



Nefrología basada en investigación clínica: bases conceptuales para la constitución de un grupo de trabajo en Nefrología Basada en la Evidencia de la Sociedad Española de Nefrología

C. Quereda, J. Pascual, F. García-López, R. Alcázar, P. Aljama, J. J. Amenábar, M. Arias, V. Barrio, A. Fernández-Rodríguez, G. Fernández Juárez, M. Fernández-Lucas, N. Gallego, D. Hernández, C. Gómez-Alamillo, F. Maduell, A. Martínez Castela, R. Marcén, R. Matesanz, A. L. Martín de Francisco, L. Orte, F. Liaño, J. Luño, J. Ortuño, R. Pérez García, M. Praga, R. Saracho, R. Selgas, M. Rivera, J. C. Rodríguez Pérez, J. L. Teruel, A. Tato, A. Torres y F. Valdés

«Alejados, el dato experimental y el juicio médico apenas se prestan ayuda; asociados en el mismo intelecto se iluminan y fecundan mutuamente.»

SANTIAGO RAMÓN Y CAJAL

En el proceso de selección de las mejores alternativas diagnósticas y terapéuticas para sus pacientes, los médicos necesitan disponer del conocimiento más adecuado que sea aplicable a su caso concreto.

La necesidad de que los actos médicos respondan a bases científicas, constituye una constante de la historia moderna de la medicina. Sin embargo, los profundos cambios que se producen en la investigación y en la práctica médica durante los últimos 50 años, han propiciado una revisión en profundidad de los elementos que determinan la toma de decisiones diagnósticas o terapéuticas.

En este contexto surge, durante los años 90 del pasado siglo, el movimiento que se ha dado en llamar Medicina Basada en la Evidencia (MBE), que intenta definir las características que debe reunir el conocimiento biomédico para su utilización en pacientes (investigación clínica) así como desarrollar instrumentos que ayuden a los médicos a dilucidar

la estrategia más adecuada para el manejo de las situaciones clínicas¹⁻⁴.

Las ideas que constituyen la MBE han sido ampliamente difundidas en la literatura médica, desatando una profunda polémica entre los profesionales sanitarios. Sin embargo, sus ideas fundamentales han sido mayoritariamente aceptadas y su metodología es utilizada por un número creciente de profesionales y adoptada como procedimiento de trabajo por médicos, asociaciones científicas e instituciones de decisión sanitaria²⁻⁸.

La primera cuestión que se plantea y sobre la que luego se engarzarán todo el desarrollo metodológico de la MBE es la que trata de dilucidar (entre los distintos productos de la investigación biomédica) cuáles son los elementos válidos para su utilización clínica, es decir, ¿cuál es la evidencia científica válida para ser aplicada a nuestros enfermos?

¿CUÁL ES LA MEJOR EVIDENCIA CIENTÍFICA PARA SER APLICADA EN ENFERMOS?: MEDICINA BASADA EN INVESTIGACIÓN CLÍNICA

En MBE se establece, que, para su utilización en la práctica clínica, sólo es válido el conocimiento que resulta de la investigación rigurosa realizada sobre enfermos: es decir, sólo es utilizable el conocimiento derivado de investigación clínica realizada cumpliendo criterios de validez científica. Lo demás, aunque exista un importante sustrato de investigación básica o fisiopatológica, o criterios sustentados en el uso de una escuela o autoridad, se considera

Correspondencia: Dr. Carlos Quereda Rodríguez-Navarro
Servicio de Nefrología
Hospital Ramón y Cajal
Ctra. de Colmenar, km. 9,100
28034 Madrid
E-mail: cquereda.hrc@salud.madrid.org

que no tiene base suficiente para justificar su utilización sistemática en la clínica^{2-4,8,9}.

Naturalmente, no es infrecuente que se carezca de investigación clínica de calidad para abordar un determinado problema. En estos casos, el médico utiliza los datos disponibles que existen en la literatura (por ejemplo, una serie de casos), aunque su valor probatorio no sea alto. Estas «áreas grises» del conocimiento biomédico son las que dan lugar a tasas más altas en variabilidad de la práctica clínica, y las más necesitadas de investigación.

La investigación básica es el primer eslabón y el más importante, en el desarrollo de la innovación biomédica, configurando sus resultados la base de ideas que luego desarrolla la investigación clínica. La investigación clínica de calidad se construye siempre sobre investigación básica de calidad.

La necesidad de investigación en Nefrología es inmensa. Es obvio, que existen muchas enfermedades renales de las que desconocemos prácticamente todo acerca de su etiología, fisiopatología y, por tanto sobre su terapéutica. Estas «zonas grises» del conocimiento necesitan de investigación básica cuyos resultados alimenten, en procesos de «investigación traslacional, proyectos de investigación clínica⁹⁻¹¹. Sin embargo, no es infrecuente que el vector actúe en sentido inverso y que el investigador básico se nutra para el desarrollo de sus hipótesis de investigación de ideas aportadas por los investigadores clínicos: la investigación traslacional, constituye un viaje de ida y vuelta.

Sin embargo, es obvio que los resultados de la investigación fisiopatológica o básica no pueden utilizarse de forma automática en enfermos. Existen numerosos ejemplos del resultado perjudicial, a veces catastrófico, que resulta de utilizar terapéuticas sin que se hayan completado, de forma rigurosa, los pasos exigibles en investigación clínica¹².

Por esto, los Estados, antes de autorizar el empleo de nuevos procedimientos diagnósticos o terapéuticos, exigen un cada vez más riguroso proceso de investigación clínica que permita utilizarlos con niveles adecuados de eficacia y seguridad.

SITUACIÓN ACTUAL DE LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA

La práctica clínica actual se encuentra en una situación paradójica en la que conviven un ritmo frenético de innovación tecnológica y farmacológica, con un importante déficit relativo de investigación clínica. Esta modalidad de investigación también ha crecido, y de forma espectacular, durante los últimos años, especialmente los Ensayos Clínicos Con-

trolados Aleatorizados (EC). Sin embargo este crecimiento ha sido muy inferior al que demandaría la necesidad de investigar las consecuencias de la masiva introducción de nuevos medios diagnósticos o terapéuticos en las situaciones habituales de complejidad clínica^{3,6,13}.

Este fenómeno condiciona que procedimientos que compiten por una misma indicación, se solapen en la curva de desarrollo del conocimiento en relación al tiempo, sin que hayan sido totalmente aclaradas las ventajas relativas, inconvenientes, efectos secundarios, etc., de cada una de ellas. No es infrecuente, que moléculas recientemente introducidas y que no han completado su período de desarrollo clínico, incluso a corto plazo, sean desplazadas por otras con similar espectro de acción.

El tiempo de obsolescencia de las nuevas terapias o procedimientos diagnósticos se ha acortado. Sin embargo, no es infrecuente comprobar que el cambio, con un rápido desplazamiento de lo anterior, no siempre se asienta en evidencias que demuestren una mejor relación del binomio eficacia / seguridad.

A pesar de su relativo déficit en relación con lo que demanda el proceso de innovación, la investigación clínica ha experimentado, también, un importante aumento durante estos años¹⁴⁻¹⁶. Sin embargo, el análisis de este proceso pone de manifiesto que este crecimiento se debe, fundamentalmente, al auge adquirido por los EC, sin que el desarrollo de otras metodologías de investigación clínica haya crecido de forma paralela.

Este crecimiento asimétrico de la investigación clínica se explica, entre otras razones, porque ésta se desarrolla, cada vez con mayor claridad, en régimen de monopolio, dado el control que sobre la realización de EC ejercen las compañías farmacéuticas. Las instituciones sanitarias, hospitalarias y académicas han perdido, en buena medida, la iniciativa y el control intelectual sobre la investigación clínica¹⁴⁻¹⁶.

En modo alguno puede cuestionarse el insustituible papel que juega la industria farmacéutica en el espectacular avance de la medicina de los últimos años: el arsenal diagnóstico y terapéutico actual y su vigoroso desarrollo no se entiende sin la capacidad innovadora mostrado por ella¹⁷⁻¹⁸. Pero, en relación a la investigación clínica, su impulso, más que para probar una hipótesis científica, parece radicar en la necesidad de promover la realización de los EC requeridos por las autoridades sanitarias para aprobar la utilización generalizada de medicamentos o instrumentos clínicos.

El EC era una rareza en los años 60, dominando en ese tiempo las series de casos, con frecuencia retrospectivas. Por el contrario, en la actualidad ningún sistema sanitario acepta que una droga forme

parte del arsenal terapéutico autorizado, sin demostrar una adecuada relación eficacia/seguridad en EC bien diseñados y controlados. El crecimiento de esta modalidad de investigación clínica, en paralelo a un importante progreso metodológico, constituye —sin duda— no de los más importantes avances de la Medicina en los últimos años.

El EC es el instrumento más poderoso, de uso indispensable —con frecuencia insustituible— en investigación clínica para constatar la eficacia relativa de una nueva terapéutica cuando se la compara frente a placebo u otros tratamientos. Dada la potencia y fiabilidad estadística que condiciona su diseño, los sistemas MBE de gradación de la investigación clínica, incluyen siempre al EC y a las revisiones sistemáticas de EC en los niveles más altos de la jerarquía de la evidencia, mientras que los estudios observacionales, especialmente en el ámbito de la terapéutica, ocupan niveles bajos³⁻⁴.

Sin embargo, la «evidencia» que proporciona un EC, presenta limitaciones que siempre debemos tener en cuenta para su análisis, siendo muy importante definir estrictamente las conclusiones clínicas que pueden obtenerse de cada EC concreto.

LA MBE UTILIZA TODAS LAS MODALIDADES DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

En primer lugar, los resultados de un EC definen la eficacia de un procedimiento en un contexto experimental y, por tanto, están constreñidos por los límites que marca el propio diseño, que condiciona una selección estricta de la población (edad, sexo, ausencia de comorbilidad, medicación acompañante etc.) y de las condiciones de su control, así como el tiempo de observación. Por tanto, las circunstancias en las que se desarrolla el estudio no son siempre extrapolables a las de los enfermos, y sólo pueden ser estudiadas, en términos de eficiencia, por medio de estudios observacionales.

La traslación automática de los resultados de un EC a la práctica clínica, explica la aparición de complicaciones no esperadas, a veces de amplia repercusión, tras la introducción de nuevos medicamentos desarrollados por industrias farmacéuticas de gran liderazgo internacional. Los casos de la cerivastatina¹⁹, Inhibidores de la COX₂²⁰⁻²², inhibidores de la captación de serotonina²³, hiperpotasemia tóxica en insuficiencia cardíaca²⁴ etc., cada uno con connotaciones diferentes, son paradigmáticos de esta situación.

La comprobación de este fenómeno, la constatación de las insuficiencias del modelo actual basado en el EC patrocinado por la industria, ha hecho que

sean cada vez más frecuentes las voces que defienden que la aprobación de un medicamento (al demostrar niveles adecuados del binomio eficacia/seguridad mediante EC), debería ser provisional e ir seguida de estudios observacionales^{14,21,25,26} que muestren la eficiencia del mismo en las poblaciones de enfermos en contextos de práctica clínica real.

Por otra parte, la buena investigación clínica no siempre implica la realización de EC. Cada problema clínico requiere un diseño de investigación adecuado y éste no siempre se corresponde con la realización de ensayos clínicos aleatorizados. Por ejemplo para estudios sobre etiología o factores pronósticos el mejor diseño consiste en alguna de las modalidades de estudios observacionales (estudios de cohorte o de casos y controles), según los casos^{3,4,8,26}.

Desgraciadamente se ha producido un proceso de descrédito de los estudios observacionales. Su baja calificación en las escalas de evidencia MBE (especialmente en el ámbito de la terapéutica)^{3,4} y la ausencia de financiación destinada a investigación clínica por parte de Instituciones y Agencias de Promoción de la Investigación, probablemente tiene que ver con su práctica desaparición de las revistas médicas y congresos profesionales de cierto nivel: la realización de estudios de este tipo está siendo abandonada en la práctica. Se les considera investigación de segunda fila y, por ésto, los Servicios Hospitalarios, están abandonando la cultura de analizar su propia experiencia, lo que constituye una importante pérdida, no solo como autocontrol de calidad sino, también, como fuente de conocimiento.

Por otra parte, en forma alguna debemos aceptar que este tipo de diseño sea, necesariamente, sinónimo de baja calidad. Algunos trabajos muestran resultados semejantes al estudiar un mismo problema mediante un EC y un estudio observacional, siempre que su diseño y realización sean rigurosos²⁵. Aunque estos estudios no están exentos de crítica, si podemos decir que los EC y los estudios observacionales no deben ser mutuamente excluyentes. Al contrario, pueden ser complementarios para valorar todo el espectro de eficacia, eficiencia y efectividad en el uso de una nueva sustancia^{25,26}.

Probablemente si se dedicara un esfuerzo similar al realizado con los EC (incluyendo el económico) a la promoción de los estudios observacionales y a mejorar su metodología y rigor, se obtendrían resultados que mejorarían las posibilidades de la Investigación Clínica en la predicción de la realidad clínica.

En definitiva, hemos perdido el control intelectual de buena parte de la investigación clínica. Pero no

podemos renunciar a saber qué pasa con lo que hacemos. («... para andar en la oscuridad, sin tropezar, lo mejor es seguir la luz del candil propio.» *Migajas Sentenciosas*. F. Quevedo»). Debemos investigar sobre resultados, mejorar la metodología de recogida de datos y análisis de los registros, realizar estudios prospectivos modelizados, utilizar las potentes herramientas bioestadísticas actuales para estudios de pronóstico etc. No hay que olvidar que sólo la buena investigación clínica puede proporcionarnos las evidencias que necesitamos para cuidar a nuestros enfermos.

PROBLEMAS DE DIFUSIÓN DE LA EVIDENCIA CIENTÍFICA

Junto a los problemas antes comentados, existen otros muchos que dificultan el traslado de los resultados de investigación clínica al cuidado de los pacientes. Evidentemente no podemos enunciarlos todos. Sólo mencionar algunos de los más importantes, que pueden agruparse bajo el epígrafe de problemas de difusión de la evidencia o de los resultados de investigación.

1. Sesgo de publicación

Es bien conocido que —con independencia de su valor científico— las investigaciones con resultado positivo tienen una mayor probabilidad de ser publicadas y de hacerlo en idioma inglés y en las mejores revistas, aumentando la eficacia de su difusión. Por otra parte, se han publicado meta-análisis que demuestran que los resultados del mismo, y por tanto el sentido de su recomendación, varía considerablemente al incluir los EC con resultados negativos, que no habían sido publicados^{3,27}. Se estima que la magnitud de este sesgo, resultante de excluir para su publicación a los trabajos en los que no se obtiene una respuesta positiva a la hipótesis planteada, se encuentra muy difundido, distorsionando significativamente el cuerpo de evidencia sobre el tema, lo que puede tener graves consecuencias para los pacientes.

Otro problema habitual lo constituye el fenómeno de las publicaciones múltiples (sesgo de publicación múltiple). Diversos estudios demuestran que entre el 15 y el 30% de las publicaciones en investigación clínica aparecen en la literatura en más de una ocasión, no siendo infrecuente encontrar que lo hacen con distinto título y firmadas por diferentes autores. Evidentemente, este fenómeno distorsiona la captación correcta de la evidencia científica

sobre el tema, al crear la impresión subjetiva en lectores de literatura médica, de que el procedimiento está avalado por un mayor número de trabajos que el real y por alterar (si no son detectados, lo que no es siempre sencillo), los resultados de los metanálisis, conduciendo a conclusiones erróneas^{28,29}.

2. Utilización incorrecta de la evidencia por los médicos

Hemos comentado previamente, que los resultados de un EC deben ser referidos, estrictamente, a las condiciones experimentales en las que se realizó. Sin embargo, es muy frecuente que esto no suceda así y se proceda por parte de los médicos a la utilización indiscriminada de los resultados del mismo en sujetos, dosis, comorbilidad, medicaciones asociadas etc que no son avaladas por la evidencia obtenida del trabajo original. Un EC explora aspectos muy concretos de la realidad clínica. Por esta razón, más que un solo ensayo, generalmente es un cuerpo de evidencia, resultante de muchos estudios, el que puede —con rigor— cambiar la práctica clínica.

Sin embargo, la inadecuada generalización de las conclusiones de un EC (utilizando sujetos, dosis y controles diferentes a los del estudio original) puede conducir a graves consecuencias para la población. Un ejemplo paradigmático lo constituye el ensayo RALES, que ha condicionado posteriormente un aumento de los casos de hiperpotasemia tóxica y de mortalidad por esta condición, muy lejos de la encontrada en el EC original²⁴.

Por otra parte, una causa relativamente frecuente de anomalías en la difusión de la evidencia, la constituye la influencia de las recomendaciones basadas en la autoridad de expertos, realizadas en revisiones no sistemáticas o capítulos de libros. Así se ha podido constatar que, en ocasiones, estas opiniones pueden retrasar (incluso muchos años) la implantación generalizada de procedimientos que ya están avalados por niveles adecuados de evidencia en la literatura científica o, por el contrario, retrasar el abandono de técnicas que se han demostrado ineficaces e incluso perjudiciales³⁰.

3. Sesgo de promoción

Es evidente la trascendencia económica de los resultados del EC en la cuenta de resultados de las compañías farmacéuticas^{17,18}. También lo es que la transparencia científica constituye un valor indispensable para la generación de confianza y, a la

larga, una condición necesaria para que los médicos utilicen sus productos. Sin duda este principio ético ha prevalecido en la mayoría de los casos. Sin embargo hay datos para considerar que esto no ha ocurrido siempre^{14,18,31,32}.

En este sentido, la objetivación de problemas de impacto poblacional tras la introducción de nuevos medicamentos, a veces con gran repercusión mediática, ha hecho sospechar que, en ocasiones, se han utilizado con parcialidad datos de estudios científicos a favor de estrategias de mercado e intereses económicos y se ha denunciado la utilización del diseño de la investigación y de las publicaciones como maniobras de captación de mercado^{33,34}.

En definitiva, se considera que con independencia de su interés científico, los ensayos cuyos resultados ponen en riesgo los intereses del promotor, es más probable que no lleguen ser publicados o sus resultados enmascarados o escondidos. Es lo que se ha dado en denominar «sesgo de Promoción», que sería una consecuencia del régimen de propiedad intelectual y económica de muchos EC (diseño, realización, y utilización de los datos) que podría ocasionar una importante limitación científica en el resultado de la investigación^{14,18,31-33}.

Ante esta situación, los editores de las principales revistas médicas publicaron en el año 2001 una editorial conjunta en la que se emitía una señal de alarma al afirmar que «el ambiente intelectual en el que se diseña actualmente la investigación clínica, la forma de seleccionar a los participantes en los EC y de analizar y publicar (o no) los resultados de la investigación, podría alterar la deseada objetividad»³³. Concluían con la inclusión de una serie de requisitos que debían cumplir los EC para ser aceptados para su publicación por estos grupos editoriales. Posteriormente, un nuevo acuerdo, especifica que los ensayos que aspiren a su publicación en estas revistas, deberán estar registrados, antes de iniciar la fase de reclutamiento, en una base de datos de libre acceso³⁴. Un acuerdo paralelo, y en el mismo sentido, ha sido publicado por las principales revistas nefrológicas³⁵.

Personalidades como Marcia Angells, ex-editora del *New England Journal of Medicine*, y Richard Smith ex-editor del *British Medical Journal*, entre otros, han denunciado la utilización de la publicación científica como parte de la política de marketing comercial de algunas industrias farmacéuticas^{31,32}.

Esto es, naturalmente, legítimo e incluso deseable, cuando se hace desde la transparencia y el rigor científico. Naturalmente no lo es, cuando por intereses comerciales se produce la ocultación total o parcial de resultados de la investigación o la difusión de los mismos es enmascarada o distorsionada.

Por otra parte, los eficaces procedimientos de propaganda utilizados en la promoción de nuevos fármacos, si se acompañan de niveles inadecuados de formación continuada por parte de los médicos, explican la utilización masiva de algunos productos sustentados por escasos niveles de evidencia.

4. Aumento de publicaciones médicas y complejidad de la investigación clínica

El enorme desarrollo de la innovación biomédica condiciona un crecimiento exponencial de las publicaciones, cuyo número actual hace que la información generada sea inabarcable para el médico (incluyendo a especialistas como los nefrólogos), aquejado del déficit crónico de tiempo que caracteriza nuestra época.

La irrupción de nuevos métodos de difusión de la información (bases de datos/ internet / publicidad) pueden facilitar el acceso a la misma, pero —al tiempo— añaden complejidad y sofisticación al proceso de búsqueda y dificultad para discriminar los contenidos que puedan ser realmente válidos para su uso clínico. La inflación de información, dificulta el acceso a la realmente pertinente²⁻⁴.

Por otra parte, este aumento de información se caracteriza por su heterogeneidad (calidad, presentación de los resultados, etc.) y complejidad. Así, surgen diseños y métodos de análisis matemático cada vez más sofisticados para corregir los efectos de sesgos inducidos por diferencias no apreciables entre las poblaciones tratadas y para aumentar la potencia discriminativa del análisis. También se introducen complejas técnicas de agregación de los resultados de EC (revisiones sistemáticas y meta-análisis) haciendo que, en conjunto, adquieran mayor potencia y, por tanto, mayor poder probatorio. Toda esta metodología es compleja y su significado no siempre es claramente entendido por los médicos, teniendo además en cuenta, que las diferencias de significación estadística, no siempre implican diferencias valorables desde el punto de vista clínico³⁶.

5. Formación continuada

Todo ello condiciona que el análisis de las publicaciones y la extracción de lo que tienen de relevante, sea cada vez un ejercicio menos obvio. Por eso, en el momento actual, los médicos (desde su etapa de estudiantes y aún más en el período de residencia) deben adquirir habilidades para la búsqueda de información relevante relacionada con los problemas clínicos y aprender a valorarla crítica-

mente y jerarquizarla en función de necesidades clínicas. La MBE proporciona herramientas metodológicas para satisfacer estas necesidades y el hacerlo constituye, sin duda, uno de sus objetivos primordiales^{1-9, 37-39}.

La formación continua constituye un objetivo ineludible y, de nuevo, esta necesidad es utilizada por la industria farmacéutica, que alcanza cotas progresivas de monopolio de la formación continuada de los profesionales sanitarios, favorecida por las carencias de la Administración en este sentido. Los beneficios, el valor añadido para los médicos de esta política, se contrarresta por la existencia de propaganda en proporciones varias, lo que no deja de tener consecuencias sobre el sistema⁴⁰.

Las Sociedades Científicas deben jugar un importante papel, fomentando la consecución y difusión de los niveles de evidencia en los temas clínicos de interés, facilitando a sus miembros formación continuada independiente y propiciando mecanismos de cooperación en investigación clínica⁴¹. Las técnicas de agrupamiento, jerarquización y síntesis del conocimiento biomédico deben constituir la base de las recomendaciones, guías de práctica clínica e información pública que la Sociedad realice.

NECESIDAD DE MBE

Los problemas de difusión del conocimiento clínico descritos, muestran claramente las dificultades actuales de los médicos para objetivar los procedimientos que hayan demostrado un mejor cuerpo de evidencias, en investigación clínica rigurosa, para ser utilizados en el cuidado de los pacientes. Esta dificultad, constituye una de las explicaciones del fenómeno de la variabilidad de la práctica clínica, no justificable por diferencias de sistema económico, sanitario o de población y presente en todas las especialidades y ámbitos de actuación médica⁴².

Por esto surge MBE con el objetivo de proporcionar metodología para objetivar y jerarquizar el conocimiento clínico, para dotar al médico de instrumentos que faciliten la localización de las intervenciones disponibles para el cuidado de sus enfermos, su nivel de eficacia y seguridad y su base científica, en apoyo del acto médico y del aprendizaje de la medicina^{1-9,37-39}. En este sentido, se ha dicho que MBE es, fundamentalmente, un instrumento de gestión del conocimiento clínico⁸.

Conviene recalcar el carácter subsidiario y de servicio a la actividad clínica que tiene la MBE y que implica integrar la maestría clínica individual (habilidad para la recogida de datos del enfermo, comprensión de sus necesidades, formulación de hipó-

tesis diagnósticas y terapéuticas etc.) con su capacidad de encontrar, evaluar y aplicar el conocimiento científico que haya demostrado más utilidad —lo que ha venido en llamarse, mejores «evidencias»— en situaciones clínicas equiparables a las del enfermo concreto. Y, todo ello, haciéndole participe de las decisiones que conciernen a su propia salud¹⁻⁹.

Para conseguir este objetivo, se han desarrollado técnicas que constituyen la principal aportación de la MBE: entre otras, el planteamiento de las cuestiones clave que definen un problema clínico y cuya respuesta hay que buscar en la investigación: la búsqueda eficiente de trabajos pertinentes de investigación clínica, el análisis crítico de los mismos (lectura crítica), la jerarquización de la evidencia científica, la recopilación de información y resúmenes estructurados (Cochrane Collaboration, ACP Journal Club, etc.), y los análisis agregados de los resultados obtenidos por EC u otros tipos de diseño en investigación clínica (revisiones sistemáticas, meta-análisis, Guías de Práctica Clínica basadas en la evidencia etc.) y por último, la aplicación de esa evidencia encontrada a la solución de la pregunta clínica planteada en primer lugar^{3,4}.

El avance conseguido con los nuevos instrumentos ha sido muy importante. El reconocimiento de su valor para objetivar la realidad de los procedimientos de interés clínico y como metodología docente, se va afianzando entre profesionales e instituciones. Sin embargo, puede decirse que la MBE no ha conseguido constituirse, todavía, en el medio y lenguaje inequívoco en el que debe expresarse el pensamiento clínico.

De un lado, aun persisten frecuentes muestras de personalismo científico en la transmisión del pensamiento: revisiones no sistemáticas en las que las opiniones no se sustentan en pruebas constatables, los capítulos de terapéutica de los libros son frecuentemente lo menos riguroso de los mismos, etc.

Por otra parte, no es infrecuente, que se utilice de forma espuria el término de Medicina Basada en la Evidencia en la realización de revisiones, algoritmos o guías con lo que se pretende dar un aval a su contenido, sin que el rigor metodológico corresponda siempre con el enunciado de la propuesta. Este fenómeno de la pseudoevidencia, quizá constituya la principal lacra actual del movimiento MBE. La evidencia o se construye con rigor y calidad o no es evidencia.

Por otra parte, las técnicas MBE son aún instrumentos imperfectos, en muchos aspectos en fase de desarrollo, que están expuestas a problemas metodológicos aun no resueltos^{43,44} y por tanto la aceptación de sus conclusiones debe ser precedida de un análisis crítico de la calidad de los mismos.

IMPLANTACIÓN DE MBE EN NEFROLOGÍA

Existe un creciente nivel de acuerdo entre los Nefrólogos sobre la necesidad de aumentar la utilización de las herramientas de MBE para objetivar el grado de evidencia disponible para la toma de decisiones diagnósticas y terapéuticas³³⁻³⁸. Sin embargo, esta metodología dista mucho de ser utilizada rutinariamente como instrumento de evaluación y difusión del conocimiento o como herramienta de investigación por los nefrólogos^{9-11,44-48}.

En primer lugar, la investigación clínica en Nefrología es en sí misma escasa y, dadas las características de escasa prevalencia de las nefropatías, existen pocos EC y éstos se realizan en cohortes pequeñas, lo que aumenta la variabilidad de los resultados y la probabilidad de que se produzcan sesgos. Por tanto las Revisiones Sistemáticas (que fueron inicialmente diseñadas como técnica de análisis agrupado de EC aunque actualmente se han adaptado a otros diseños) son difíciles de realizar.

Por esta razón, las áreas temáticas nefrológicas, en las que se ha realizado un mayor número de revisiones sistemáticas y meta-análisis, son precisamente las más prevalentes (nefropatía diabética o insuficiencia renal crónica).

Para trabajar en estos temas, en el año 1997 se fundó el grupo renal, dentro de la Colaboración Cochrane⁴⁷, que agrupa tanto estudios nefrológicos como urológicos. Es de destacar que, a pesar de una notable progresión en el tiempo, el número de registros es aún bajo, incluyendo 70 revisiones sistemáticas Cochrane, más del 50% de ellas sobre IRC, y 170 meta-análisis no Cochrane. Se refieren, no obstante, 8.854 resúmenes de ensayos clínicos randomizados, de ellos 8.774 publicados.

Por otra parte, el análisis de la literatura y de la sección renal de la Colaboración Cochrane (Cochrane Renal Library), demuestra que los instrumentos y la metodología MBE son poco utilizados por nefrólogos españoles.

En el año 1998, la Revista NEFROLOGÍA publicó un número monográfico titulado *Nefrología Basada en la Evidencia* (editores: L. Orofino y J. Pascual) en el que se destacaba su importancia como metodología para la toma de decisiones médicas, y su valor docente, realizándose análisis individuales sobre la base de evidencia de importantes capítulos de la especialidad⁴⁸.

Poco después, bajo el estímulo de las ideas de MBE, comenzaron a proliferar las Guías de Práctica Clínica (GPC) patrocinadas por grupos científicos y asociaciones profesionales. En algunas de ellas, promovidas por organismos internacionales de prestigio, participaron nefrólogos españoles (F. Valderrábano,

P. Aljama y otros)⁴⁹⁻⁵¹. Actualmente, esta línea está siendo estimulada por nuestra Sociedad, mediante el patrocinio de GPC en distintos aspectos de la especialidad.

Las GPC constituyen una de las herramientas más eficaces de síntesis de la evidencia cuando son realizadas con rigor, utilizando metodología adecuada, y se actualizan periódicamente. Sin embargo, en otros casos, las técnicas de MBE se utilizan como mero pretexto, como reclamo publicitario de una calidad que no siempre tienen. Las Guías, en muchos casos, constituyen exclusivamente propuestas de consenso entre profesionales expertos y, por tanto, expuestas a la generalización acientífica o a la moda.

El primer intento de nefrólogos españoles de trabajar en el campo de la MBE a nivel institucional en la Sociedad Española de Nefrología fue la creación a finales de 2001 del Grupo de MBE en Trasplante Renal de la SEN, coordinado por Julio Pascual, con los objetivos de difundir estas herramientas y realizar revisiones sistemáticas. En octubre de 2002, durante el XXXII Congreso de la SEN de Bilbao, se celebró el primer Simposio organizado por el grupo. Posteriormente, en marzo de 2003 tuvo lugar el I Curso de Práctica Clínica Basada en la evidencia en Trasplante Renal, bajo la dirección de Carlos Quereda. Miembros de este grupo, han realizado interesantes aportaciones que analizan aspectos de MBE en el área del Trasplante Renal⁵²⁻⁵⁵, entre ellas, la realización de una revisión sistemática con meta-análisis de la retirada de esteroides en trasplante renal, primer estudio de este tipo publicado por nefrólogos españoles en una revista internacional⁵⁵.

Otra de las consecuencias del desarrollo de las técnicas de MBE ha sido su utilización como instrumento docente de gran interés pedagógico (sesiones basadas en la solución de problemas, sesiones de lectura crítica etc.). Estos nuevos procedimientos son poco utilizados en los programas de formación de Nefrólogos en España, sin duda porque constituyen una metodología que no conocemos bien y que presenta dificultades prácticas en su aplicación^{1-9,32-39}.

CONCLUSIONES: ¿POR QUÉ LA SEN DEBE IMPULSAR EL DESARROLLO DE LA NEFROLOGÍA BASADA EN LA EVIDENCIA?

1. Es importante que la Nefrología en general y la Nefrología española en particular, potencien el avance crítico de la cultura MBE, que en el fondo representa lo más rico de nuestro estilo profesional:

la búsqueda de los mejores procedimientos para el diagnóstico y tratamiento de nuestros pacientes con el mayor rigor científico y dentro de las mayores cotas de independencia.

2. En un mundo científico en el que coexisten ritmos frenéticos de innovación tecnológica y farmacológica, con un importante déficit relativo de investigación clínica, que origina una inflación de información caracterizada por su heterogeneidad en cuanto a calidad, formato y complejidad es necesario desarrollar sentido y capacidad crítica. Para ello debemos conocer, utilizar, difundir y perfeccionar críticamente la metodología de la que disponemos, de la que la MBE tiene una parte importante. La SEN puede y debe contribuir en este sentido.

3. En el seno de la SEN debe trabajarse para que los profesionales y los pacientes dispongan de un cuerpo de respuestas —expuestas en forma sencilla y de forma independiente, y por tanto, con el mayor rigor metodológico— sobre los niveles de evidencia científica que avalan la eficacia y seguridad de los diversos procedimientos diagnósticos y terapéuticos utilizados en Nefrología.

4. La SEN debe fomentar el aprendizaje de los instrumentos básicos de MBE entre los profesionales y residentes en formación, especialmente las herramientas de búsqueda eficiente de la información y lectura crítica.

5. La realización de revisiones sistemáticas es la principal herramienta de la que disponemos para generar evidencias. Fomentarlas y extender su práctica rigurosa entre los nefrólogos, debe ser un objetivo de nuestra sociedad.

6. El avance de la MBE precisa del trabajo en este campo de profesionales clínicos. El papel de epidemiólogos y bioestadísticos es indispensable. Pero sin la participación activa de los médicos, su avance no incluiría la realidad clínica, que es su última razón de ser. La Nefrología española podría tener un papel competitivo en este campo.

7. La SEN debe promover la participación de la Nefrología española en instituciones relacionadas con la MBE, especialmente con el grupo Renal de la Colaboración Cochrane (www.cochrane-renal.org) y el Centro Cochrane Ibero-Americano (www.cochrane.es).

8. La SEN debe estimular la realización de EC independientes, especialmente en aquellas áreas

donde el déficit de conocimiento es mayor y es difícil conseguir financiación por otras vías.

CONSTITUCIÓN DEL GRUPO DE NEFROLOGÍA BASADA EN LA EVIDENCIA DE LA SEN

En octubre de 2005 se constituye dentro de la Sociedad Española de Nefrología, y bajo el patrocinio de la misma, el Grupo de Trabajo de Nefrología Basada en la Evidencia, para avanzar y concretar estos objetivos generales. El anterior Grupo de MBE en Trasplante Renal de la SEN queda automáticamente integrado en este nuevo Grupo.

Los objetivos iniciales del grupo son los siguientes:

1. Contribuir al desarrollo del análisis crítico de la literatura clínica nefrológica, como base de los procesos de toma de decisión médica. Para ello se pretende fomentar la formación en técnicas de búsqueda de la evidencia y de lectura crítica. En este sentido, se pretende realizar una colección de artículos relevantes de la literatura nefrológica, analizados y sintetizados con técnicas MBE (resúmenes estructurados).

2. Contribuir a objetivar y sintetizar un cuerpo de evidencias clínicas sobre temas nefrológicos (y, por tanto, también, las áreas sin evidencia o «zonas grises del conocimiento clínico»), diseñando instrumentos para facilitar el acceso a los mismos y fomentando la realización de revisiones sistemáticas y respuestas estructuradas a preguntas clínicas de la especialidad.

3. Contribuir a la difusión del conocimiento de las herramientas MBE, como parte indispensable de los procesos modernos de Formación de Residentes y Formación Continuada.

4. Colaborar con Instituciones Internacionales dedicadas a la MBE.

5. Los nefrólogos tendrán acceso directo al material elaborado (y a su crítica) por medio de un sitio Web y en la Revista Nefrología o un suplemento de la misma.

Los firmantes de este artículo compartimos sus ideas básicas y pensamos que la difusión de las mismas será de utilidad a la Sociedad Española de Nefrología.

De acuerdo con lo que viene siendo la línea de actuación de la SEN, creemos que la investigación nefrológica debe ser fomentada en todas sus formas, pero, especialmente, la investigación clínica promovida por los nefrólogos y desarrollada cooperativamente por ellos.

Debemos impulsar el análisis crítico de la literatura nefrológica como sustento del proceso de toma de decisión clínica, contribuyendo al desarrollo de las metodologías adecuadas para conseguir este fin. Queremos —en fin— combatir, desde nuestra sociedad profesional, los análisis acientíficos, la seudoevidencia y la propaganda no sustentada en evidencias constatables.

Desde aquí, llamamos a todos los miembros de la SEN que estén interesados en participar en el desarrollo de esta metodología y su adaptación a las necesidades de nuestra especialidad, colaboren en los trabajos de este grupo recién constituido, siguiendo la tradición de trabajo cooperativo impulsado por nuestra Sociedad y que tantos frutos está dando a la Nefrología española.

Los interesados en participar en el grupo de Nefrología Basada en la Evidencia de la SEN, u obtener información sobre el, dirigirse al Coordinador del mismo, Dr. Carlos Quereda (e-mail: cquereda.hrc@salud.madrid.org)

BIBLIOGRAFÍA

- Evidence-Based Medicine working group: Evidence-Based Medicine: a new approach to teaching the practice of medicine. *JAMA* 268: 2420-2425, 1992.
- Sackett DL, Rosenberg WM, Muir JA, Scott W: Evidence-Based Medicine: what it is and what it isn't. *BMJ* 312: 71-72, 1996.
- Straus SE, Richardson WS, Glasziou P, Haynes RB. Evidence Based Medicine. How to Practice and Teach EBM. 2005, 3ª Ed. Elsevier. Churchill Livingstone. Edinburgh.
- Fletcher RH. Evidence-based Medicine. UpToDate; www.up-to-date.com; March, 4, 2005.
- Haynes B, Haines A: Barriers and bridges to Evidence Based Clinical Practice. *BMJ* 317: 273-276, 1998.
- Feinstein AR, Horwitz RI: Problems in the «Evidence» of «Evidence-Based Medicine». *Am J Med* 103: 529-535, 1997.
- Valdés F: Medicina Basada en la Evidencia: una nueva propuesta para la práctica clínica. *Nefrología* 28 (Supl. 6): 3-6, 1998.
- Pozo Rodríguez F: La Medicina Basada en la Evidencia. Una perspectiva desde la clínica. *Med Clin* 112: 12-16, 1999.
- Bacon N, Sackett D: Evidence-Based Nephrology. *Nefrología* 28 (Supl 6): 7-9, 1998.
- Zoccali C: Evidence-based medicine: the clinician's perspective. *Nephrol Dial Transplant* 14 (Supl. 3): 42-45, 1999.
- Campbell MK, Daly C, Wallace SA, Cody DJ, Donaldson C, Grant AM, Khan IH, Lawrence P, Vale L, MacLeod AM: Evidence-based medicine in nephrology: identifying and critically appraising the literature. *Nephrol Dial Transplant* 15: 1950-1955, 2000.
- Teo KK, Yusuf S, Furberg CD: Effects of prophylactic antiarrhythmic drug therapy in acute myocardial infarction. An overview of results from randomized controlled trials. *JAMA* 270: 1589-1595, 1993.
- Tunis SR, Stryer DB, Clancy CM: Practical clinical trials: increasing the value of clinical research for decision making in clinical and health policy. *JAMA* 290: 1624-1632, 2003.
- Montaner JS, O'Shaughnessy MV, Schechter MT: Industry-sponsored clinical research: a double-edged sword. *Lancet* 358: 1893-1895, 2001.
- Strippoli GFM, Craig JC, Schena FP: The number, quality and coverage of Randomized Controlled Trials in Nephrology. *J Am Soc Nephrol* 15: 411-419, 2004.
- Grimes DA, Schulz KF: An overview of clinical research: the lay of the land. *Lancet* 359: 57-61, 2002.
- Lichtenberg FR: Pharmaceutical innovation, mortality reduction and economic growth. Working Paper 6569. National Bureau of Economic Research. USA. 1998.
- Scherer FM: The Pharmaceutical Industry. Prices and Progress. *N Engl J Med* 351: 927-932, 2004.
- Psaty BM, Furberg CD, Ray WA, Weiss NS: Potential for conflict of interest in the evaluation of suspected adverse drug reactions: use of cerivastatin and risk of rhabdomyolysis. *JAMA* 292: 2622-2631, 2004.
- Dai C, Stafford RS, Alexander GC: National trends in cyclooxygenase-2 inhibitor use since market release: nonselective diffusion of a selectively cost-effective innovation. *Arch Intern Med* 165: 171-177, 2005.
- Good CB, Kelley CL: The Vioxx Debacle Revisited. *Am J Med* 118: 1055-1056, 2005.
- García López FJ: Enseñanzas de los inhibidores de COX-2 en el proceso de evaluación de medicamentos. *Oncología* 28 (5): 9-11, 2005.
- Whittington CJ, Kendall T, Fonagy P, Cottrell D, Cotgrove A, Boddington E: Selective serotonin reuptake inhibitors in childhood depression: systematic review of published versus unpublished data. *Lancet* 363: 1341-1345, 2004.
- Juurink DN, Mamdani MM, Lee DS, Kopp A, Austin PC, Laupacis A, Redelmeier DA: Rates of hyperkalemia after publication of the randomised aldactone evaluation study. *New Eng J Med* 351: 543-551, 2004.
- Benson K, Hartz AJ. A comparison of observational studies and randomized, controlled trials. *N Engl J Med* 342: 1878-1886, 2000.
- Ioannidis JPA, Haidich A-B, Lau J: Any casualties in the clash of randomised and observational evidence? *BMJ* 322: 879-880, 2001.
- Simes RJ, Berlin JA, Gopalan R, Matthews DR: Publication bias in clinical research. *Lancet* 337: 867-872, 1991.
- Huston P, Moher D: Redundancy, disaggregation, and the integrity of medical research. *Lancet* 347: 1024-1026, 1996.
- Tramer MR, Reynolds DJ, Moore RA, McQuay HJ: Impact of covert duplicate publication on meta-analysis: a case study. *BMJ* 315: 635-640, 1997.
- Altman EM, Lau J, Kupelnick B, Mosteller F, Chalmers TC: A comparison of results of meta-analyses of randomized control trials and recommendations of clinical experts. Treatments for myocardial infarction. *JAMA* 268: 240-248, 1992.
- Smith R: Medical Journals are an extension of the marketing Arm of Pharmaceutical Companies. *PLoS Medicine* 2: 100-102, 2005.
- Marcia Angell: The truth about drug companies. *The New York Rev of Books* 51: 343-398, 2004.
- Davidoff F y cols.: Sponsorship, authorship, and accountability. *Lancet* 358: 854-856, 2001.
- De Angelis CD, Drazen JM, Frizelle FA, Haug C, Hoey J, Horton R, Kotzin S, Laine C, Marusic A, Overbeke AJ, Schroeder TV, Sox HC, Van Der Weyden MB; International Committee of Medical Journal Editors. Is this clinical trial fully registered? —A statement from the International Committee of Medical Journal Editors. *N Engl J Med* 352: 2436-8, 2005.
- Trial Registry Policy: common editorial statement. A uniform clinical trial registration policy for journals of kidney diseases, dialysis and transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 20: 691, 2005.

C. QUEREDA y cols.

36. Sterne JA, Davey Smith G: Shifting the evidence-what's wrong with significance tests? *BMJ* 322: 226-31, 2001.
37. Rosenberg W, Donald A: Evidence-Based Medicine an approach to clinical problem solving. *BMJ* 310: 1122-1124, 1995
38. Quereda C: Docencia Médica. Calidad 4: 1-3, 1997.
39. Quereda C: Docencia de la Nefrología en el período de Residencia. *Nefrología* 18: 22-26, 1998.
40. Ashley W: Physicians and the Pharmaceutical Industry. Is a gift ever just a gift? *JAMA* 283: 373-379, 2000.
41. De Francisco ALM: El médico y la industria farmacéutica. *Nefrología* 24: 393-395, 2004.
42. Marion J, Peiró S, Márquez S, Meneu de Guillerba R: Variaciones en la práctica médica: importancia, causas e implicaciones. *Med Clin* 110: 382-390, 1998.
43. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig LM, Lijmer JG, Moher D, Rennie D, De Vet HC: Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: the STARD Initiative. *Ann Intern Med* 138: 40-44, 2003.
44. Fouque D: Producing systematic reviews of best quality: a prerequisite for evidence-based nephrology. *J Nephrol* 12: 314-317, 1999.
45. Haugh M, Fouque D: Evidence-based nephrology. *Nephrol Dial Transplant* 14 (Supl. 3): 38-41, 1999.
46. Darnand K, Fouque D. How to produce systematic reviews of excellent quality and to define evidence-based nephrology. *Nephrologie* 21: 71-74, 2000.
47. Craig JC, Higgins G, Michell R: Cochrane Renal Group Report. *Am J Kidney Dis* 40: 856-860, 2002.
48. Orofino L, Pascual J. (eds.): La Nefrología Basada en la Evidencia. *Nefrología* 28 (Supl. 6): 1-109, 1998.
49. Jacobs C, Horl WH, MacDougall IC, Valderrábano F, Parrondo I, Abraham IL, Segner A: European best practice guidelines 9-13: anaemia management. *Nephrol Dial Transplant* 15 (Supl. 4): 33-42, 2000.
50. Aljama P, Bommer J, Canaud B, Carrera F, Eckardt KU, Horl WH, Krediet RT, Locatelli F, MacDougall IC, Wikstrom B, NESP Usage Guidelines Group: Practical guidelines for the use of NESP in treating renal anaemia. *Nephrol Dial Transplant* 16 (Supl. 3): 22-8, 2001.
51. Locatelli F, Aljama P; Barany P, Canaud B, Carrera F, Eckardt KU, Horl WH, MacDougal IC, MacLeod A, Wiecek A, Cameron S: European Best Practice Guidelines Working Group. Revised European best practice guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 19 (Supl. 2): ii1-47, 2004.
52. García López F; Amenábar JJ: The intricate relationship between evidence and clinical practice in kidney transplantation. *J Nephrol* 13: 405-414, 2000.
53. Hernández D, García López F: Ensayos Clínicos en Trasplante Renal: muchos y pocos. Un análisis de la evidencia. *Nefrología* 23 (3): 211-218, 2003.
54. Hernández D, González Posada JM: Evidencias en la inmunosupresión de mantenimiento en Trasplante Renal. *Nefrología* 25 (4): 369-80, 2005.
55. Pascual J, Quereda C, Zamora J, Hernández D and the Spanish Group for Evidence-Based Medicine in Renal Transplantation: Steroid withdrawal in renal transplant patients on triple therapy with a calcineurin inhibitor and mycophenolate mofetil: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Transplantation* 78: 1548-56, 2004.