://iloveevidence.com/>.
37. Cochrane. Living mapping and living systematic review of Covid-19 studies (NMA) platform [cited 2020 May 11]. Disponible en: <https://covid-nma.com/>.
38. Ioannidis JP, Haidich AB, Pappa M, Pantazis N, Kokori SI, Tektonidou MG, et al. Comparison of evidence of treatment effects in randomized and nonrandomized studies. *Jama*. 2001;286(7):821-30.
39. Wormald R, Evans J. What Makes Systematic Reviews Systematic and Why are They the Highest Level of Evidence? *Ophthalmic epidemiology*. 2018;25(1):27-30.
40. Golder S, Loke YK, Bland M. Meta-analyses of adverse effects data derived from randomised controlled trials as compared to observational studies: methodological overview. *PLoS medicine*. 2011;8(5).
41. Farcas A, Bojita M. Adverse drug reactions in clinical practice: a causality assessment of a case of drug-induced pancreatitis. *Journal of gastrointestinal and liver diseases : JGLD*. 2009;18(3):353-8.
42. Kherad O, Peiffer-Smadja N, Karlafti L, Lember M, Van Aerde N, Gunnarsson O, et al. The challenge of implementing Less is More medicine: A European perspective. *European Journal of Internal Medicine*. 2020.
43. Ortashi O, Virdee J, Hassan R, Mutrynowski T, Abu-Zidan F. The practice of defensive medicine among hospital doctors in the United Kingdom. *BMC medical ethics*. 2013;14(1):42.
44. Amrhein V, Greenland S, McShane B. Scientists rise up against statistical significance. *Nature*. 2019;567(7748):305-7.
45. Elwyn G, Frosch D, Thomson R, Joseph-Williams N, Lloyd A, Kinnersley P, et al. Shared decision making: a model for clinical practice. *Journal of general internal medicine*. 2012;27(10):1361-7.
46. Bae JM. Shared decision making: relevant concepts and facilitating strategies. *Epidemiology and health*. 2017;39:e2017048.
47. Behavioral scientist [Internet]. Epistemic Humility - Knowing Your Limits in a Pandemic; 2020 Apr 13 [cited 2020 May 11]. Disponible en: <https://behavioralscientist.org/epistemic-humility-coronavirus-knowing-your-limits-in-a-pandemic/>.
48. Ioannidis JP. Contradicted and initially stronger effects in highly cited clinical research. *Jama*. 2005;294(2):218-28.
49. Sheldon T. Preprints could promote confusion and distortion. *Nature*. 2018;559(7715):445.
50. Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, Juni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ (Clinical research ed)*. 2011;343:d5928.
51. Wells G, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Ottawa (ON): Ottawa Hospital Research Institute; 2009.