

La evidencia necesaria vs. la evidencia disponible

Dr. Edgardo Sandoya

Médico. Cardiólogo. Profesor de Medicina Basada en Evidencia Facultad de Medicina. CLAEH. Punta del Este. Uruguay.



Introducción

Desde sus orígenes la medicina procuró conocer más acerca de las enfermedades, con el objetivo de brindar un mejor cuidado, lo que ha devenido en un cuerpo creciente de información epidemiológica referida a causas, evolución y consecuencias de las diversas patologías.

Algo similar ha ocurrido con el desarrollo de estrategias diagnósticas y terapéuticas, el que desde sus orígenes animistas y mágicos ha sido incesante hasta llegar a los actuales tratamientos basados en anticuerpos monoclonales.

El proceso de incorporación de nuevos fármacos al arsenal terapéutico ha sido acompasado por un cambio en la metodología utilizada para evaluarlos, la que desde su etapa empírica inicial ha evolucionado hasta los sofisticados métodos empleados en la actualidad.

El caso de los digitálicos

Para ilustrar acerca de esta evolución resulta muy útil el caso de los *digitálicos*, fármacos empleados durante más de 240 años en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca. Recorrer las diferentes épocas en su historia permite recrear la evolución metodológica ocurrida en el campo de la evaluación terapéutica a lo largo de más de dos siglos, pudiendo apreciar así el fuerte impacto que ello ha tenido en la práctica clínica.

Fue William Withering, un médico inglés, quien en 1775 introdujo el digital para al tratamiento de la *hidropesía* luego de conocer los resultados obtenidos con su empleo por “una anciana de Shropshire”⁽¹⁾. Esta señora, mediante una infusión que contenía *digitalis purpúrea*, lograba mejorar pacientes en que los médicos no habían tenido éxito. Withering planteaba entonces, con preclara visión, “es mucho más fácil escribir acerca de una enfermedad que de un tratamiento, porque mientras lo primero está en manos de la naturaleza y un observador curioso con un ojo aceptable puede delinearla, los tratamientos se hallan sujetos a las imprecisiones y errores de la humanidad.”

En 1985 Withering publicó un libro referido al uso del digital, en el que incluyó la descripción pormenorizada de los 165 casos que habían sido tratados por él en ese año, a los que agregó otros casos relatados por sus

colegas⁽²⁾. Ese libro refleja el criterio utilizado en ese entonces para validar un nuevo tratamiento, criterio que persistiría durante mucho tiempo a lo largo de la historia. El siglo XIX vio nacer el método científico tal como se lo concibe actualmente, lo que sentaría las bases de la farmacología, una ciencia de creciente desarrollo.

La era curativa

La introducción de antibióticos y bacteriostáticos en la primera mitad del siglo pasado dio comienzo a la *era de la terapéutica curativa*, pues hasta entonces los medicamentos solo brindaban alivio sintomático⁽³⁾. Esta cobraría enorme impulso con el surgimiento de una poderosa industria química a partir de las dos guerras mundiales, lo que llevó a que, a partir de la gente allí formada, se fueran conformando los grandes complejos industriales que constituirán las casas farmacéuticas de renombre en Europa y Estados Unidos⁽⁴⁾.

Desde la lejana época de Withering, el método para incorporar nuevos medicamentos había evolucionado, y en los años 60 se comenzó a exigir la realización de estudios preclínicos y toxicológicos antes de ser aprobados para su empleo en la clínica.

Posteriormente se estableció que, para la consideración por los organismos reguladores, la investigación de un fármaco debería cumplir con las diferentes fases de estudio clínico⁽⁵⁾:

- **Fase I:** realizada en unos pocos *voluntarios sanos* donde se estudia farmacocinética, farmacodinamia, seguridad, etc.
- **Fase II:** en *grupos reducidos de pacientes* analizando diferentes dosis, esquemas posológicos, información adicional de seguridad, etc.
- **Fase III:** *ensayo clínico controlado* con distribución al azar entre grupos (*uno de los cuales recibe placebo o el tratamiento estándar*) y con un número mayor de individuos para determinar eventuales beneficios y riesgos a nivel clínico
- **Fase IV:** o de *farmacovigilancia*, posterior a la autorización del fármaco, en la cual luego de su uso masivo se pueden identificar riesgos y efectos colaterales no observados en los estudios previos con número más limitado de pacientes.

De esa manera para ser aprobado por parte de los organismos reguladores para su comercialización, un fármaco debía, además de cumplir con las fases previas, demostrar *beneficio* en un ensayo clínico de

fase III, el que habitualmente se realizaba evaluando su impacto sobre alguna variable intermedia. Así, si un medicamento era capaz de bajar la presión arterial (*variable intermedia*) en hipertensos, suprimir las arritmias (*variable intermedia*) en quienes las presentaban, o reducir el colesterol (*variable intermedia*) en dislipémicos, se lo incorporaba al cuidado de los pacientes, pues se entendía que ese efecto justificaba su empleo clínico.

A finales de los años 80 esta concepción vendría a ser fuertemente puesta en cuestión por el estudio CAST (*Cardiac Arrhythmia Suppression Trial*), el que comprobó que, en pacientes con arritmias ventriculares posinfarto, los antiarrítmicos *flecainida*, *morizicina* y *encainida* reducían las arritmias, pero los pacientes que los recibieron tuvieron *mayor mortalidad* que quienes habían recibido *placebo*⁽⁶⁾.

En ese entonces, la *digoxina* llevaba más de 200 años siendo empleada en el tratamiento de los pacientes con insuficiencia cardíaca, cuando, a partir de una serie de pequeños estudios, se planteó la hipótesis de que su empleo podría aumentar la mortalidad⁽⁷⁾. Desde su muy lejana introducción, a partir de lo observado en la serie de pacientes de Withering, estudios posteriores habían evaluado su farmacocinética, biodisponibilidad y propiedades inotrópicas, pero ninguno había sido diseñado para verificar su impacto en la mortalidad⁽⁸⁾. Este recién sería conocido en 1997, con el estudio DIG (*Digitalis Investigation Group*), el que distribuyó al azar a 6.800 pacientes con insuficiencia cardíaca a *digoxina* o *placebo*, comprobándose que la *digoxina* no tenía impacto en la mortalidad, siendo sí efectiva en mejorar los síntomas⁽⁹⁾.

Este estudio formó parte de un conjunto de investigaciones que protagonizaron un importante cambio en la modalidad en que se generaba el conocimiento hasta entonces. Este proceso comenzó a mediados de los años 80, cuando por primera vez varios megaestudios aportaron evidencia definitiva acerca del impacto en la mortalidad de diversos tratamientos de uso extendido, dando inicio a una nueva etapa en la investigación⁽¹⁰⁾. La medicina cardiovascular fue protagonista de primera línea de este cambio, por lo que tomándola como base analizaremos hitos del pasado, las características de la evidencia que se genera actualmente, así como la evidencia que se necesita para mejorar el cuidado de los pacientes.

Evolución de la investigación

En base a las características de la investigación clínica y el impacto que ello tiene en el cuidado de los pacientes es posible distinguir tres épocas netamente diferenciadas, a las que denominaremos de la *preevidencia*, de la *evidencia* y de la *postevidencia*.

La era de la preevidencia

En una época las decisiones acerca del empleo de los fármacos se tomaban en base a la *experiencia* del médico, en una serie de casos o en el resultado de estudios

que, salvo excepciones, eran inapropiados para evaluar su impacto en la mortalidad.

Con la evolución del conocimiento científico, para la incorporación de un medicamento al arsenal terapéutico, se requirió que este demostrase propiedades farmacológicas favorables a *nivel de laboratorio*. En el caso del digital, por ejemplo, a fines del siglo XIX, se demostraría que los glucósidos digitálicos tenían *acción inotrópica positiva* en la contractilidad cardíaca⁽¹¹⁾.

Posteriormente se exigiría que un medicamento mostrase efectos favorables a *nivel de la clínica*, lo que se exploraba mediante estudios no controlados, en los que se trataba una serie de pacientes y se evaluaba el resultado obtenido. Si bien había transcurrido mucho tiempo desde la lejana introducción del digital, en esencia lo que hizo Whitering y el tipo de investigación clínica que se realizaba 150 años después no eran diferentes. Hoy se sabe que los estudios de este tipo, sin un grupo control de comparación (*estudios no controlados*), no son válidos para evaluar un tratamiento, pues en ellos invariablemente se obtienen mejores resultados que cuando esa terapéutica se evalúa mediante un ensayo clínico controlado, en que los pacientes se distribuyen al azar a uno u otro grupo⁽¹²⁾.

En los años 70 aparecieron muchos estudios no controlados acerca del digital, los que evaluaron su efecto hemodinámico, biodisponibilidad e impacto en la función sistólica, entre otros parámetros. Hoy se conoce que, si bien este tipo de investigación es necesaria en el proceso de evaluación de un medicamento, ella sola no es suficiente para poder concluir que un medicamento es beneficioso para los pacientes.

En los años 90 uno de los fármacos más populares en el manejo de la hipertensión arterial eran los bloqueantes de los canales de calcio, siendo la *nifedipina* uno de los más empleados en la clínica. Este fármaco, que había sido introducido a finales de los años 70, fue muy cuestionado cuando un metaanálisis de 16 ensayos clínicos controlados, que totalizó 8.350 pacientes (promedio 522 por estudio), sugirió que su administración crónica aumentaría la mortalidad en pacientes coronarios⁽¹³⁾. Esa era la mejor evidencia disponible en ese momento, pues los pequeños estudios previos no habían tenido poder estadístico suficiente para evaluar su impacto en la mortalidad, por lo que los resultados del metaanálisis generaron gran preocupación. El primer ensayo clínico controlado con diseño y tamaño apropiado (el estudio INSIGHT, n=6.321) para evaluar el impacto de este fármaco en la mortalidad (el que mostró ser neutro), recién estuvo disponible en el año 2000, cuando millones de pacientes venían siendo tratados con ese fármaco durante décadas en todo el mundo⁽¹⁴⁾. Esto ocurría porque, los estudios que se realizaban hasta entonces, si bien metodológicamente eran mejores que los previos desde el momento en que poseían un grupo control, tenían la limitación de que evaluaban sus efectos sobre variables intermedias, como la presión arterial en este caso, e incluían un número limitado de pacientes, por lo que carecían de poder estadístico suficiente para poder establecer su impacto sobre la mortalidad.

Una cuestión de número

Como se ha visto en el ejemplo de la nifedipina, uno de los principales problemas de la investigación en la era de la *preevidencia* radicaba en que los ECR no tenían poder estadístico suficiente para determinar el efecto de un fármaco sobre la mortalidad, como consecuencia del bajo número de pacientes incluidos en los estudios. Este aspecto clave en la metodología, se determina a partir de dos elementos que permiten definir la cantidad de pacientes que se requiere en un ECR⁽¹⁵⁾:

- la *incidencia* del evento estudiado y
- la *reducción esperada* de ese evento mediante el tratamiento investigado (Ver Tabla 1)

Por ejemplo, la insuficiencia cardíaca clase IV es una enfermedad que, librada a su evolución espontánea tiene una mortalidad muy elevada, cercana al 50% al cabo de 6 meses. Cuando el estudio CONSENSUS evaluó el papel del *enalapril* en su tratamiento, comprobó que el riesgo relativo (RR) de mortalidad se reducía algo más de 40%⁽¹⁶⁾. Si se observa en la Tabla 1, se puede apreciar que si la incidencia de eventos (muerte o cualquier otro) es de 50%, cuando la reducción de RR esperada es de 40%, son suficientes 270 pacientes para poder evaluar el valor de un tratamiento con una certeza de 95%. Si por el contrario, se investiga el efecto de un tratamiento en una enfermedad donde la mortalidad es baja, el número de casos se hace muy elevado. Si se trata de una enfermedad con una mortalidad de 10%, de acuerdo a lo que se observa en la tabla, la cantidad de pacientes a incluir podría ir desde 1.200 si la reducción de RR esperada con el tratamiento investigado es de 50%, hasta 36.000 si la misma es de 10% para poder determinar el efecto sobre la mortalidad.

La necesidad de cambio en la metodología de investigación que se había hecho patente a partir del estudio CAST, se vio refrendada por los hallazgos del estudio PROMISE (*Prospective Randomized Milrinone Survival Evaluation*)⁽¹⁷⁾. Este evaluó el efecto de la *milrinona oral* en la insuficiencia cardíaca crónica, partiendo de la hipótesis de que reduciría la mortalidad, pues investigaciones previas mostraron que el fármaco aumentaba el inotropismo. Pero al igual que ocurriera en CAST, en PROMISE se comprobó aumento de la

mortalidad con el fármaco respecto al placebo. Este hallazgo reafirmaría la necesidad de *evaluar el impacto de los tratamientos sobre la mortalidad y no autorizar su empleo exclusivamente en sus efectos sobre variables intermedias*, como se lo hacía hasta entonces.

A partir de allí primó la visión de que los nuevos tratamientos debían evaluar su impacto en la mortalidad, lo que implicaba que los ensayos clínicos Fase III tuviesen la cantidad de casos necesaria para ello, lo que en el caso de las afecciones cardiovasculares más frecuentes implicaba un gran número de individuos dada su baja mortalidad.

La era de la evidencia

La era de la evidencia irrumpió a partir de varios estudios de gran tamaño publicados en un corto período de tiempo, los que definieron el impacto en la mortalidad (y en eventos cardiovasculares mayores como el infarto agudo de miocardio (IAM) y el accidente cerebrovascular (ACV) de diversos fármacos de uso extendido, los cuales hasta entonces se desconocían. Esto, que implicó un marcado cambio respecto a la investigación que se realizaba hasta entonces, no fue aceptado de buen grado por el *establishment* de la investigación clínica, hasta entonces monopolizado por instituciones académicas prestigiosas, la mayoría de ellas de los EE.UU. Tal fue así, que cuando se publicaron los resultados del estudio GISSI (*Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell' Infarto Miocardico*)⁽¹⁸⁾ en la revista *Lancet*, en el año 1986, el director del área cardiovascular del NIH (*National Institute of Health*) estadounidense viajó a Italia para verificar en el terreno la veracidad de una investigación que había incluido 11.712 pacientes, algo inédito en ese entonces.

Los primeros megaestudios, al igual que GISSI, se realizaron en el área del tratamiento del IAM, con varias investigaciones que evaluaron el papel de *β-bloqueantes*, *trombolíticos*, *aspirina*, *inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA)*, *nitratos* y *magnesio* sobre la mortalidad. Estos estudios mostraron reducción de mortalidad con los cuatro primeros fármacos y efecto neutro con los dos restantes (Ver Tabla 2)⁽¹⁰⁾.

Pacientes necesarios para un ensayo clínico randomizado								
		Incidencia de eventos						
		10%	12%	15%	20%	30%	40%	50%
Reducción del riesgo relativo	10%	36.000	29.800	22.600	16.000	9.300	6.000	4.300
	15%	16.000	13.000	10.100	7.200	4.300	2.800	1.900
	20%	8.600	7.600	5.300	3.900	2.300	1.500	1.100
	30%	3.600	3.100	2.250	1.650	1.000	650	480
	40%	2.000	1.650	1.250	850	550	350	270
	50%	1.200	1.000	750	550	300	250	170

Modificada de Yusuf S, Wittes J, Friedman L. Overview of results of randomized clinical trials in heart disease. I. Treatments following myocardial infarction. JAMA 1988;260:2088-93 (α=0,05; β=0,90)

Tabla 1

El tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica fue otra área donde, en ese período, se produjeron importantes avances respecto al papel de los fármacos, estableciéndose el beneficio de los *IECA* y los *β-bloqueantes* respecto a la mortalidad. En esta época también se demostraría que la *aspirina* y las *estatinas* reducían tanto la mortalidad como los eventos cardiovasculares mayores en pacientes con riesgo cardiovascular elevado. A ellos sucederían otros estudios relevantes, los que establecerían el papel de diversos fármacos, lo que permitió evolucionar hacia el manejo basado en evidencia de las afecciones cardiovasculares más frecuentes⁽¹⁰⁾.

En la Tabla 2 se presentan las principales características de algunos de los megaestudios realizados con la finalidad de tratar de dar respuesta a la pregunta de cuál era el impacto de esos fármacos respecto a la mortalidad.

Esos megaestudios fueron concebidos para tratar de dar respuesta a problemas de la asistencia no resueltos, siendo los mismos liderados por grupos de investigadores, quienes con la finalidad de alcanzar el número necesario de pacientes e incrementar la validez externa de los resultados, conformaron amplias *redes internacionales* de investigación clínica, de las cuales participaron centros de nuestro país. En este proceso fue central el liderazgo del grupo del Instituto Mario Negri en Italia y de la Universidad de Oxford en Inglaterra, los que promovieron la inclusión de clínicos en la investigación, rompiendo con el paradigma de que solo quienes poseían un PhD (*Doctorado especializado en investigación*) estaban en condiciones para hacerlo. Las características del paradigma

Megaestudios que evaluaron el impacto de diversos fármacos en la mortalidad

Afección	Estudio	Clase de fármaco	Reducción de riesgo relativo de muerte	N
Infarto agudo de miocardio	GISSI	Trombolíticos	21%	11.712
	ISIS	β-bloqueantes	15%	16.027
	ISIS-2	Aspirina	24%	17.187
	ISIS-4	IECA	7%	58.050
	ISIS-4	Nitratos	0%	58.050
	ISIS-4	Magnesio	0%	58.050
Prevención de la cardiopatía isquémica	4S	Estatinas	30%	4.444
	LIPID		22%	9.014
	HPS		13%	20.562
	ATC	Aspirina	15%	135.000
Insuficiencia cardíaca	SOLVD	IECA	16%	2.570
	CIBIS-2	β-bloqueantes	33%	2.647
	COPERNICUS		35%	2.289

Tabla 2

ma tradicional y de lo que se dio en llamar investigación clínica de poblaciones se presentan en la Tabla 3.

Luego de haber trazado este panorama de la evolución de la investigación respecto a fármacos, es importante analizar el camino seguido por la investigación referida al tratamiento intervencionista de la cardiopatía isquémica, para conocer sus similitudes y diferencias.

El caso del bypass coronario

En 1968 René Favaloro publicó los 15 primeros casos de *bypass venoso coronario*, a partir de lo cual esta técnica cobró gran impulso y desarrollo⁽¹⁹⁾. Desde el inicio quedó claro que mejoraba los síntomas, lo que llevó a su rápida adopción como estrategia terapéutica. Entre 1972 y 1984 se realizaron siete ensayos clínicos controlados que compararon su valor respecto al tratamiento médico, en los que se distribuyó al azar a una u otra estrategia a 2.649 pacientes (promedio 378 por estudio), por lo que ninguno tuvo poder estadístico suficiente para evaluar su impacto sobre la mortalidad⁽²⁰⁾. La ausencia de evidencia al respecto no fue obstáculo para su rápida adopción por parte de la comunidad médica. En EE.UU., por ejemplo, en 1975 se reportaron 40.000 operaciones de este tipo, pasando a 93.000 en 1980 y alcanzando la cifra de 500.000 en 1994⁽²¹⁻²³⁾. En el Reino Unido, por su parte, en 1988 se realizaron 17.000 *bypass* coronarios, estimándose en 30.000 los realizados en 1993^(24,25).

Sería recién en 1994, luego de que millones de pacientes de todo el mundo habían sido operados mediante esta técnica, que se conocería su impacto sobre la mortalidad, a partir de un metaanálisis con los datos del seguimiento a 10 años de los pacientes de los siete estudios⁽²⁰⁾; en el cual se comprobaría que *el bypass coronario reduce la mortalidad en pacientes con lesión de 3 vasos o de tronco de arteria coronaria izquierda, así como ausencia de beneficio en lesiones de dos vasos y posible perjuicio en los casos de lesión única*.

Es de destacar que entre los pacientes incluidos en los tres principales estudios solo hubo 85 mujeres y 194 individuos de >60 años, por lo que sus resultados no aplican a la mayoría de los pacientes a los que se realiza *bypass* coronario actualmente.

El caso del *bypass* coronario es ejemplo de una terapéutica introducida en la práctica *antes de* conocerse su resultado sobre la mortalidad, de la cual su empleo se generaliza al ser rápidamente adoptada por la comunidad médica *por su racionalidad fisiopatológica*.

El caso de la angioplastia coronaria

En el caso de la angioplastia transluminal coronaria (ATC) la situación es diferente a la de la cirugía de *bypass*, pues a diferencia de lo ocurrido con aquella, los ensayos clínicos que evaluaron esta técnica se llevaron a cabo en la era de la evidencia, cuando estaba claramente establecida la necesidad de realizar estudios que evaluaran su impacto sobre la mortalidad. Esto no fue tenido en cuenta y ninguna de las investigaciones referidas a ATC tuvo el número de casos necesarios, y por lo tanto carecieron de poder estadístico para evaluar

Características de los paradigmas en investigación clínica		
Característica	Antes	Después
Objetivo	PA, arritmias, colesterol	Muerte
Pacientes	100	10.000
Centros	1-2 de punta	Cientos
Variables	20-30	1-2 (muerte, infarto)
Diseño	Complejo	Simple
Investigan	Investigadores	Clínicos
Aplicabilidad	Limitada	Amplia

Tabla 3

su impacto sobre la mortalidad. En la evaluación de la ATC primaria en el IAM, por ejemplo, se realizaron 23 ensayos clínicos que totalizaron 7.739 pacientes (promedio 336 por estudio), por lo que *ninguno de ellos fue adecuado para conocer el impacto de esta estrategia en la mortalidad*⁽²⁶⁾.

Es fuerte el contraste con la investigación médica referida a esa misma entidad y realizada en esa misma época, donde los ensayos clínicos que evaluaron β -bloqueantes, trombolíticos, aspirina, IECA, nitratos y magnesio totalizaron 102.976 pacientes (promedio 25.744 por estudio), permitiendo en cada caso establecer de manera inequívoca su papel respecto a la mortalidad. Es probable que esto obedeciese al papel jugado por la industria de los dispositivos en el diseño de los estudios de ATC, lo que llevó a la realización de pequeños estudios no adecuados para explorar su efecto ni en la mortalidad ni sobre el IAM.

Por su parte la investigación del tratamiento con ATC en la cardiopatía isquémica crónica fue realizada mediante estudios que exploraron objetivos intermedios tales como milímetros de diámetro de luz de la arteria o porcentaje de reducción de la misma, y en todos los casos con bajo número de pacientes, y por lo tanto sin poder estadístico para evaluar su impacto sobre la mortalidad⁽²⁷⁾. Además, estas investigaciones tuvieron otra limitación metodológica relacionado a la variable de resultado combinada utilizada. Dado que el empleo de este tipo de variables es cada vez más frecuente, abordaremos su análisis con cierto grado de detalle en lo referido al uso de variables de resultado combinadas en los ensayos clínicos.

Variables de resultado combinadas

En la investigación clínica una forma de conseguir mayor cantidad de eventos, y por ende mayor poder estadístico con igual cantidad de pacientes, es utilizar una variable de resultado combinada⁽²⁸⁾. Las variables combinadas utilizan más de un tipo de evento para evaluar el resultado, por ejemplo, relevando mortalidad, IAM o ACV. De esa manera el resultado del tratamiento se evalúa en base a la ocurrencia de uno o más de ellos, lo que aumenta el número de eventos. Por ejemplo, en el estudio HOPE (*Heart Outcomes Prevention Evaluation*), que evaluó el efecto de ramipril en la prevención cardiovascular,

al cabo de 5 años la incidencia del evento combinado: muerte cardiovascular, IAM o ACV, fue 17,8%, al tiempo que la muerte cardiovascular fue 8,1%⁽²⁹⁾. Si se hubiese empleado como variable de resultado solamente a la muerte, el número de pacientes necesarios para llegar a un resultado concluyente hubiese sido mucho mayor (Ver Tabla 1), lo que ilustra acerca de la utilidad de las variables de resultado combinadas.

La limitación de investigación relacionada a la ATC no deriva del empleo de variables de resultado combinadas, sino de los eventos que la componen. La variable combinada utilizada en estos estudios, habitualmente denominada por su acrónimo en inglés MACE (*major adverse clinical event*), reúne dos eventos “duros” y uno “blando”. Se cataloga como eventos duros a aquellos cuya ocurrencia no dependen del investigador (muerte, IAM o ACV, por ejemplo), mientras que se considera blandos a los que dependen de una decisión médica (*necesidad de internación, por ejemplo*). En estos estudios el evento blando incluido en la variable de resultado combinada generalmente es “necesidad de nueva revascularización”, el que depende de una decisión del médico actuante, lo que limita su validez. Dado que la incidencia de muerte e IAM en la cardiopatía isquémica crónica es baja, y estos estudios no tuvieron un número de pacientes suficiente para evaluarlas, el resultado combinado fue dependiente de la “necesidad de nueva revascularización” y por ende el resultado estuvo cargado de subjetividad⁽³⁰⁾. De manera consistente ninguna investigación referida a ATC mostró beneficio respecto a mortalidad o IAM, radicando la diferencia exclusivamente en la tasa de nueva revascularización. Del mismo modo, los metaanálisis que analizaron de forma conjunta todos los estudios realizados al respecto, tampoco comprobaron diferencias en muerte ni IAM, limitándose a observar diferencia en revascularización, lo que muestra el limitado valor de este tipo de intervención en los pacientes con enfermedad coronaria estable⁽³¹⁾.

El caso de los stents coronarios

Al igual que lo sucedido con la ATC, toda la evidencia referida a los *stents* coronarios careció de poder estadístico suficiente para analizar su impacto sobre variables relevantes. Un metaanálisis que analizó la comparación de ATC con stent versus ATC con balón y de ATC con *stents* liberadores de drogas (SLD) versus *stents* metálicos mostró que ninguna de ellas fue superior respecto a la otra en lo que refiere a muerte o IAM⁽³²⁾.

En síntesis, a la luz de los conocimientos actuales la ATC no tiene beneficio respecto al tratamiento médico en la cardiopatía isquémica estable. Asimismo, ni en esta entidad ni en la cardiopatía isquémica aguda la realización de ATC con stent o con SLD muestra beneficio en relación a la ATC realizada con balón respecto a muerte o IAM (Ver Tabla 4)⁽³³⁾.

La era de la posevidencia

Una vez que se hubo afirmado la necesidad de disponer de estudios con potencia estadística suficiente para

Comparación de la angioplastia con el tratamiento médico y entre sí			
Comparación	Variable	RR	IC 95%
ATC vs. tratamiento médico	Muerte	0,82	0,59 a 1,15
	IAM	1,09	0,59 a 1,99
	Revascularización	1,08	0,74 a 1,56
ATC con stent vs. tratamiento médico	Muerte	0,96	0,79 a 1,18
	IAM	1,18	0,97 a 1,43
	Revascularización	0,78	0,58 a 1,05
ATC con stent vs. ATC con balón	Muerte	0,91	0,64 a 1,27
	IAM	0,97	0,81 a 1,16
	Revascularización del vaso culpable	0,68	0,60 a 0,77
ATC con SLD vs. ATC con stent	Muerte	1,09	0,73 a 1,63
	IAM	1,03	0,79 a 1,35
	Revascularización del vaso culpable	0,44	0,35 a 0,56

Tabla 4

determinar el impacto de los tratamientos sobre la mortalidad, se produjo una transición de los estudios liderados por investigadores, en los que la participación de la industria farmacéutica se limitaba a proveer los fármacos sin participar en el diseño, la ejecución ni el análisis de los resultados del estudio, a una era que podríamos llamar de posevidencia. En esta, la industria de medicamentos tomó el control de la investigación, al igual que lo había hecho la de dispositivos tecnológicos, en ese caso desde el inicio, siendo desde entonces excepcionales los ensayos clínicos controlados de realización independiente liderados por investigadores.

En este período, el que llega hasta el día de hoy, en general, la investigación se dirige a estudiar medicamentos similares a los ya existentes para introducir fármacos supuestamente novedosos a los sistemas de salud. Lo sucedido en Canadá entre 1990 y 2003 ilustra al respecto, donde de los 1.147 supuestamente nuevos fármacos, solo 6% lo eran, entendiendo como tales al

primero efectivo para tratar una enfermedad o a uno que brindaba una mejora sustancial en relación a los existentes⁽³⁴⁾. Estos 1.147 fármacos determinaron un fuerte incremento de los costos al sistema de salud, siendo el 80% del costo debido a fármacos que no aportaban beneficio real a la salud de los pacientes en comparación con los existentes.

En la actualidad *muchos estudios que evalúan nuevas terapéuticas no permiten evaluar su efecto sobre la mortalidad, excepto en situaciones donde esta es muy elevada, algo poco frecuente en medicina*.

En las actuales circunstancias, habitualmente los efectos verdaderos de los tratamientos son pequeños, por lo que cuando se reporta un efecto grande, casi siempre este se originó en un estudio con escaso número de pacientes y cuando se realizan más ensayos clínicos similares, el efecto real suele ser mucho más pequeño⁽³⁵⁾. Los efectos grandes bien validados son infrecuentes, y generalmente se refieren a variables de resultado diferentes a la muerte. Los estudios pequeños plantean además dificultades cuando se realizan revisiones sistemáticas como las que elabora la *Colaboración Cochrane*. Una investigación comprobó que de 14.886 metaanálisis allí realizados, en 70% de los casos los estudios incluidos en ellos no tenían poder estadístico adecuado, existiendo casos en los que el metaanálisis se realizó exclusivamente con estudios sin poder estadístico, lo que incrementa la posibilidad de no capturar el verdadero efecto⁽³⁶⁾.

Principales problemas con la evidencia actual

A medida que la medicina basada en evidencia se hizo más influyente, progresivamente fue secuestrada para servir a agendas diferentes a lo que originalmente apuntaba⁽³⁷⁾. En sus orígenes la investigación era realizada por médicos tratando de encontrar respuestas a necesidades terapéuticas no resueltas, pero actualmente los ensayos clínicos influyentes se realizan en gran medida con otros fines.

A esto se agrega que *la mayoría de la investigación clínica actual no es útil*, pues a pesar de la enorme



La Revista Médica para TODOS los Profesionales de la Salud



- Actualización médica continua
- Todas las especialidades médicas y quirúrgicas
- Escrita por destacados profesionales

Contactenos:
www.farmanuario.com - tendencias@farmanuario.com

cantidad de artículos que se publica (*entre 1996 y 2001 totalizan 25.805.462*), la mayoría no aporta información para aplicar en beneficio de los pacientes⁽³⁸⁾.

Sobrecálculo estadístico de los datos

Reanalizar datos negativos, agregar nuevas capas de análisis o realizar diferente tipo de análisis puede permitir llegar a mostrar lo que se quiere arribando a conclusiones que no son verdaderas.

En los estudios observacionales, un factor de vibración de las asociaciones puede producir el **efecto Jano**: cuando se lo analiza de una forma el resultado es positivo, pero si se lo hace de otra forma da negativo⁽³⁹⁾. Cuando este factor es muy amplio hay que tener cuidado con las asociaciones reportadas. Por ejemplo, diversas investigaciones con pequeño tamaño muestral habían reportado 359 loci que se asociaban al ser fumador, pero cuando se realizó un gran estudio colaborativo y se analizaron los datos con rigor estadístico apropiado, se comprobó que solo cuatro lo estaban, y ninguno de ellos estaba incluido en la lista anterior⁽⁴⁰⁾.

Sesgos de publicación

La autocorrección es una de las características principales de la investigación médica, y se produce a partir de la acumulación de resultados replicados, los que reunidos en un metaanálisis brindan una aproximación mejor a la verdad. Esto resulta especialmente valioso cuando los estudios tienen el número apropiado de casos para evaluar variables de resultado relevantes. Pero este proceso puede ser alterado por destrucción de evidencia, producción de evidencia equivocada y/o por su distorsión⁽⁴¹⁾. Un problema importante al respecto es la publicación sesgada de los resultados, como por ejemplo, se comprobó respecto a los antidepresivos. En esa situación se vio que el 31% de los estudios con resultado negativo registrados por la FDA (Food and Drug Administration) de los EE.UU nunca fueron publicados, mientras que 15 estudios que para la FDA dieron resultado negativo, fueron publicados como positivos⁽⁴²⁾. Asimismo, la mayoría de los estudios clínicos utilizados para justificar la aprobación de la FDA de dispositivos cardiovasculares de alto riesgo no se publican, y cuando se los publica, a menudo existen discrepancias clínicamente relevantes entre los documentos de la FDA y las publicaciones correspondientes⁽⁴³⁾.

Una revisión sistemática mostró que era más probable que los estudios desarrollados por la industria farmacéutica mostrasen resultados que favorecieran al financiador (odds ratio 4,05; IC 95% 2,98 a 5,51)⁽⁴⁴⁾. Por lo tanto, la información que está disponible en la literatura científica para los profesionales de la salud es incompleta y potencialmente sesgada.

Autorización de fármacos o dispositivos en base a evidencia insuficiente

Varios casos de fármacos o dispositivos aprobados por los organismos reguladores, en particular por la FDA,

luego de ser comercializados en gran escala fueron sometidos a amplio cuestionamiento llegando en varios casos a ser retirados del mercado. Esto se debió a que la correspondiente autorización para su comercialización se realizó sin estudios que hubiesen evaluado su impacto sobre la mortalidad ni sobre efectos indeseados severos.

El caso de los stents liberadores de drogas (SLD) es un excelente ejemplo para ilustrar acerca de los procesos de aprobación de productos sobre bases de evidencia inapropiada e insuficiente. Estos dispositivos fueron aprobados por la FDA en base a dos ensayos clínicos que totalizaron algo más de 2.300 pacientes (SIRIUS, $n=1.058$ y TAXUS IV, $n=1.314$), un número insuficiente para evaluar su impacto en la mortalidad o en el IAM^(45,46). La incidencia de muerte o IAM en SIRIUS fue de 1,5%, mientras que en TAXUS-IV fue 4,8%, lo que deja claro lo insuficiente del tamaño de ambas muestras (Ver Tabla 1). Cuando en setiembre de 2006, luego de un par de años de su introducción a la asistencia, un metaanálisis planteó que estos podrían aumentar la muerte y el IAM⁽⁴⁷⁾, había más de 6.000.000 de pacientes de todo el mundo con estos dispositivos implantados, y no existía ningún estudio que permitiera determinar cuál era su impacto en la mortalidad, pues todos los ensayos clínicos que compararon stents metálicos con stents liberadores de fármacos fueron de número insuficiente para ello. Dada la alarma pública que generó esta información, la FDA se vio obligada a justificar su posición al autorizarlos, a partir de lo cual se supo que se había basado en el resultado conseguido respecto a reducción de nueva revascularización⁽⁴⁸⁾. Esto, que a primera vista podría parecer beneficioso, a los nueve meses no mostró impacto respecto a mortalidad ni sobre el IAM, por lo que ese beneficio angiográfico no tuvo traducción clínica. Posteriormente se publicaría un metaanálisis de 28 ensayos clínicos que compararon SLD versus stents metálicos totalizando 10.727 pacientes (promedio 383 por estudio), el que a los 29,6 meses de seguimiento mostró que los nuevos dispositivos no tenían impacto respecto a mortalidad ni IAM en relación a los metálicos. Si el tratamiento de las lesiones reestenósadas fuese clínicamente relevante, ello debería traducirse en menor mortalidad y/o IAM, lo que como se vio no fue comprobado a los 9 meses ni a los dos años y medio⁽⁴⁹⁾.

En definitiva, *el caso de los SLD nos muestra cómo, con la anuencia del organismo regulador de los EE.UU., se difundió extensamente una estrategia terapéutica a partir de datos de poca relevancia clínica y sin que se hubiese realizado una evaluación apropiada de su impacto respecto a variables relevantes, ni de sus riesgos potenciales.*

Previamente habían ocurrido situaciones parecidas referidas a la aprobación de fármacos, tal como sucedió en los casos de la *cerivastatina* y del *mibefradil*. La FDA había autorizado la introducción del primero de ellos en 1999 en base a datos de estudios realizados en algunos centenares de pacientes, los que evaluaban aspectos farmacocinéticos y niveles de lípidos alcanzados. Este fármaco sería retirado de la venta en 2001

por el laboratorio que lo comercializaba cuando se atribuyesen a su empleo 52 muertes por rhabdomiolisis que llevó a falla renal⁽⁵⁰⁾. Su venta había sido aprobada en base a estudios que a nivel de laboratorio mostraba mayor descenso de colesterol que las otras estatinas, sin haberse evaluado su impacto respecto a variables como muerte, IAM ni ACV mediante estudios con poder estadístico adecuado.

En el caso del *mibefradil*, un bloqueante de los canales de calcio aprobado en 1999 por la FDA para su uso en la hipertensión arterial, un año después de ello debió ser retirado debido a las serias interacciones con otras drogas que llevaban a la muerte⁽⁵¹⁾.

Afortunadamente fue diferente lo sucedido en el caso de *torcetrapib*, un fármaco que en estudios previos había demostrado su capacidad para elevar el HDL colesterol, del que cuando se evaluó su impacto en la mortalidad mediante un estudio apropiado (estudio ILLUMINATE, $n=15.067$), se comprobó que la aumentaba, por lo que el fármaco no fue aprobado para su comercialización por la FDA, evitándose así el daño que podría llegar a haber causado⁽⁵²⁾.

La evidencia necesaria

Los desafíos pendientes y futuros requieren la generación de nueva información referida a las áreas preven-

tivas, diagnósticas, terapéutica y de rehabilitación, en la que los *ensayos clínicos controlados* seguirán teniendo un papel principal. Además de estos estudios de tipo explicativo, destinados a evaluar nuevas estrategias en condiciones ideales de investigación, estos deben ser complementados mediante *ensayos clínicos pragmáticos*, en los cuales se evalúe la aplicación práctica de las diferentes estrategias⁽⁵³⁾. Esto permitirá obtener información en la población real de pacientes de la asistencia, porque la evidencia que aportan hoy la mayoría de los ensayos clínicos se centra en pacientes seleccionados, sin comorbilidades y manejados de manera diferente a la habitual, lo que hace que sus resultados no necesariamente sean similares a los observados en la asistencia. Actualmente estudios de este tipo se hallan en curso en diferentes instituciones evaluando por ejemplo el empleo de antihipertensivos nocturnos versus diurnos, las diálisis cortas o prolongadas o el tratamiento con fármacos versus no fármacos en trastornos del comportamiento.

Este tipo de estudios pragmáticos plantea el desafío de su financiación, pues no son de interés de la industria de los medicamentos ni de la de tecnología en la medida que no están destinados a vender ningún producto, sino que están destinados a evaluar la efectividad de las intervenciones en la vida real, en las condiciones habituales de la práctica, lo que no hace fácil su con-

Bibliografía

- De Micheli A, Pastelin G. Breve historia de la digital y los digitales. *Gac Med Mex*. 2015;151:660-5.
- Withering W. An account of the foxglove and some of its medical uses. 1785. Disponible en: <https://archive.org/details/mobot31753000722048>.
- Jacome A. Historia de los medicamentos. 2ª edición, 2008. Disponible en: <http://revistamedicina.net/weboficial/images/documentos/Historia%20de%20los%20Medicamentos.2a%20edicion.pdf>
- Food and Drug Administration, Fases de los ensayos clínicos. Disponible en: <https://www.fda.gov/ForPatients/ClinicalTrials/ClinicalvsMedical/ucm487605.htm>
- Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators. *N Engl J Med* 1989;321:406-12.
- Yusuf S, Wittes J, Bailey K, Furberg C. Digitalis -- a new controversy regarding an old drug: the pitfalls of inappropriate methods. *Circulation* 1986;73:14-18.
- Aronson JK. Clinical pharmacokinetics of digoxin 1980. *Clin Pharmacokinet*. 1980;5:137-49.
- The Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997;336:525-33.
- Sandoya E. Ensayos clínicos que cambiaron la práctica de la cardiología. *Rev Urug Cardiol* 2007;22:54-73.
- Poole-Wilson P. The role of digitalis in the future. *Br J Clin Pharmacol*. 1984;18 Suppl 2:151S-156S.
- Sandoya E. ¿Por qué se necesitan grandes ensayos clínicos randomizados? *Rev Urug Cardiol* 1989;Suppl4:38ª-41A.
- Furberg CD, Psaty BM, Meyer JV. Nifedipine Dose Related Increase in mortality in patients with coronary heart disease. *Circulation* 1995;92:1326-31.
- Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International. *Lancet* 2000;356:366-72.
- Sandoya E. Cuántos pacientes debe tener un ensayo clínico. *Carta Cardiovascular*. 2008;2:35-9.
- The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987;316:1429-35.
- Packer M, Carver JR, Rodeheffer RJ, Ivanhoe RJ, DiBianco R, Zeldis SM, et al. Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure. The PROMISE Study Research Group. *N Engl J Med* 1991;325: 1468-75.
- Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI). Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. *Lancet* 1986; 1(8478):397-402.
- Favaloro RG. Saphenous vein autograft replacement of severe segmental coronary artery occlusion: operative technique. *Ann Thorac Surg* 1968;5:334-9.
- Yusuf S, Zucker D, Peduzzi P, Fisher LD, Takaro T, Kennedy JW, et al. Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: overview of 10-year results from randomised trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration. *Lancet* 1994;344:563-70.
- Miller DW, Hessel EA, Winterscheid LC, Merendino KA, Dillard DH. Current Practice of Coronary Artery Bypass Surgery. Results of a National Survey. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1977;73:75-83.
- Miller DW Jr, Ivey TD, Bailey WW, Johnson DD, Hessel EA. The practice of coronary artery bypass surgery in 1980. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1981;81:423-7.
- Angelini GD, Bryan AJ, West RR, Newby AC, Breckenridge IM. Coronary artery bypass surgery: current practice in the United Kingdom. *Thorax* 1989;44:721.
- Izzat MB, West RR, Bryan AJ, Angelini GD. Coronary artery bypass surgery: current practice in the United Kingdom. *Br Heart J* 1994;71:382-5.
- Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet* 2003;361:13-20.
- Trikalinos TA, Alsheikh-Ali AA, Tatsioni A, Nallamothu BK, Kent DM. Percutaneous coronary interventions for nonacute coronary artery disease: a quantitative 20-year synopsis and a network meta-analysis. *Lancet* 2009;373:911-8.
- Permyer G, Ferriera I. Las variables de resultado combinadas: ¿útiles o engañosas? *Rev Urug Cardiol* 2006;21:133-42.
- Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000;342:145-53.
- Katritsis DG, Ioannidis JP. Percutaneous coronary intervention versus conservative therapy in nonacute coronary artery disease: a meta-analysis. *Circulation* 2005;111: 2906-12.



creción. Parece razonable que los sistemas de salud fuesen los financiadores de este tipo de investigación a escala local, pues mediante la optimización de los procesos de cuidado se conseguirían mejores resultados y seguramente se reducirían los elevados costos de no calidad existentes actualmente.

Asimismo, dado que actualmente la carga global de enfermedad reposa fundamentalmente en las enfermedades no trasmisibles, la mayoría de las cuales tienen como determinantes a la alimentación inapropiada, la exposición al humo de tabaco y la inactividad física, es necesario innovar en estrategias para su manejo. El problema de las *conductas no saludables* es de amplio conocimiento a todo nivel, por lo que se requiere desarrollar estrategias efectivas para conseguir adherencia a un estilo de vida adecuado en las diferentes etapas de la vida, algo en lo que poco se ha avanzado. Por otro lado, el manejo de las afecciones crónicas requiere del empleo de medicación y otras estrategias de manera continua, por lo que la baja adherencia, un problema frecuente de la práctica actual, es otra de las áreas donde es necesario investigar para generar estrategias efectivas que mejoren la actual situación.

Finalmente, la iniciativa de la *medicina de precisión*, actualmente en desarrollo en los EE.UU., ha introducido un nuevo enfoque que contempla las variaciones en genes, medio ambiente y estilo de vida, lo que parece

muy promisorio. Esta iniciativa se propone generar evidencia que permita trasladar este concepto a la práctica clínica, para lo cual se halla abocada a generar una cohorte de más de 1.000.000 de voluntarios de quienes se recolectan datos genéticos, muestras biológicas e información referida a su alimentación y estilo de vida, para luego relacionar todo ello con la historia clínica electrónica.

Conclusiones

La evidencia válida y aplicable juega un papel central en el cuidado de la salud, y la gran cantidad de ella generada en las últimas décadas ha permitido mejorar la prevención y manejo de las diversas enfermedades.

Una dificultad actual al respecto radica en que muchos grandes ensayos controlados, así como metaanálisis y guías de práctica clínica, se han convertido en una herramienta al servicio de intereses diferentes a las necesidades del paciente.

Es necesario reencauzar los esfuerzos hacia una investigación diagnóstica, terapéutica y pronóstica de valor, destinada a cubrir áreas clave del conocimiento, la cual contribuya a mejorar la calidad y expectativa de vida de la población.

Recibido: 04/04/2017
Aprobado: 06/05/2017

Bibliografía

- Al Suwaidi J, Holmes DR Jr, Salam AM, Lennon R, Berger PB. Impact of coronary artery stents on mortality and nonfatal myocardial infarction: meta-analysis of randomized trials comparing a strategy of routine stenting with that of balloon angioplasty. *Am Heart J* 2004;147:815-2
- Morgan SG, Bassett KL, Wright JM, Evans RG, Barer ML, Caetano PA, Black CD. "Breakthrough" drugs and growth in expenditure on prescription drugs in Canada. *BMJ* 2005;331:815-6.
- Ioannidis J. Entrevista a John Ioannidis: cómo protegerse de la mala ciencia. Disponible en: <http://www.nogracias.eu/2015/02/23/5340/>. Accedido el 4/4/2017
- Turner RM, Bird SM, Higgins JP. The Impact of Study Size on Meta-analyses: Examination of Underpowered Studies in Cochrane Reviews. *PLoS One*. 2013;8(3):e59202. doi: 10.1371/journal.pone.0059202.
- Pereira TV, Horwitz RI, Ioannidis JP. Empirical Evaluation of Very Large Treatment Effects of Medical Interventions. *JAMA*. 2012;308:1676-84.
- Young NS, Ioannidis JP, Al-Ubaydli O. Why Current Publication Practices May Distort Science. *PLoS Med* 2008 Oct 7;5(10):e201. doi: 10.1371/journal.pmed.0050201
- Ioannidis
- Patel CJ, Burford B, Ioannidis JP. Assessment of vibration of effects due to model specification can demonstrate the instability of observational associations. *J Clin Epidemiol* 2015;68:1046-58.
- Tobacco and Genetics Consortium. Genome-wide meta-analyses identify multiple loci associated with smoking behavior. *Nat Genet* 2010;42:441-7.
- Ioannidis J. Why Most Published Research Findings Are False. *PLoS Med*. 2005 Aug;2(8):e124.
- Turner EH, Matthews AM, Linardatos E, Tell RA, Rosenthal R. Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy. *N Engl J Med* 2008;358:252-60.
- FDA dispositivos CV 18
- Lexchin J, Bero LA, Djulbegovic B, Clark O. Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: systematic review. *BMJ* 2003;326:1167-70.
- Moses JW, Leon MB, Popma JJ, Fitzgerald PJ, Holmes DR, O'Shaughnessy C, Caputo RP, Kereiakes DJ, Williams DO, Teirstein PS, Jaeger JL, Kuntz RE; SIRIUS Investigators. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med* 2003;349:1315-23.
- Stone GW, Ellis SG, Cox DA, Hermiller J, O'Shaughnessy C, Mann JT, Turco M, Caputo R, Bergin P, Greenberg J, Popma JJ, Russell ME; TAXUS-IV Investigators. A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004;350:221-31.
- Camenzind E, Steg PG, Wijns W. Stent thrombosis late after implantation of first generation drug-eluting stents: a cause for concern. *Circulation* 2007;115:1440-55; discussion 1455.
- FDA Clinical Overview for Panel Packet DES Thrombosis Panel December 7-8, 2006. Disponible en: https://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/briefing/2006-4253-b1_01.pdf.
- Gregg W. Stone, MD; Stephen G. Ellis, MD; David A. Cox, One-Year Clinical Results With the Slow-Release, Polymer-Based, Paclitaxel-Eluting TAXUS Stent The TAXUS-IV Trial. *Circulation*. 2004;109:r85-r90.
- Furberg CD, Pitt B. Withdrawal of cerivastatin from the world market. *Curr Control Trials Cardiovasc Med* 2001;2:205-7.
- SoRelle R. Withdrawal of Posicor from market. *Circulation* 1998;98:831-2.
- Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, Grundy SM, Kastelein JJ, Komajda M, Lopez-Sendon J, Mosca L, Tardif JC, Waters DD, Shear CL, Revkin JH, Buhr KA, Fisher MR, Tall AR, Brewer B; ILLUMINATE Investigators. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med* 2007;357:2109-22.
- Drazen J, Harrington D. Pragmatic Trials. *N Engl J Med* 2016; 375:454-56.
- Califf RM, Woodlief LH. Pragmatic and mechanistic trials. *Eur Heart J* 1997;18:367-70.
- Cabrera M, Lopes L, Nunes R, Torres F, Núñez E, Rivedieu F, Machado F, Sandoya E. Adherencia al tratamiento farmacológico en la hipertensión arterial (Resumen) *Rev Urug Cardiol* 2015;30(51):S64.
- National Institutes of Health. Precision Medicine Initiative. Disponible en: <https://www.nih.gov/researchtraining/all-of-us-research-program>. Accedido el 4/4/2017.