

## ARTÍCULO ESPECIAL

# Luces y sombras de la medicina basada en la evidencia: el ejemplo del accidente vascular cerebral

Ángel Chamorro<sup>a</sup>, Pedro Alonso<sup>b</sup>, Jon Arrizabalaga<sup>c</sup>, Xavier Carné<sup>d</sup> y Victòria Camps<sup>e</sup>

Unidades de <sup>a</sup>Patología Cerebrovascular, <sup>b</sup>Epidemiología y Bioestadística y <sup>d</sup>Farmacología Clínica. Hospital Clínic de Barcelona.

<sup>e</sup>Departamento de Filosofía. Universitat Autònoma de Barcelona. <sup>c</sup>Departamento de Historia de la Ciencia. CSIC. Barcelona.

Sólo habrá una auténtica revolución del modelo biomédico vigente cuando la forma de contemplar al paciente pase, siguiendo los principios de las ciencias cuánticas posmodernas, «del objetivismo, el positivismo y el reduccionismo a la falta de linealidad, el interaccionismo, la causalidad mutua y la indeterminación. [...] En la medida en que la literatura médica empieza a reflejar la atención que se presta a las investigaciones extraordinarias sobre anomalías cualitativas, como el papel del paciente (y del médico), las emociones y creencias, los factores socioculturales, ecológicos y otras variables intangibles, la medicina basada en la evidencia podría anunciar un futuro cambio de paradigma»<sup>1</sup>.

### El accidente vascular cerebral. Una epidemia en la sociedad del bienestar

La incidencia de accidentes vasculares cerebrales (AVC) en España es de un caso nuevo cada 6 min. Esta elevada incidencia hace que los AVC representen en nuestro país la primera causa de mortalidad femenina y la segunda de mortalidad masculina. En ambos sexos, los AVC constituyen la primera causa de secuelas neurológicas permanentes<sup>2</sup>. El tratamiento preventivo del AVC debe mantenerse indefinidamente, puesto que la enfermedad tiende a recurrir con el tiempo. El coste sociosanitario de esta enfermedad es, por tanto, muy elevado, pues entre otras razones uno de cada 5 AVC acontece en individuos en edad laboral.

La determinación de la mejor estrategia terapéutica del AVC sigue siendo objeto de numerosas controversias entre los expertos. En los últimos años, la corriente autodefinida como medicina basada en la evidencia (MBE) ha potenciado una práctica médica fundamentada en los resultados de estudios clínicos y su metaanálisis. Según sus proponentes, la MBE representa «un nuevo paradigma para la práctica médica que resta importancia a la intuición, a la experiencia clínica no sistemática y a la base fisiopatológica como motivos suficientes para la toma de decisiones clínicas, y resalta la importancia del examen de las evidencias procedentes de la investigación clínica». La previsión de que la magnitud del problema crecerá en un futuro próximo en razón del envejecimiento progresivo de la población convierte las enfermedades cerebrovasculares en un ejemplo idóneo para reflexionar sobre la contribución de la MBE a la toma de decisiones terapéuticas. En su corta vida, la MBE no sólo no ha pasado inadvertida sino que ha despertado, con una misma intensidad, entusiasmo o recelos entre los profesionales. Sin embargo, quedan muchas preguntas pendientes. ¿Representa la MBE realmente un nuevo paradigma de actuación médica? ¿Podemos tratar la enfermedad cerebrovascular haciendo meramente una traslación directa y acrítica de los resultados de los ensayos clínicos? ¿Es reductivo pensar que la MBE es la única fuente de información para la toma de decisiones

en medicina? ¿Influye la MBE en la relación médico-paciente? ¿Cuál es el papel de la MBE en la formulación de las políticas de salud? ¿Qué papel desempeña el paciente en este nuevo entramado?

Este documento es el resultado de una reflexión conjunta de cinco expertos procedentes de campos de la salud tan diversos como la bioética (V.C.), la historia de la medicina (J.A.), la epidemiología clínica (P.A.), la farmacología clínica (X.C.) y la neurología vascular (A.C.). Los autores debaten en torno a las luces y las sombras de la MBE cuando se aplica a una situación clínica de tanta relevancia sociosanitaria como es la enfermedad cerebrovascular.

### Los ensayos clínicos: una perspectiva histórica

La primera pregunta que se suscita en torno a la MBE es si, tal como pregonan sus impulsos, representa realmente un nuevo paradigma. Conviene recordar que es en el siglo xix cuando se encuentra el auténtico punto de inflexión histórica entre los modos –cuantitativamente diferentes– pasado y presente de entender y practicar la medicina occidental de carácter universitario. El primero responde a un modelo general iniciado a finales del siglo xi, con la reintroducción en la Europa latina de la filosofía aristotélica, la tradición médica hipocrático-galénica y el derecho romano. El segundo consolidó su hegemonía en el transcurso del siglo xix como consecuencia de la fundamentación de la medicina en las ciencias naturales (física, química y biología). Éstas, a su vez, eran resultado de la transformación de las condiciones intelectuales y sociales de cultivo de la filosofía natural en la Europa de la transición entre los siglos xviii y xix.

La aportación esencial del siglo xix fue la construcción de una explicación de las enfermedades como trastornos corporales estructurales y dinámicos que responden a causas naturales, específicas, objetivables y, consecuentemente, cuantificables. Conviene destacar el decisivo papel desempeñado por las matemáticas –fundamentalmente de la mano de la estadística y el cálculo probabilístico– en la «domesticación del azar» y en el desarrollo de un pensamiento determinista que, a pesar de la crisis suscitada por la mecánica cuántica en las primeras décadas del siglo xx, recupera en la actualidad su vigencia en el ámbito biomédico de la mano, principalmente, de la genómica.

El surgimiento de una patología y una clínica nuevas en el transcurso del siglo xix se desenvolvió en dos etapas distintas y, en cierto modo, sucesivas, conocidas como la «medicina hospitalaria» y la «medicina de laboratorio»<sup>3,4</sup>. La etapa de medicina hospitalaria, desarrollada sobre todo durante la primera mitad del siglo xix, se caracterizó por la vigencia del método anatomo-clínico. Desarrollada a partir de la década de 1840, la medicina de laboratorio tuvo como objetivo central la búsqueda de una explicación científica de las enfermedades sólidamente cimentada en los nuevos saberes científico-naturales. El método anatomo-clínico cedió entonces el paso a la investigación experimental en el laboratorio como fuente esencial de la ciencia médica, conforme a dos grandes orientaciones: la fisiopatológica y la etiopatológica.

Correspondencia: Dr. A. Chamorro.  
Institut Clínic de Malalties del Sistema Nerviós.  
Hospital Clínic de Barcelona.  
Villarroel, 170. 08036 Barcelona.  
Correo electrónico: chamorro@medicina.ub.es

Recibido el 29-11-2000; aceptado para su publicación el 28-12-2000

Med Clin (Barc) 2001; 116: 343-349

De esta manera, la medicina se incorporaba a la revolución que el laboratorio estaba representando desde varias décadas antes en las ciencias naturales y que, ulteriormente, afectaría también a las ciencias humanas y sociales. Ahora bien, la revolución que llevó al laboratorio a tener un papel nuclear en el desarrollo de la medicina contemporánea, no se produjo ni instantánea, ni simultáneamente en todo el mundo. La autoridad del laboratorio fue aceptada por los médicos ordinarios y por el gran público de forma gradual, a resultas de un largo proceso en cuyo transcurso los médicos formados en el modelo de medicina hospitalaria, que otorgaba la autoridad a la experiencia clínica, fueron venciendo su inicial resistencia al nuevo modelo médico, que inicialmente calificaban de una forma de conocimiento experto de carácter teórico, elitista y mistificador<sup>5</sup>.

Si hay algo característico de la investigación clínica actual, es el desarrollo de estudios clínicos destinados a evaluar los efectos de distintos agentes terapéuticos o preventivos. Sus orígenes podrían retrotraerse a un pasado tan remoto como el capítulo I del bíblico Libro de Daniel<sup>6</sup>. En cualquier caso, sólo en el transcurso del siglo xx los estudios clínicos han adquirido de forma gradual sus características actuales, y únicamente después de la II Guerra Mundial han consolidado su imagen de aplicaciones exitosas del método científico a la medicina clínica. En la actualidad, los estudios clínicos se caracterizan por tres rangos principales: su carácter comparativo, la asignación aleatoria de las intervenciones y la valoración enmascarada o «ciega» de los resultados.

Los estudios estadísticos de carácter comparativo constituyen el componente más tempranamente introducido de los ensayos clínicos. Se recurrió a ellos ya en el siglo xviii para evaluar la eficacia de la inoculación contra la viruela o de distintos remedios contra el escorbuto o la fiebre continua. Durante la primera mitad del siglo xix, la estadística médica encontró su marco de desarrollo más sistemático en la Escuela de París, de la mano principalmente de Pierre Louis y Jules Gavarret. Ahora bien, este desarrollo se vio frenado en Francia a partir de 1850, en favor de otros escenarios (Centroeuropa y Gran Bretaña) donde se llevaron a cabo los ensayos clínicos, tanto preventivos como terapéuticos, más sofisticados de ese siglo<sup>6</sup>.

A todas luces, el estudio clínico en colaboración más tempranamente publicado fue el difundido en 1934 por el Therapeutic Trials Committee del Medical Research Council (MRC) británico, que lo había creado en 1931 a instancias de la Association of British Chemical Manufacturers con el declarado fin de suministrar a los empresarios del sector informes clínicos sobre los nuevos agentes terapéuticos que se disponían a colocar en el mercado. El contenido del documento que anuncia la formación de este comité pone de manifiesto la diversidad de intereses (económicos, sociales y científicos) que éste se esforzaba por combinar. Es precisamente en este documento donde aparece una de las menciones más tempranas de la expresión «ensayo clínico» (*clinical trial*)<sup>6</sup>.

El concepto de asignación aleatoria no se introdujo en la investigación clínica hasta la década de 1930, cuando comenzó a aplicarse a remedios tanto terapéuticos como preventivos, aunque en el transcurso de la década previa ya había sido integrado de forma sistemática en la investigación agronómica. A partir de 1940 este concepto ganó aceptación de forma gradual, en razón sobre todo del refinamiento y rigor crecientes en el diseño experimental de los estudios clínicos que requería la evaluación de los nuevos agentes quimioterápicos en el mercado. El estudio del tratamiento de la tuberculosis con estreptomicina publicado por el MRC británico en 1948 pasa por ser el primero con asignación verdaderamente aleatoria<sup>6</sup>.

El empleo de procedimientos de enmascaramiento arranca también de la década de 1930, cuando se introdujeron de forma gradual el concepto de «doble ciego» y el uso de placebos en el diseño experimental. Pero de nuevo hay que esperar al citado estudio sobre la estreptomicina (1946-1948) para encontrar, también desde este ángulo, el prototipo esencial de ensayo clínico moderno<sup>6</sup>.

La institucionalización académica de la investigación clínica durante la segunda mitad del siglo xx condujo de forma gradual, tanto en Norteamérica como en Europa, a la introducción sistemática de estudios clínicos cada vez más sofisticados como fuente habitual para la evaluación de fármacos, sueros, vacunas, agentes físicos, intervenciones quirúrgicas e incluso exámenes diagnósticos y otros procedimientos médicos. La investigación clínica posterior a la II Guerra Mundial se caracteriza también por la aplicación de la epidemiología al análisis de los problemas clínicos, particularmente los relacionados con la conducta humana (p. ej., el tabaquismo). Estos estudios permitieron «establecer la posición de la epidemiología en la investigación clínica, en un momento en que los científicos de laboratorio y muchos departamentos clínicos tradicionales consideraban que temas tales como la epidemiología eran “ciencia blanda” (*soft science*)»<sup>7</sup>.

La introducción gradual y crecientemente sofisticada de estos elementos en la investigación clínica permite concebirla como una historia social de la desconfianza en la que distintos grupos sociales han ido siendo objeto preferente de la misma. En efecto, si a finales del siglo xix y comienzos del xx la desconfianza afectaba a las compañías farmacéuticas en razón de sus intereses comerciales, desde los años treinta se extendió a los médicos generalistas al considerarlos víctimas fáciles del bombardeo publicitario de estas compañías; en los años cincuenta, época en que se inició la comercialización de antibióticos, esteroides, psicofármacos y otros medicamentos de síntesis, ya alcanzaba a pacientes, médicos investigadores, laborantes y enfermeras. Estas circunstancias ayudan a explicar que, desde finales de los años cuarenta, los bioestadísticos se encargaran de analizar los estudios clínicos, y que éstos hubieran perdido protagonismo en la década de 1980 en favor de los epidemiólogos clínicos, agentes de una nueva disciplina que propugna con un éxito remarcable la introducción y desarrollo de nuevas técnicas de síntesis de esta información, particularmente la conocida como metaanálisis<sup>8</sup>.

### Medicina basada en la evidencia ¿una nueva forma de medicina o un nuevo etiquetado?

Los promotores de la MBE postulan que el cambio operado en la práctica médica «es lo suficientemente profundo como para que pueda denominarse con propiedad ‘un cambio de paradigma’» en el sentido kuhniano de este término<sup>9</sup>. Tal interpretación ha sido contundentemente cuestionada: «Más que constituir una revolución ...la medicina basada en la evidencia no es sino un ejemplo de un nuevo avance y profesionalización del paradigma actual a través de una ‘sofisticación’ de los conceptos que van reduciendo cada vez más su parecido con los prototipos habituales del sentido común». Nuestras tradiciones empíricas, nuestros conceptos biofísicos y fisiopatológicos sobre la salud y la enfermedad, las metodologías que dirigen nuestros estudios científicos, son nuestra evaluación crítica de la literatura médica a que ello da lugar; no difieren en su marco de referencia subyacente, basado en el paradigma de las ciencias naturales<sup>1</sup>. El ejercicio de una práctica clínica guiada por la objetividad científica y minimizadora del grado de incertidumbre inherente a toda actuación médica ha constituido el *desideratum*

de todo médico responsable, cuando menos desde que en el transcurso del siglo xix la clínica pasó a estar fundamentada en los datos experimentales obtenidos en el laboratorio, objetivables mediante los conceptos y métodos de las ciencias naturales (la física, la química y la biología). En este sentido, debe recalcarse la inexistencia de un concepto único de «objetividad» y, consecuentemente, de su opuesto, «subjetividad». En efecto, ni uno ni otro poseen un significado fijo y trascendente, sino variable a lo largo del tiempo a la par que el significado de prácticas científicas específicas<sup>10</sup>.

Lo que diferencia a la MBE es su peculiar interés por incorporar sistemáticamente a la enseñanza y práctica médicas la información científicamente relevante proporcionada por los ensayos clínicos y su metaanálisis, y por optimizar los mecanismos de difusión de esta información con la ayuda de las nuevas tecnologías propias de la llamada «era de la información». Ciertamente, las técnicas de síntesis de la información cuantitativa de los ensayos clínicos, en particular el metaanálisis, no se iniciaron hasta la década de 1980, cuando la epidemiología clínica alcanzó su madurez como disciplina. Sin embargo, los principales rasgos que actualmente definen un ensayo clínico aparecen cuando menos desde los últimos años de la década de 1940, y los estudios epidemiológicos forman parte de la medicina contemporánea desde la introducción de la estadística y el cálculo de probabilidades en el transcurso del siglo xix<sup>11</sup>.

Rechazar que la MBE sea un nuevo paradigma médico no resta un ápice al tremendo impacto que este fenómeno está teniendo tanto en la enseñanza como en la práctica de la medicina occidental. Verosímilmente, este influjo no dejará de crecer en los próximos años, y ello debería redundar en la mejora de la calidad asistencial, por más que no podamos olvidar ni las limitaciones ni los riesgos implícitos en esta apuesta<sup>11-13</sup>. Preocupan de manera especial: *a)* el tono positivista que impregna la MBE; *b)* el eventual reforzamiento de un modelo de medicina radicalmente reduccionista de la realidad biopsicosocial del ser humano a su dimensión meramente biológica y a menudo «troceada» del cuerpo, y *c)* su posible utilización perversa por los gestores de políticas sanitarias de inspiración neoliberal, o por la ilimitada avidez de las compañías privadas de seguros médicos.

### La incertidumbre del neurólogo. Evidencia y práctica diaria

La prevención secundaria del ictus cuenta con intervenciones bien establecidas, como son el control de los factores de riesgo vascular, el recurso a los antiagregantes plaquetarios, a los anticoagulantes orales o a la endarterectomía carotídea<sup>14,15</sup>. La aspirina, el clopidogrel, la ticlopidina y el dipiridamol son los fármacos de cuya eficacia disponemos de más información, obtenida por ensayos clínicos de calidad que nos permiten realizar con suficiente confianza algunas afirmaciones. A saber: *a)* la aspirina a cualquier dosis entre 30 y 1.500 mg/día es superior que un tratamiento placebo en la prevención de recurrencias cerebrovasculares<sup>16</sup>; *b)* el clopidogrel (75 mg/día) es superior a 325 mg/día de aspirina en la prevención de los AVC, infarto de miocardio y/o muerte vascular en pacientes con historia de AVC *minor*, de infarto de miocardio o de claudicación intermitente<sup>17</sup>, y *c)* el dipiridamol (400 mg/día) asociado a 50 mg/día de aspirina es superior a la aspirina sola en la prevención de recurrencias cerebrovasculares<sup>18</sup>.

El metaanálisis es una de las herramientas más poderosas de la MBE. Conviene, no obstante, recordar que este tipo de estudios no está exento de importantes limitaciones. En efecto, los metaanálisis de la eficacia de la antiagregación plaquetaria en el AVC reúnen estudios de poblaciones muy

diversas. Baste señalar las notables diferencias en la incidencia de episodios vasculares que se han observado en los «grupos aspirina» de los estudios ESPS2 y CAPRIE –muy superior en el primero– para reconocer la diferente «carga arteriosclerótica» de los pacientes evaluados. Otras diferencias entre los estudios clínicos agrupados en un metaanálisis, que suelen pasarse por alto, son: *a)* el tiempo transcurrido desde el episodio cualificador hasta el inicio del tratamiento experimental (a mayor tiempo, menor riesgo de nuevos episodios); *b)* el grado de control de los factores de riesgo vascular, y *c)* el uso concomitante de otros fármacos cuya acción pudiera ser tanto o más importante que los experimentales. Por ello, ¿cómo debemos interpretar que un antiagregante A sea superior a un antiagregante B, cuando los pacientes tratados con el primero estuvieron normotensos durante el estudio gracias al hipotensor Y, mientras que a los tratados con el antiagregante B no se les controló la presión arterial? ¿Qué hace que el primer antiagregante parezca superior al segundo: el propio antiagregante A, el hipotensor Y o la combinación A-Y? ¿Persistirían las mismas diferencias entre A y B si ambos grupos hubiesen permanecido normotensos? Desafortunadamente, los estudios clínicos realizados con antiagregantes (y con otros muchos fármacos) no recogen debidamente la información necesaria para despejar la presencia de factores de confusión potenciales.

La equipotencia de cualquier dosis de aspirina entre 30 y 1.500 mg/día para la prevención secundaria del AVC es otra conclusión avalada por un metaanálisis<sup>16</sup>. No es una cuestión menor. Cuando un paciente tratado con aspirina presentase una recurrencia vascular, debería cambiarse de fármaco antiagregante, si el principio de la equipotencia de dosis fuese cierto. Por el contrario, cabría incrementar la dosis de aspirina si su eficacia dependiera de la dosis. En contra de este metaanálisis, estudios agregométricos recientes apuntan a que la segunda afirmación es la correcta, y que incluso no es descabellado pensar que cada paciente pudiese requerir «su» propia dosis de aspirina (que sería individualizada mediante agregometría)<sup>19</sup>. Postular el principio de equipotencia de la aspirina facilita el tratamiento y abarata su coste. A pesar de ello, uno de cada tres neurólogos vasculares ignora en la práctica diaria la «evidencia» proporcionada por este metaanálisis y modifica la dosis de aspirina si el paciente presenta una recurrencia<sup>20</sup>.

Otras veces un metaanálisis agrupa fármacos con propiedades farmacológicas diferentes, como sería el caso de las heparinas convencionales o las de bajo peso molecular, o bien el de los fármacos hipotensores administrados con la finalidad de prevenir el ictus. Mientras que un metaanálisis de diferentes hipotensores permite valorar la relación entre el efecto presor y la incidencia de episodios vasculares, no permite, en cambio, identificar si otros factores de igual o mayor trascendencia, como puede ser la incidencia de deterioro cognitivo, guardan relación o no con la administración de un hipotensor en particular, aspecto relevante dada la compleja etiopatogenia de la demencia<sup>21</sup>.

Otra limitación de los metaanálisis (y de los ensayos clínicos que los sustentan) es el grado de representatividad del paciente «tipo» incluido en los estudios, frente al paciente «real» asistido en la práctica diaria. Por ejemplo, el estudio PROACT II<sup>22</sup> analizó la eficacia de la saruplaza intraarterial en el ictus de menos de 6 h. Los investigadores del estudio evaluaron a 12.323 candidatos para incluir finalmente a 180 (1,4%). Del mismo modo, el grupo del Hospital Clínico de Barcelona reclutó a 44 pacientes en los 3 años que duró el estudio CAPRIE. En este período de tiempo fueron atendidos en dicho centro hospitalario otros 1.800 pacientes con ictus que no pudieron ser incluidos en el CAPRIE por in-

cumplimiento de alguno de sus criterios de inclusión. Como vemos, menos del 3% de los pacientes «reales» concuerdan con los requisitos exigidos para ser paciente «tipo». Según estudios recientes, el paciente «real» tiene un riesgo absoluto mayor que el paciente «tipo» de presentar síntomas vasculares<sup>23</sup>. Este hecho pone de manifiesto, entre otras cosas, las limitaciones de la extrapolación.

Otro aspecto relevante a considerar son las propias preferencias del paciente. Los pacientes con ictus comparten en las encuestas una aversión mayor a las secuelas de la enfermedad que a la propia muerte. Siguiendo la lógica de esta opinión, no sería sorprendente que un paciente optase por el tratamiento con mayor riesgo de complicaciones si, a su vez, fuera el de mayor eficacia. Nuevamente, estas matizaciones tan frecuentes en la práctica clínica diaria quedan relegadas a un segundo plano cuando se elaboran las pertinentes recomendaciones clínicas fundamentadas en la MBE.

### Seguimiento de la evidencia

La evidencia científica es seguida irregularmente por el colectivo médico cuando implica administrar fármacos con efectos secundarios potencialmente graves. Es el caso de los anticoagulantes orales, que, pese a haber demostrado ser el tratamiento antitrombótico más eficaz en la prevención primaria y secundaria del AVC asociado a fibrilación auricular no valvular, se prescribe tan sólo al 34% de los pacientes potenciales<sup>24</sup>. En el Registro Cerebrovascular Barcelona Centro (RCBC), que incluye un total de 1.800 AVC, el 66% de los 230 pacientes con fibrilación auricular conocida no recibía tratamiento alguno en el momento del embolismo, y tan sólo un 8% estaba anticoagulado. Las eventuales justificaciones de estos datos son poco atractivas: o existe un desconocimiento generalizado de la evidencia que demuestra la superioridad indiscutible de la anticoagulación oral frente a otros regímenes antitrombóticos, o muchos profesionales ejercen una medicina defensiva que antepone el riesgo a la eficacia global. Esta tasa tan baja de anticoagulación se corresponde con otro indicador preocupante que señala que la mitad de los pacientes con un AVC previo no mantiene posteriormente un tratamiento preventivo. Esta lamentable situación concuerda con lo observado en otros países, en los que más del 10% de los médicos desconocen las guías clínicas que resumen la evidencia<sup>25</sup>. La realidad asistencial, por tanto, pone en solfa cualquier discusión sobre la «mejor» evidencia, al señalar que muchos pacientes no se benefician de ningún tipo de evidencia, ni buena ni mala.

La aproximación terapéutica al AVC siguiendo la MBE es un ejercicio necesario y enriquecedor en muchos aspectos para el neurólogo, pero claramente insuficiente. La MBE no da respuesta a la gran mayoría de preguntas que el médico se formula en su práctica diaria. El AVC puede ser expresión de un largísimo listado de causas, hasta el punto de que a los neurólogos vasculares se les ha definido como «internistas del sistema nervioso central». Estas consideraciones quedan totalmente fuera del diseño de la mayoría de los ensayos clínicos mencionados. Por ello, la comprensión de los resultados de estos ensayos no será completa sin tener en cuenta estas consideraciones.

La realización de ensayos clínicos con asignación aleatoria será a buen seguro cada vez más frecuente, y presumiblemente no se aprobarán indicaciones que no estén sancionadas por la realización de aquéllos. Sin embargo, no debemos caer en posiciones fundamentalistas en relación con el valor de la evidencia, ni minimizar la heterogeneidad de la práctica clínica, y tampoco olvidar la importancia de considerar, antes de cualquier decisión terapéutica, las similitu-

des y diferencias que pudiesen existir entre el paciente «tipo» y nuestro paciente «real». En estas consideraciones, la opinión del propio paciente puede ser muchas veces de gran ayuda. Albert Einstein afirmaba que las cosas debían hacerse lo más sencillas posibles, pero alertaba del riesgo de una simplificación excesiva.

### La ficha técnica, instrumento de información para el médico

La ficha técnica (FT) de una especialidad farmacéutica es el documento básico destinado a informar a los profesionales sanitarios de cómo debe utilizarse esta especialidad de forma segura y eficiente. En ella deben constar, entre otros aspectos, las indicaciones clínicas para las que está aceptado su uso. La discusión y aprobación de la FT forman parte del proceso de solicitud de registro de una especialidad farmacéutica que tiene lugar entre el titular de la comercialización del producto y las autoridades responsables del registro de medicamentos; en nuestro caso, la Agencia Española del Medicamento (AEM, Madrid), o la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos (EMEA, Londres).

El profesional utiliza o debería utilizar la FT de los medicamentos como una fuente valiosa de información, mientras que la administración sanitaria controla la idoneidad de una prescripción terapéutica concreta en función de que esté debidamente aprobada para esta indicación, lo que debe constar en su correspondiente FT. En el futuro, ¿es imaginable que la «evidencia» sea toda ella resumida en una FT? ¿Cuáles podrían llegar a ser sus repercusiones prácticas y legales? ¿Mejoraría ello la gestión sanitaria, permitiendo una mejor racionalización de los recursos?

Actualmente, en nuestro país no todas las especialidades farmacéuticas autorizadas tienen FT. Sin ir más lejos, a finales de 2000 la FT del dipiridamol no se encuentra disponible. Y no se trata de un caso aislado; muchas especialidades farmacéuticas comercializadas hace años carecen de FT. Otras las tienen, pero no están actualizadas. La FT de la aspirina no contempla muchas de sus propiedades. Otras especialidades se acompañan de FT de muy baja calidad, que no proporcionan toda la información relevante sobre el producto, o que obvian aspectos decisivos para su utilización correcta. La ticlopidina y el clopidogrel disponen de FT actualizadas, en parte porque se trata de un fármaco de reciente introducción en el mercado (clopidogrel) o de un fármaco con serios problemas de uso por sus efectos indeseables (ticlopidina).

Existen flagrantes contradicciones en el registro de la misma especialidad farmacéutica en distintos países. Uno de los casos más paradigmáticos es el de la alteplasa (rt-PA). Según la Food and Drug Administration (FDA) estadounidense, este agente trombolítico está indicado en el tratamiento agudo del ictus isquémico de menos de 3 h de duración. En Europa, sin embargo, la EMEA, con los mismos ensayos clínicos, no ha aceptado por el momento la indicación. Esta discrepancia tan obvia de criterios no favorece la utilización de la FT como un elemento de racionalización en el contexto de la MBE. Para que lo fuera deberían darse las siguientes circunstancias: a) todas las especialidades farmacéuticas registradas en nuestro país deberían tener su FT; b) las FT deberían encontrarse recopiladas tanto en bases de datos en formato electrónico como en papel, fácilmente accesibles a todos los prescriptores; c) las FT deberían revisarse periódicamente, por ejemplo, cada 5 años, y no únicamente a instancias del laboratorio fabricante; d) si en este período de tiempo las evidencias aportadas por el fabricante no se consideraran suficientes para mantener un balance favora-

ble entre el beneficio y el riesgo potenciales, la especialidad en cuestión debería poderse retirar del mercado, y e) no debería haber diferencias sustanciales entre las FT de distintos países para el mismo producto.

Además de estas consideraciones, habrá que saber evitar una deriva perversa de la FT como documento de interés meramente burocrático-legal. Es previsible que, con el paso del tiempo, la FT vaya adquiriendo en los países occidentales un valor añadido de «documento con claras implicaciones jurídico-legales». En una medicina defensiva como la que se avecina, la FT es el instrumento en el que previsiblemente se basarán las demandas por daños y perjuicios de los usuarios afectados. Probablemente, esta deriva se producirá tanto a ojos de los laboratorios farmacéuticos como a los del médico prescriptor. En consecuencia, la relación médico/paciente podría verse alterada, con graves consecuencias, por la posibilidad de demandar a un médico por mala práctica con el argumento de que la prescripción de una determinada especialidad no se encuentra recogida en la FT del producto en cuestión, y ello por las razones que se exponen a continuación.

En la actualidad, para que se autorice una indicación de una especialidad farmacéutica debe demostrarse su perfil de calidad, seguridad, eficacia y, en ocasiones, efectividad, en estudios con diseño experimental. Sin embargo, a menudo se olvidan las limitaciones del procedimiento: las restricciones en la selección de los pacientes, con las que se reduce la heterogeneidad de los ensayos y se limita la posibilidad de generalizar sus resultados. Esto puede solventarse, al menos en parte, mediante el diseño de estudios clínicos más pragmáticos, más cercanos a las condiciones de uso habitual de los medicamentos. No obstante, existe una limitación del proceso de aleatorización que no puede de ninguna manera resolverse: su capacidad predictiva sobre el paciente concreto. El ensayo clínico nos proporciona la mejor evidencia posible del efecto «promedio» de la intervención sobre una población definida. Los efectos de la mayoría de tratamientos farmacológicos presentan una notable heterogeneidad entre los diferentes individuos. La paradoja del ensayo clínico es que, aun proporcionando la mejor evidencia para demostrar el efecto de las intervenciones sobre las poblaciones, no nos permite predecir sus resultados individuales. El médico debe tener en cuenta muchos otros factores a la hora de decidir un tratamiento. El entorno social y familiar del paciente, sus preferencias, sus experiencias anteriores o su comorbilidad son sólo algunos de los factores que pueden influir en la respuesta individual al tratamiento y que no pueden reflejarse en la FT del producto. Así pues, podemos concluir que la mejor FT posible es una condición necesaria, pero no suficiente, para el desarrollo de una medicina de calidad.

#### **Las políticas de salud y la distribución de los recursos: bien social y bien individual**

Toda evidencia o dato observado es interpretable, como todo lo que se deriva del método científico en el que basamos tanto nuestro conocimiento como las acciones derivadas del mismo. Los propios científicos olvidamos que en nuestro sistema de conocimiento avanzamos mediante hipótesis nuevas, las cuales son a su vez contrastadas con hipótesis alternativas. En ciencia no se demuestran las cosas, sino que se generan evidencias que verifican o falsean las hipótesis alternativas. No hay, pues, verdades inmutables. Por grande que sea la desazón provocada, producto de nuestro deseo de obtener respuestas concluyentes, la ciencia –y, en este caso, la medicina– constituye, en esencia, un sistema de contrastación de hipótesis y de cuantificación de la incertidumbre.

La evidencia, sin embargo, no se traslada necesariamente a la política sanitaria. La revisión de un número considerable de pacientes con ictus indica que un porcentaje de ellos tiene factores de riesgo prevenibles de forma eficaz, pese a lo cual no son tratados. En tal caso, cabe destacar no sólo el valor que tiene dicho dato, sino también su incorporación a las actitudes clínicas y a las políticas de salud. La MBE contribuye a este debate generando parámetros cuantificables y comparables que permiten la toma de decisiones.

Los avances en la investigación médica están generando un volumen creciente de datos sobre los efectos de nuevos tratamientos. Sin embargo, siguen faltando procedimientos de gestión de la información en los sistemas de salud que sistematizan y pongan en perspectiva toda esta información, de manera que sea útil tanto para el médico y el paciente como para la definición de las políticas de salud. En particular, no hay una manera simple de comparar la efectividad relativa de las distintas intervenciones para prevenir la incidencia de una enfermedad o de sus complicaciones. Esta información es indispensable para el establecimiento de prioridades.

Un análisis rudimentario de muertes evitables indica que la prevención primaria basada en la evidencia, por ejemplo, evitar el tabaquismo, promover el ejercicio, disminuir los valores de colesterol o controlar la presión arterial, evitaría muchas más muertes cada año que los tratamientos basados en la evidencia de las enfermedades cardiovasculares. Desde este punto de vista, hay múltiples ejemplos del desequilibrio entre los recursos financieros destinados al tratamiento de las distintas enfermedades y de sus complicaciones, y los recursos dedicados a la prevención primaria. La MBE utiliza herramientas científicas para procesar la información proveniente de la investigación médica, de manera que sea útil para el abordaje clínico del paciente e informe al gestor sanitario en su toma de decisiones.

Determinar cuál de las intervenciones es más eficaz resulta no sólo un ejercicio inútil, ya que toda intervención eficaz debería ser aplicada, sino que además podría atentar contra el principio de beneficencia. Sin embargo, la limitación de recursos obliga a médicos, gestores y pacientes a seleccionar unas intervenciones frente a otras, y a garantizar la protección de la salud como un bien básico al que todos tienen derecho. El sistema sanitario sufre una gran presión para reducir los costes y mejorar la productividad de los recursos. En este contexto, se produce la paradoja de que el desarrollo de tecnologías nuevas y a menudo costosas va unido al deseo de contener o reducir el gasto sanitario. Es necesario generar información que guíe a los gestores sanitarios en la toma de decisiones críticas desde unos principios de justicia distributiva, que nos permitan seleccionar y priorizar adecuadamente en qué es más justo invertir los recursos a nuestra disposición.

Es aquí donde empieza a fallar la teoría ética utilitarista (véase más adelante), al no proporcionarnos los elementos necesarios para distinguir entre el bienestar priorizable y el que no lo es. Si hay que priorizar sencillamente el bienestar del mayor número de personas, sólo las enfermedades más frecuentes conseguirán apoyo para ser investigadas o tratadas. La existencia de enfermedades llamadas «huérfanas» por la escasa atención que merecen, pese a que en ocasiones afecten a multitudes, es una muestra de las deficiencias del pensamiento utilitarista. La beneficencia de los que padecen una determinada afección choca aquí con la beneficencia de aquellos que son víctimas de otros males. Puesto que no hay recursos para atender a todo, se impone consensuar prioridades de acuerdo con un criterio aceptable de justicia distributiva.

La toma de decisiones se realiza usando la información de diversas maneras y con criterios distintos. El comprador de servicios busca primordialmente transparencia financiera y el máximo impacto por el menor dinero posible. Los planificadores necesitan información para guiar la cobertura de sus servicios. Los hospitalares y otros proveedores de cuidados necesitan optimizar sus inversiones ante un escenario de menos pagos por caso atendido y mayor competencia. Los pacientes, por su parte, al tener un acceso casi ilimitado a la información existente, demandan aquellos servicios de los que han oído o leído algo. Los responsables políticos necesitan conocer la efectividad y eficiencia de la tecnología sanitaria para tomar decisiones sobre coberturas de servicios y nuevas regulaciones. Finalmente, los médicos necesitan mediar entre intereses aparentemente enfrentados, respondiendo al mejor interés de su paciente, pero reconociendo la necesidad de utilizar con prudencia los recursos. La MBE trata de aportar información que ayude a racionalizar la distribución de éstos. La estimación de eficacia con respecto a múltiples parámetros antiguos y otros nuevos como mortalidad, carga de morbilidad, años de vida, años de vida productiva, años de vida ajustados por discapacidad es un mero intento en la dirección correcta, pero claramente perfeccionable.

¿Las políticas de salud y la distribución de los recursos deben estar siempre basadas en la evidencia generada por ensayos clínicos? ¿Deben éstos constituir el patrón de oro? ¿Es adecuado aplicar de forma directa la evidencia generada por un estudio poblacional al paciente individual? Es necesario responder a todas estas preguntas si queremos que la MBE se consolide como un instrumento que informe la práctica médica y contribuya a la mejora del estado de salud de la población. Esto pasa por el reconocimiento crítico de sus limitaciones, y por la contención y sentido común en su interpretación y aplicaciones. La MBE es una aproximación a la práctica médica de enorme importancia. Puede beneficiar a todos los que tienen interés en optimizar el uso de la información para mejorar la salud de la comunidad. La MBE, como cualquier otra tecnología o metodología, no es inherentemente buena o mala, útil o inútil. El reto y la sabiduría están en saber aplicarla, interpretar los resultados y reconocer sus limitaciones como paso previo a su mejora. La MBE está en su juventud, y para su desarrollo necesita ser usada y evaluada de forma crítica. No es el santo grail, pero sí una herramienta que permite la mejora en el cuidado de los enfermos y una distribución más racional de los recursos.

### La bioética ante la incertidumbre

La no maleficencia y la beneficencia son, desde Hipócrates, los dos principios éticos que deberían regir la actuación médica. Si no siempre es fácil decidir en qué consiste no hacer daño –la no maleficencia–, más complejo aún es determinar cuándo y por qué una determinada decisión puede considerarse beneficiosa para el paciente, habida cuenta de que la beneficencia consiste en extremar los posibles beneficios y minimizar los riesgos. La distancia entre lo general (la teoría, los resultados de un ensayo clínico, la evidencia) y lo particular (el paciente concreto) resulta especialmente grave e incluso trágica cuando lo que está en juego es la salud o la vida de un ser humano.

Pese a que la teoría utilitarista es muy discutible como teoría ética, es la única que realmente ayuda a tomar decisiones colectivas. El criterio utilitarista para decidir entre lo bueno y lo malo, lo justo y lo injusto, es la maximización de los beneficios: es bueno –o justo– lo que aumenta el bienes-

tar general. La posibilidad de acudir a lo empírico –datos que confirman el bienestar o malestar del paciente– para decidir qué opción es la mejor desde un punto de vista ético facilita, sin duda, la tarea. No obstante, debe reconocerse asimismo que la interpretación de los datos no siempre es unívoca. Menos aún cuando se trata de determinar lo benéfico para las personas. Es más, el utilitarismo da por supuesto que los individuos son sumables, que el placer y dolor de unos y otros es fácilmente cuantificable. Otra simplicidad que no debe pasar inadvertida. No obstante, pese a todos los defectos del utilitarismo ético, no tenemos una teoría mejor en la que apoyarnos. Finalmente, los datos nos aportan una «verdad» que, aunque discutible, vale más que la ausencia de ellos. Tal es la razón por la que la MBE es considerada, pese a sus insuficiencias, como la mejor base para justificar una determinada intervención. En medicina, y en la ciencia en general, la incertidumbre no sólo deriva de la falta de pruebas, sino de las dudas sobre la fiabilidad que merece el propio método. La MBE intenta deducir un «debe» –una prescripción o una norma– de un «es» –unos datos empíricos–, con lo que incurre en lo que los filósofos han tipificado como la «falacia naturalista». De la experiencia, de lo empírico, no es deducible prescripción alguna. No es deducible «lógicamente», se entiende, pues la vida cotidiana –y la actividad sanitaria en especial– está repleta de tales saltos indebidos o ilógicos del «es» al «debe». Pero aunque no tengamos más remedio que dar el salto y prescribir sin seguridades, lo que los denunciantes de la «falacia naturalista» quieren decirnos es que los datos nunca llevan inevitablemente a una sola conclusión o decisión, que los datos son valorables y las decisiones derivadas de ellos siempre implican una determinada interpretación de los mismos. Los resultados de los ensayos clínicos no condicionan inequívocamente cuál es el mejor tratamiento para el paciente individual: «las decisiones sobre un determinado tratamiento pueden estar basadas en datos científicos y objetivos, lo que no significa que la decisión en sí sea objetiva, puesto que la decisión implica una interpretación de los datos»<sup>26</sup>. En efecto, el significado dado a los resultados de un ensayo clínico y la decisión de que éstos son de buena calidad no son factores intrínsecos a los datos, sino consecuencia de nuestra forma de entenderlos y valorarlos. Dicha incertidumbre con respecto a las evidencias no debe inhibir, sin embargo, de su responsabilidad al médico, el gestor o el político que debe tomar decisiones y optar por unas determinadas intervenciones. La virtud aristotélica de la *phronesis* –mal traducida por «prudencia»– viene aquí muy al caso. El hombre prudente, según el filósofo, era el que poseía esa sabiduría práctica que le permitía tomar la decisión justa en el momento justo. Una virtud especialmente imprescindible para el político, el juez o el médico, que se ven en la tesitura de tener que aplicar la teoría, la ley o la norma general al caso concreto y singular. Dada la complejidad que tiene la vida, las teorías o los datos nunca dan debida cuenta de ella: siempre serán imprecisos y producirán incertidumbre en cuanto a la acción debida. Es la incertidumbre propia de una actividad –la sanitaria– que se encuentra entre el arte y la ciencia. La yuxtaposición producida por la incertidumbre ante los datos y la responsabilidad ante la profesión médica es, sin duda, incómoda. Pero puede ser, a su vez, estimulante y creativa<sup>27</sup>.

### La autonomía del paciente

En cualquier problema de carácter médico intervienen varios grupos de intereses que pueden ser conflictivos: económicos, corporativos, políticos, frente a los intereses del pa-

ciente. Para atender a estos últimos, la bioética cuenta con un principio que nos habla de la dignidad de la persona y de su derecho a no ser utilizada: es el principio de autonomía. En el caso que nos ocupa, el derecho del paciente a su autonomía, la posibilidad de exigir que sean salvaguardados sus intereses, puede entrar en conflicto con la opinión del médico. Como antes se ha dicho, la incertidumbre existente en cuanto al efecto beneficioso de determinadas intervenciones en el paciente con ictus lleva a estos enfermos a incrementar su temor por las secuelas de la enfermedad, y a preferir la muerte a una curación incompleta. Ante tales reacciones, parece sensato que se ponga en cuestión el principio, a veces dogmáticamente asumido, de que «la vida siempre es mejor que la muerte»<sup>28</sup>. Si los pacientes con ictus temen más las posibles secuelas de su enfermedad que la muerte misma, tener en cuenta las preferencias de los individuos y atender a ellas más que al posible «éxito» de la ciencia médica es lo que exige el principio de autonomía. Conviene, sin embargo, estar alerta ante el uso indebido al que puede conducir un reconocimiento excesivamente radical del principio de autonomía, utilizándolo más como coartada defensiva del médico que como expresión de respeto al paciente. Precisamente cuando la evidencia es débil, resulta más fácil y cómodo, menos arriesgado, hacer descansar la decisión de la intervención no en la experiencia del clínico, sino en el consentimiento informado del paciente. El respeto al principio de autonomía no debe implicar quitar importancia a la inevitable asimetría que existe entre el médico y el paciente. Aquél sabe más, tiene más información y es más competente. No es legítimo que abandone la decisión en manos del paciente, por mucho que lo haga aludiendo a su libertad inalienable. Como dijo el sociólogo Talcott Parsons, los médicos son los guardianes del «rol del enfermo». Renunciar a esa función es inhibirse de la carga de responsabilidad que sólo a ellos les corresponde.

## Conclusiones

1. El ejercicio de una práctica clínica acorde con los principios de la MBE no representa un cambio de paradigma en el modelo médico occidental de los dos últimos siglos.
2. Una praxis médica al dictado de la MBE es condición necesaria, pero no suficiente, para establecer la prevención y el tratamiento de la enfermedad cerebrovascular. Su gran heterogeneidad clínica, junto con la información fragmentaria y de calidad variable que de esta afección disponemos, aconsejan cautela antes de recomendar, y más aún de imponer, el seguimiento de unas guías clínicas concretas.
3. La relación médico-paciente y la singularidad y los derechos del individuo enfermo no deben ser desplazados por una asunción acrítica y reduccionista de los datos experimentales, con frecuencia sujetos a sesgos y a factores insuficientemente controlados. Por tanto, la experiencia clínica y el razonamiento fisiopatológico también deben tenerse en cuenta como fuentes adicionales de información.
4. La formulación de políticas de salud basadas en la MBE tiene sus luces y sus sombras. Adecuadamente utilizada, la MBE puede ayudar al gestor a diseñar políticas de salud más justas en una sociedad de recursos limitados, aunque puede servir igualmente de coartada para restringir la oferta de servicios en la sanidad pública.
5. El bien y la autonomía del paciente no se derivan forzosamente de la simple consideración de unos datos, por fidedignos que sean. La complejidad de la vida humana y las diferencias entre los individuos obligan a tener en cuenta variables que rehúyen una verificación empírica o que no son susceptibles de generalización.

## Agradecimiento

Los autores agradecen la colaboración prestada por Sanofi-Synthelabo S.A. para la elaboración de este manuscrito.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. LaVera Crawley. Medicina basada en la evidencia: un nuevo paradigma para el paciente. En: Evidence-Based Medicine Working Group. La medicina basada en la evidencia. Guías del usuario de la literatura médica. Barcelona: JAMA (ed. esp.), Doyma, 1997; 22-23.
2. Martínez de Aragón MV, Llacer A. Mortalidad en España en 1992. Boletín Epidemiológico Semanal 1995; 3: 153-164.
3. Ackernrech EH. Rudolf Virchow. Doctor – Statesman – Anthropologist. Madison: The University of Wisconsin Press, 1953.
4. Ackernrech EH. Medicine at the Paris Hospital, 1794-1848. Baltimore: The Johns Hopkins University Press, 1967.
5. Cunningham A, Williams P. Introduction. En: Cunningham A, Williams P, editores. The laboratory revolution in medicine. Cambridge: Cambridge University Press, 1992; 1-13.
6. Lilienfeld AM. 'Ceteris paribus': the evolution of the clinical trial. Bulletin of the History of Medicine 1982; 56: 1-18.
7. Booth CC. Clinical research. En: Bynum W, Porter R, editores. Companion encyclopedia of the history of medicine. Londres-Nueva York: Routledge, 1993; I: 205-229.
8. Marks HM. Trust and mistrust in the marketplace: statistics and clinical research, 1945-1960. History of Science 2000; 38: 343-355.
9. Evidence-Based Medicine Working Group. La medicina basada en la evidencia. Un nuevo enfoque para la docencia de la práctica de la medicina. En: Evidence-Based Medicine Working Group. La medicina basada en la evidencia. Guías del usuario de la literatura médica. Barcelona: JAMA (ed. esp.), Doyma, 1997; 15-21.
10. Daston L, Galison, P. The image of objectivity. Representations 1992; 40: 81-128.
11. Gol-Freixa, JM. Bienvenidos a la medicina basada en la evidencia. En: Evidence-Based Medicine Working Group. La medicina basada en la evidencia. Guías del usuario de la literatura médica. Barcelona: JAMA (ed. esp.), Doyma, 1997; 5-14.
12. Gol-Freixa, JM, Del Llano Señaris JE. El fenómeno de la «medicina basada en la evidencia». Med Clin (Barc) 1999; 112 (Supl 1): 3-8.
13. Pozo Rodríguez F. La medicina basada en la evidencia. Una perspectiva desde la clínica. Med Clin (Barc) 1999; 112 (Supl 1): 12-16.
14. Dunbabin DW, Sandercock PAG. Preventing stroke by modification of risk factors. Stroke 1990; 21 (Supl 4): 36-39.
15. Antiplatelet Trialists Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy I: prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. Br Med J 1994; 308: 81-106.
16. Algra A, Van Gijn J. Aspirin at any dose above 30 mg offers only modest protection after cerebral ischaemia. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1996; 60: 197-199.
17. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events (CAPRIE). Lancet 1996; 348: 1329-1339.
18. Diener HC, Cunha L, Forbes C, Sivenius J, Smets P, Lowenthal A. European Stroke Prevention Study 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. J Neurol Sci 1996; 143: 1-13.
19. Chamorro A, Escolar G, Revilla M, Obach V, Vila N, Reverter JC et al. *Ex vivo* response to aspirin differs in stroke patients with single or recurrent events: a pilot study. J Neurol Sci 1999; 171: 110-114.
20. Masuhr F, Busch M, Einhaupl KM. Differences in medical and surgical therapy for stroke prevention between leading experts in North America and Western Europe. Stroke 1998; 29: 339-345.
21. Forette F, Seux ML, Staessen JA, Thijss L, Birkenhäger WH, Babarskiene MR et al, on behalf of the Syst-Eur Investigators. Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. Lancet 1998; 352: 1347-1351.
22. Furlan A, Higashida R, Wechsler L, Gent M, Rowley H, Kase C et al, for the PROACT Investigators. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II Study: a randomized controlled trial. JAMA 1999; 282: 2003-2011.
23. Caro JJ, Migliaccio-Walle K, for the CAPRA (CAPRIE Actual Practice Rates Analysis) Study Group. Generalizing the results of clinical trials to actual practice: the example of clopidogrel therapy for the prevention of vascular events. CAPRA (CAPRIE Actual Practice Rates Analysis) Study Group. Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events. Am J Med 1999; 107: 568-572.
24. Gage BF, Boechler M, Doggett AL, Fortune G, Flaker GC, Rich MW et al. Adverse outcomes and predictors of underuse of antithrombotic therapy in medicare beneficiaries with chronic atrial fibrillation. Stroke 2000; 31: 822-827.
25. Cabana MD, Rand CS, Powe NR, Wu AW, Wilson MH, Abboud PAC et al. Why don't physicians follow clinical practice guidelines? A framework for improvement. JAMA 1999; 282: 1458-1465.
26. Frith L. Evidence-based medicine and general practice. En: Dowrick C, Frith L, editores. General practice and ethics. Nueva York: Routledge, 1999; 29-44.
27. Dowrick C. Uncertainty and responsibility. En: Dowrick C, Frith L, editores. General practice and ethics. Nueva York: Routledge, 1999; 13-28.
28. Dworkin R. El dominio de la vida. Barcelona: Ariel, 1994.