



Toma de decisiones clínicas basadas en evidencias durante la pandemia de COVID-19

Evidence-based clinical decision making during the COVID-19 pandemic

Álvaro Taype-Rondan^{1,a,b}, Sergio Goicochea-Lugo^{2,a}

¹ Unidad de Investigación para la Generación y Síntesis de Evidencias en Salud, Universidad San Ignacio de Loyola, Lima, Perú.

² Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI, EsSalud, Lima, Perú.

^a Médico cirujano, ^b magíster en Ciencias Epidemiológicas.

Correspondencia

Álvaro Taype-Rondan

E-mail: alvaro.taype.r@gmail.com

Recibido: 10/07/2020

Arbitrado por pares

Aprobado: 10/09/2020

Citar como: Taype-Rondan Á, Goicochea-Lugo S. Toma de decisiones clínicas basadas en evidencias durante la pandemia de COVID-19. *Acta Med Peru.* 2020;37(3):357-65. doi: <https://doi.org/10.35663/amp.2020.372.1043>

RESUMEN

La pandemia por COVID-19 nos presenta un contexto difícil para la toma de decisiones clínicas. En este escenario, el presente artículo tiene por objetivo explicar al personal de salud asistencial algunos conceptos fundamentales sobre la toma de decisiones basadas en evidencias con respecto a brindar o no cierta intervención. Para ello, primero se discutirá en qué casos realizar un proceso de toma de decisiones basadas en evidencias. Luego se aclararán ciertos conceptos previos (toma de decisiones en base a la plausibilidad fisiopatológica, las observaciones realizadas durante la práctica clínica, la evidencia de estudios clínicos; así como la influencia de la industria farmacéutica). Seguidamente, se presentan los pasos para tomar decisiones basadas en evidencias: Formular una pregunta, buscar los estudios que respondan a dicha pregunta, leer críticamente dichos estudios, entender la lógica de la toma de decisiones, prepararse para tomar la decisión, realizar el balance (entre los beneficios, daños y costos), realizar un proceso de toma de decisiones compartidas y reevaluar la evidencia.

Palabras clave: Medicina basada en la evidencia; Toma de decisiones clínicas; COVID-19 (fuente: DeCS BIREME).

ABSTRACT

The COVID-19 pandemic is a difficult scenario for clinical decision making. Therefore, this paper aims to explain healthcare practitioners some basic concepts about evidence-based decision making with respect on doing or not doing a given intervention. For this, firstly we will discuss in which cases an evidence-based decision making process is necessary. Then, some previous concepts will be clarified (decision making based on pathophysiological plausibility, observations made during clinical practice, clinical evidence, as well as the influence from the pharmaceutical industry). Afterwards steps for evidence-based decision making will be described: Asking a question, looking for references answering this question, critically assess such references, understand the underlying logic for decision making, prepare for decision-making, make a balance (benefit, harm, and cost), perform a shared decision making process and reassess the evidence.

Keywords: Evidence-based medicine; Clinical decision-making; COVID-19 (source: MeSH NLM).

INTRODUCCIÓN

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

En este artículo se consideró el esquema actual de medicina basada en evidencias, que requiere la integración de la mejor evidencia científica disponible al momento, la experiencia clínica, y los valores y preferencias de los pacientes ^[1]. Para su elaboración hemos recogido y sintetizado conceptos de diversas metodologías para la toma de decisiones ^[2-5] y otras fuentes relacionadas al tema ^[6,7], adaptándolos al contexto de la pandemia por la COVID-19 ^[8,9].

Este artículo se enfocará en la toma de decisiones referentes a brindar o no brindar cierta intervención. Para ello, primero discutimos en qué escenarios se puede realizar un proceso de toma de decisiones basadas en evidencias, luego abordamos algunas consideraciones previas a la toma de decisiones, y finalmente exploramos los pasos para tomar una decisión basada en evidencias. Para ejemplificar algunos conceptos se mencionará un fármaco ficticio llamado «covidina».

EN QUÉ CASOS REALIZAR UN PROCESO DE TOMA DE DECISIONES BASADAS EN EVIDENCIAS

Ante un paciente con COVID-19, podemos tener varias preguntas sobre intervenciones útiles para su manejo, como: ¿le administro oxígeno?, ¿le brindo este fármaco?, ¿lo pongo en decúbito prono?, entre otras. Cuando sea muy obvio que cierta intervención cause más beneficios que daños (por ejemplo, realizar control de funciones vitales) o cuando sea parte del manejo basado en evidencias de síndromes, complicaciones o comorbilidades que se presenten en el paciente (por ejemplo, usar antibióticos si el paciente presenta clínica sugerente de infección bacteriana sobreagregada), resulta coherente brindar dicha intervención; a menos que exista una duda razonable de sí en nuestros pacientes, por algún motivo, dicha intervención causaría menos beneficios o más daños.

Por otro lado, cuando se pretendan brindar intervenciones cuyo balance de beneficios/daños no sea muy obvio, y que no son parte de un manejo de síndromes, complicaciones o comorbilidades (por ejemplo, manejo etiológico con antivirales); es recomendable realizar un proceso de toma de decisiones basadas en evidencias. En términos prácticos, cuando vemos que se está investigando en un tema, es porque su balance no

es muy obvio, y por tanto se debe realizar este proceso de toma de decisiones basadas en evidencias.

CONSIDERACIONES PREVIAS

Plausibilidad fisiopatológica y estudios preclínicos, para la toma de decisiones

Podemos definir plausibilidad fisiopatológica (también conocida como plausibilidad fisiológica o biológica) como la sospecha de que una intervención sea eficaz, en base a un razonamiento de su posible acción en la fisiopatología de una enfermedad ^[10]. Cuando por plausibilidad fisiopatológica se sospeche que cierta intervención farmacológica puede ser útil, ésta usualmente es evaluada en estudios preclínicos (*in vitro* y en modelos animales), y de demostrar beneficio y seguridad, pasa a ser evaluada en estudios clínicos (en seres humanos) ^[11].

La mayoría de los fármacos prometedores (por plausibilidad fisiopatológica y por estudios preclínicos) finalmente no causan beneficios en los pacientes, ya que en el cuerpo humano suceden procesos más complejos que los evaluados en estudios preclínicos ^[12]. Sin embargo, todos estos fármacos van a tener efectos adversos, algunos más comunes y graves que otros ^[13].

Por ejemplo, sabemos que de cada 100 fármacos con plausibilidad fisiopatológica y estudios preclínicos favorables que se comienzan a estudiar en ensayos clínicos de fase 1, solo 70 pasan a fase 2, 23 a fase 3, y finalmente solo siete superan la fase 3, sugiriendo que tienen más beneficios que daños, y pueden ser comercializados ^[12]. Asimismo, un estudio que evaluó las publicaciones de las revistas más respetadas de ciencias básicas entre 1979 y 1983, identificó 101 terapias muy prometedoras, de las cuales solo 27 tuvieron algún ensayo clínico aleatorizado (ECA), y hasta el 2002 sólo cinco fueron aprobadas para su uso, de los cuales solo uno tuvo efectos beneficiosos claros ^[14]. A esto hay que agregar que, aun después de que los fármacos son aprobados y comercializados, varios de estos terminan siendo retirados debido a que en estudios posteriores se evidencian más daños que beneficios ^[13].

A pesar de los antecedentes mencionados, el personal de salud suele sobreestimar el alcance de la plausibilidad fisiopatológica y los estudios preclínicos ^[15], lo cual contribuye a que se sigan ofreciendo un sinnúmero de terapias sin mayor justificación que la plausibilidad fisiopatológica, causando así daños importantes a los pacientes ^[16].

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

Las observaciones realizadas durante la práctica clínica son muy importantes para tomar decisiones individualizadas y sugerir hipótesis sobre potenciales efectos beneficiosos o dañinos de cierta intervención ^[1,17]. Sin embargo, no debe ser la única fuente para tomar decisiones pues presentan limitaciones importantes

Tabla 1. Sesgos de las observaciones realizadas durante la práctica clínica, para evaluar beneficios y daños de una intervención

Sesgos	Explicación y ejemplos
Sesgo de memoria	Si el médico no está recolectando los datos sistemáticamente, sino solo recordando los pacientes que atendió, puede presentarse sesgo de memoria. En consecuencia, podría recordar mejor a los pacientes que más le impresionaron (posiblemente los que evolucionaron favorablemente luego de recibir la «covidina»), y olvidar más fácilmente a los demás.
Ideas preconcebidas	Puede que el médico esté reforzando inconscientemente la idea preconcebida de que la «covidina» es eficaz. De manera que siempre le atribuya al fármaco los casos que mejoraron, y justifique los casos que empeoraron. Por ejemplo, puede razonar así: «a pesar de darle «covidina», el paciente falleció, pero seguramente fue debido a sus comorbilidades».
Sesgos relacionados al grupo no expuesto	<i>Falta de grupo no expuesto:</i> Puede que todos los pacientes que ve el médico estén recibiendo «covidina», y por tanto no pueda compararlos con pacientes que no reciban «covidina» (grupo no expuesto). En este caso, la observación del médico en el mejor de los casos se asemejaría a un «estudio clínico sin grupo no expuesto», que presenta importantes limitaciones descritas en la Tabla 2. <i>Si tiene grupo no expuesto:</i> Puede que el médico esté brindando «covidina» (grupo expuesto), y lo compare con un grupo que no reciba «covidina» (grupo no expuesto). Este grupo no expuesto puede estar conformado por los pacientes que el médico vio semanas antes (cuando aún no brindaba la «covidina»), por pacientes actuales que por algún motivo no reciban el tratamiento, o por pacientes en otros hospitales donde no se brinde «covidina». En cualquier caso, la observación del médico en el mejor de los casos se asemejaría a un estudio clínico que compara pacientes que reciben y no reciben «covidina» pero que no controla por potenciales confusores. Este tipo de estudio presenta importantes limitaciones descritas en la Tabla 2.

que la hacen poco fiable a la hora de evaluar los beneficios y daños de las intervenciones^[18], como las que se muestran en la Tabla 1.

Debido a estas limitaciones, las hipótesis surgidas de la práctica clínica deberán ser evaluadas en estudios realizados en humanos (estudios clínicos). De lo contrario, podemos caer en conclusiones erróneas que nos lleven a indicar tratamientos que causen más daños que beneficios.

Evidencia de estudios clínicos, para la toma de decisiones

Los estudios clínicos directos son aquellos que evalúan la población e intervención de interés^[18]. Dichos estudios se pueden dividir según su diseño en cuatro tipos, que ordenados de menor a mayor calidad de la evidencia, son: estudios de un brazo, estudios comparativos que no controlan por confusores (definiendo confusores como variables que pueden afectar el efecto real de la intervención), estudios que controlan por confusores y ECA.

En la Tabla 2, presentamos a grandes rasgos la definición y ejemplos de estos diseños, así como sus limitaciones en comparación con un ECA^[17-20]. Cabe mencionar que el ECA, si bien es el diseño con mayor control de confusores, puede tener otras falencias, que exploraremos más adelante bajo el subtítulo de «leer críticamente los estudios seleccionados».

Considerar la influencia de la industria farmacéutica

Los ingresos económicos de las compañías farmacéuticas están supeditados a que los países, el personal de salud y la población usen sus fármacos. En consecuencia, no son pocas las veces que

alguna compañía farmacéutica ha usado prácticas engañosas para hacer creer falsamente que su fármaco presenta más beneficios que daños^[21].

Peter Gotzsche, cofundador del Centro Nórdico de Cochrane, en su libro *Deadly Medicines and Organised Crime*, resalta varios ejemplos en los que compañías farmacéuticas han promocionado engañosamente sus medicamentos, llegando a tildar su modelo de negocios como crimen organizado^[21]. Un caso que debemos recordar es el del fármaco Tamiflu (oseltamivir) durante la pandemia H1N1 de 2009. Este fármaco del laboratorio Roche se promocionó como eficaz para tratar la influenza por H1N1 (por estudios financiados por Roche y sesgadamente reportados) y fue incluido en la guía de la Organización Mundial de la Salud para dicha enfermedad^[22]. Sin embargo, luego se encontró que este fármaco no tenía mayor efecto en la enfermedad^[23] y fue retirado de las guías^[24]. Pero para entonces, ya varios países habían realizado compras millonarias, y muchos médicos siguieron usándolo para influenza por H1N1 a pesar de que los estudios no encontraron beneficios^[25].

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

Tabla 2. Estudios clínicos para la toma de decisiones (del menos confiable al más confiable, según diseño)

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

CÓMO TOMAR DECISIONES BASADAS EN EVIDENCIAS

Luego de haber repasado algunos conceptos previos, explicaremos la metodología de toma de decisiones basadas en evidencias, para lo cual exploraremos ocho pasos propuestos por nosotros en base a literatura previa ^[2-8]:

1) Formular una pregunta

El primer paso consiste en formular la pregunta que queremos responder. Las preguntas de intervención pueden resumirse en un formato PICO: población, intervención, comparador y *outcome* (conocido en español como «desenlace»).

Tabla 3. Factores a tener en cuenta para realizar la lectura crítica de un estudio clínico

Consideración	Explicación
¿Se trata de un estudio publicado en una revista científica o de un pre-print sin revisión por pares?	Actualmente muchos estudios sobre COVID-19 se están poniendo a disposición en repositorios de documentos pre-print (como <i>bioRxiv</i> , <i>medRxiv</i> , <i>arXiv</i> , o <i>SSRN</i>), aun sin que hayan pasado por las revisiones necesarias para ser publicados en una revista científica. Por ello, estos artículos pueden tener errores importantes, de manera que luego de ser adecuadamente revisados algunos podrían no ser publicables en revistas científicas, o terminar siendo publicados con una conclusión muy diferente a la inicial ^[29] .
¿Los autores del estudio tienen conflictos de interés?	Los autores pueden tener conflictos de interés monetarios (por ejemplo, puede que estén siendo financiados por una compañía farmacéutica con intereses financieros en la intervención evaluada) o no monetarios (por ejemplo, puede que en el pasado hayan defendido la utilidad de un fármaco de manera vehemente y no quieran retractarse).
¿Qué tipo de desenlaces evaluó el estudio?	Podemos categorizar a los desenlaces de acuerdo a qué tan útiles nos resultan para tomar decisiones, en: <ul style="list-style-type: none"> - Desenlaces clínicos críticos: usualmente desenlaces clínicos importantes para el paciente que se evalúan objetivamente (como mortalidad global, traslado a UCI, o haber recibido ventilación mecánica). - Desenlaces clínicos no críticos: desenlaces clínicos que no necesariamente reflejan un cambio importante para el paciente. Por ejemplo, el tiempo hasta mejoría clínica, que se mide usando diversos instrumentos, algunos de los cuales van a identificar cambios mínimos que pueden no reflejar un impacto real en el bienestar del paciente. Además, este es un desenlace subjetivo, por lo cual se puede ver muy afectado cuando no existe cegamiento. - Desenlaces subrogados: se trata usualmente de resultados de pruebas de laboratorio (como negativización del virus, dosaje de IL-6) y evaluaciones imagenológicas, que deberían estar asociadas a desenlaces clínicos. Sin embargo, una aparente mejora en estos desenlaces subrogados no asegura que exista una mejoría clínica. Por ello, los desenlaces subrogados no suelen ser usados para la toma de decisiones cuando se cuenta con información de desenlaces clínicos.
¿El resultado encontrado fue clínicamente relevante?	A pesar de que un estudio encuentre un resultado «estadísticamente significativo», es necesario preguntarnos si este es clínicamente relevante. Por ejemplo, si un ECA encontró que el grupo que recibió «covidina» tuvo en promedio cuatro horas menos de hospitalización que el grupo que no recibió «covidina», siendo esto estadísticamente significativo. Sin embargo, posiblemente este hallazgo no sea clínicamente relevante, pues no va a afectar de manera importante el pronóstico del paciente ni la disponibilidad de camas.
¿El tamaño de muestra es adecuado?	Si bien es un tema algo más profundo, podemos decir que, mientras más pacientes estén incluidos en el estudio, se espera que sus resultados sean más certeros.
¿El estudio tiene adecuada calidad metodológica?	Las falencias metodológicas pueden llevar a resultados y conclusiones erróneas. Para evaluar estas falencias se pueden usar herramientas de acuerdo con el diseño de los estudios, como la herramienta para evaluación de riesgo de sesgo de Cochrane para ECA ^[30] , o Newcastle-Ottawa para estudios observacionales ^[29] .
¿Se pueden extrapolar los resultados de este estudio a mi población?	Para evaluar la posible extrapolación, debemos comparar las características de los pacientes del estudio, con las de nuestros pacientes. Si existen grandes diferencias que pueden afectar la eficacia de la intervención, la extrapolación de los resultados del estudio puede verse limitada.

ECA: ensayos clínicos aleatorizados.

Por ejemplo, si queremos decidir si usar o no la «covidina» en pacientes adultos con un cuadro de COVID-19 severo, nuestra pregunta en formato PICO será: pacientes adultos con cuadro severo de COVID-19 (población), «covidina» (intervención), no «covidina» (comparador), beneficios y daños (*outcomes*).

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

2) Buscar los estudios que respondan a la pregunta formulada

Ahora es necesario encontrar los estudios relevantes para tomar una decisión. No podemos quedarnos con el primer estudio que encontremos, ni con el que apoye nuestras ideas preconcebidas. Sino que idealmente deberemos revisar todos los estudios relevantes para tomar la decisión más acertada.

La búsqueda de estudios es un desafío ya que la cantidad de estudios sobre COVID-19 viene creciendo rápidamente. Se puede utilizar buscadores que incluyen miles de revistas científicas (como PubMed u otros) o repositorios de estudios sobre COVID-19 que se actualizan regularmente (como *Living Overview*

Tabla 4. Propuesta de balance entre beneficios, daños, y costos; para ayudar a la decisión de usar o no una intervención

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

ECA: ensayo clínico aleatorizado.

* ECA o estudios que controlen por variables confusoras, que hayan sido adecuadamente realizados.

of the Evidence [L-OVE]^[26] y *Living mapping and living systematic review of Covid-19 studies* [Covid-NMA]^[27].

Para responder preguntas sobre intervenciones, buscaremos estudios en el siguiente orden, bajando de tipo de estudio cuando no se encuentre estudios en el tipo previo: 1) ECA; 2) Estudios (experimentales u observacionales) no aleatorizados que comparan pacientes expuestos con pacientes no expuestos, y controlan por confusores; 3) Estudios (experimentales u observacionales) que no controlan por confusores, estudios de un brazo, o estudios de evidencia indirecta; 4) Estudios preclínicos (*in vitro* o en modelos animales).

De esta manera, si ya se cuenta con algunos ECA que respondan a la pregunta PICO planteada, será poco productivo evaluar otros tipos de estudios que al no ser aleatorizados, presentarán resultados menos confiables^[26]. Sin embargo, si no se cuenta con ningún ECA (o solo hay uno, pero con pocos participantes) podemos decidir buscar también estudios no aleatorizados que controlan por confusores. Bajo la misma lógica, si no se cuenta con estudios que controlan por confusores o los que existen son pequeños, se puede decidir buscar estudios que no controlan por confusores, estudios de un brazo o estudios de evidencia indirecta.

A medida que pase el tiempo, tendremos muchos más estudios publicados, y comenzará a ser cada vez menos factible leerlos todos. En este caso, podemos buscar en primera instancia revisiones sistemáticas actualizadas, que son estudios que resumen toda la evidencia que existe sobre cierta intervención^[27].

Cuando queremos evaluar los efectos adversos poco frecuentes de cierta intervención, puede ser útil buscar un estudio observacional grande, incluso realizado en otras poblaciones^[6,28]. Por ejemplo, si creemos que la «covidina» tiene como efecto adverso un brote psicótico, podemos usar un estudio observacional que evaluó 10 000 pacientes que usaron «covidina» para diferentes enfermedades en las que no era esperable que presenten un brote psicótico. Sin embargo, esto puede resultar sesgado si los efectos adversos evaluados también podrían ser atribuidos a la enfermedad o a otros tratamientos concomitantes^[22].

3) Leer críticamente los estudios seleccionados

A continuación, realizaremos una lectura crítica de los estudios seleccionados, con la finalidad de determinar qué tanto podemos confiar en sus resultados. Para ello, es importante tener en cuenta las consideraciones mencionadas en la Tabla 3^[29,30].

4) Entender la lógica de la toma de decisiones

Como hemos revisado en los conceptos previos, pocas intervenciones resultan ser beneficiosas, aun a pesar de tener plausibilidad fisiopatológica o estudios preclínicos favorables. Esta noción da lugar al concepto de «menos es más» en medicina, que ha llevado a la creación de iniciativas que buscan alertar sobre los peligros del sobreuso de las intervenciones médicas (*Choosing Wisely, Slow Medicine, SMART Medicine*, entre otros)^[31].

De los fármacos que, según estudios preclínicos, cuentan con potenciales beneficios para el manejo de una enfermedad, aproximadamente el 7% tendrá un beneficio relevante en humanos^[13]. Es decir, si brindáramos 15 fármacos potencialmente útiles a un paciente, alguno de los fármacos podría tener un efecto beneficioso, pero los 15 fármacos causarían daños pues todos ellos tienen efectos adversos. En este escenario, a pesar de que un fármaco pueda haber sido beneficioso, los efectos adversos de los 15 fármacos probablemente superarían dicho beneficio.

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

5) Prepararse para tomar una decisión razonable y objetiva

Antes de tomar una decisión, resulta útil recordar lo revisado en las consideraciones previas, y en especial que la mayoría de las intervenciones con plausibilidad fisiopatológica no son eficaces, pero sí causan daños^[13,14]. Por ello, el estándar es no brindar intervenciones sin un razonamiento objetivo.

Asimismo, debemos tener en cuenta que los profesionales de la salud tienden a usar más intervenciones de las necesarias, debido a diversos factores que debemos identificar y combatir para poder tomar una decisión objetiva orientada al bienestar de los pacientes; como son^[31,32]:

- Sesgo de acción: ante una situación peligrosa, tendemos a creer irracionalmente que es mejor hacer algo (brindar alguna intervención) a no hacer nada, y actuamos para satisfacer ese impulso, el cual puede ser fomentado por miedo a que el paciente fallezca, por presión de los colegas o familiares, o ideas preconcebidas.
- Falacia *ad verecundiam*: se refiere a obedecer a personas o instituciones con supuesta autoridad, por ejemplo, tener miedo de contradecir alguna indicación promocionada por algún médico referente nacional o mundial, o por los lineamientos de alguna institución reconocida.
- Justificación del esfuerzo: cuando un médico justifica un tratamiento debido a que ya lo ha estado usando antes, y le cuesta aceptar que, a pesar de sus buenas intenciones, pudo haber estado haciendo más daño que beneficios a sus pacientes, por lo cual prefiere creer que el tratamiento es efectivo.

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

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

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

- Considerar lo reportado por todos los estudios relevantes seleccionados. Cuando se tenga estudios con resultados contradictorios, podemos tomar la decisión en base a los estudios de mayor calidad y tamaño de muestra. Sin embargo, cuando los estudios de adecuada calidad y adecuado tamaño de muestra presenten resultados contradictorios, se debería considerar la posibilidad de que la intervención tenga diferentes efectos en distintas poblaciones, y se podría considerar solo los estudios realizados en la población más parecida a la nuestra para tomar decisiones^[33].
- Usar desenlaces clínicos (por ejemplo, mortalidad hospitalaria), y de no tenerlos se podría usar desenlaces subrogados (por ejemplo, aclaramiento viral), teniendo en cuenta que un impacto en un desenlace subrogado probablemente no implique beneficios clínicos^[33].
- Se suelen tomar en cuenta sólo los efectos que han sido estadísticamente significativos, aunque la significancia estadística no siempre va a implicar un efecto clínicamente relevante (es decir, podemos estar ante un efecto «estadísticamente significativo pero clínicamente irrelevante»)^[34].
- Tener en cuenta que los daños incluyen eventos adversos e interacciones con otros medicamentos, pero también daños indirectos como el desabastecimiento de cierto fármaco que es requerido por otro grupo de pacientes (por ejemplo, si se promueve un uso extensivo de la hidroxiquina, podemos dejar sin este medicamento a pacientes con lupus o artritis reumatoide).
- Si los estudios que evalúan los daños de cierta intervención han sido realizados en pacientes con otras condiciones, debemos preguntarnos si es posible que dicha intervención puede causar más daños en pacientes con COVID-19.

Además, evaluaremos los costos de la intervención en nuestro contexto. Esto es importante pues si un costo alto es asumido por el paciente, puede desestabilizar económicamente al paciente y a su familia, afectando diferentes esferas (como vivienda, alimentación, aseo, manejo de otras enfermedades, etc.). Por otro lado, si un costo alto es asumido por el estado, esto puede disminuir los recursos que se destinarían a otras intervenciones.

Para considerar una intervención, en base a sus beneficios, daños y costos; proponemos un esquema simplificado de toma de decisiones, presentado en la Tabla 4. En este esquema, las filas resumen la evidencia sobre el beneficio de la intervención, y las columnas resumen lo que se sabe sobre sus daños y costos. De manera que, si la intervención cuenta con uno o más ECA adecuadamente diseñados que encuentran beneficios en desenlaces importantes, y además presenta daños mínimos y tiene un precio accesible; será lógico usarla. En tanto que si la intervención no cuenta con estudios confiables y presenta daños peligrosos o tiene precio alto, generalmente decidiremos no usarla.

7) Realizar un proceso de toma de decisiones compartidas

El proceso de toma de decisiones compartidas sucede cuando el personal de salud trabaja junto con los pacientes y/o familiares para tomar la mejor decisión. Esto es importante debido a que los beneficios, daños y costos de una intervención pueden tener un significado diferente para cada paciente. Este proceso es especialmente necesario cuando la intervención no tiene un balance claro o cuando la situación del paciente sea extraordinaria.

Este proceso es complejo y tiene sus propias metodologías [6,35,36], que no profundizaremos en el presente artículo. Solo aventuraremos como ejemplo a un paciente en cuidados paliativos con una esperanza de vida reducida a corto plazo por las enfermedades de fondo, que padece un cuadro de COVID-19 severo con requerimiento de ventilación mecánica y otras medidas invasivas. En este caso, a pesar de saber que una intervención es efectiva, barata y no presenta daños, es razonable discutir con la familia la posibilidad de no brindarla [6].

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

Finalmente, debemos reconocer que debido a que la COVID-19 es una enfermedad relativamente nueva, aún no contamos con evidencia para la gran mayoría de intervenciones prometedoras, por lo cual no podemos realizar afirmaciones contundentes [37]. De hecho, es común que los primeros estudios en los que nos basamos para tomar una primera decisión (con pocos participantes o con falencias metodológicas) describan que la intervención tiene cierto beneficio, pero esto solo se deba a casualidad o a las limitaciones metodológicas; y a medida que se realizan más estudios de mejor calidad, se va dilucidando que estos aparentes beneficios eran realmente menores o que incluso no existían [26,38].

Por ello, las decisiones que tomemos serán temporales, y resulta necesario vigilar activamente la publicación de nuevos estudios. Si encontramos evidencia que contradice la que habíamos tomado como referencia, debemos reevaluar nuestra decisión. En caso de que el nuevo balance (de beneficios, daños y costos) se incline por otra decisión, debemos estar dispuestos a cambiar nuestra práctica clínica. Es por ello que la medicina basada en evidencias trata de tomar la mejor decisión con la evidencia disponible hasta el momento.

CONCLUSIONES

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

los estudios relevantes que respondan nuestra pregunta de interés, así como un esquema lógico para tomar las decisiones en base a diversos criterios (como los beneficios, daños y costos) y considerar una toma de decisiones compartida.

Contribuciones de autoría: ambos autores han participado en el diseño y redacción del artículo

Potenciales conflictos de intereses: los autores declaran no tener ningún tipo de conflicto de interés.

Fuentes de financiamiento: autofinanciado.

ORCID:

Álvaro Taype-Rondan: <https://orcid.org/0000-0001-8758-0463>
Sergio Goicochea-Lugo: <https://orcid.org/0000-0002-0487-5547>

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JM, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ*. 1996;312(7023):71-2. doi: 10.1136/bmj.312.7023.71.
- Ciliska D, Thomas H, Buffett C. A compendium of critical appraisal tools for public health practice. Canada: National Collaborating Centre for Methods and Tools; 2008.
- Goldet G, Howick J. Understanding GRADE: an introduction. *J Evid Based Med*. 2013;6(1):50-4. doi: 10.1111/jebm.12018.
- Pan American Health Organization [Internet]. Health Impact Assessment: Concepts and Guidelines for the Americas. Washington, DC: PAHO, 2013 [citado el 06 de setiembre de 2020]. Disponible en: <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2014/health-impact-assessment-concepts-and-guidelines-2013.pdf>.
- Slutsky J, Atkins D, Chang S, Sharp BA. AHRQ series paper 1: comparing medical interventions: AHRQ and the effective health-care program. *J Clin Epidemiol*. 2010;63(5):481-3. doi: 10.1016/j.jclinepi.2008.06.009.
- Guyatt G, Rennie D, Meade M, Cook D. Users' guides to the medical literature: a manual for evidence-based clinical practice. Chicago, IL: American Medical Association; 2002.
- Greenhalgh T. How to read a paper: the basics of evidence-based medicine. Reino Unido: John Wiley & Sons; 2014.
- Ruano J, Gómez-García F, Pieper D, Puljak L. What evidence-based medicine researchers can do to help clinicians fighting COVID-2019? *J Clin Epidemiol*. 2020. doi: 10.1016/j.jclinepi.2020.04.015.
- Wolkewitz M, Puljak L. Methodological challenges of analysing COVID-19 data during the pandemic. *BMC Med Res Methodol*. 2020;20(1):81. doi: 10.1186/s12874-020-00972-6.
- Fedak KM, Bernal A, Capshaw ZA, Gross S. Applying the Bradford Hill criteria in the 21st century: how data integration has changed causal inference in molecular epidemiology. *Emerg Themes Epidemiol*. 2015;12:14. doi: 10.1186/s12982-015-0037-4.
- U.S. Food & Drug Administration. The Drug Development Process [Internet]. Silver Spring, MD: FDA; 2018 [citado el 06 de setiembre de 2020]. Disponible en: <https://www.fda.gov/patients/learn-about-drug-and-device-approvals/drug-development-process>.

12. U.S. Food & Drug Administration. The Drug Development Process, Step 3: Clinical Research 2018 [Internet]. Silver Spring, MD: FDA; 2018 [citado el 06 de setiembre de 2020]. Disponible en: <https://www.fda.gov/patients/drug-development-process/step-3-clinical-research>.
13. Onakpoya IJ, Heneghan CJ, Aronson JK. Post-marketing withdrawal of 462 medicinal products because of adverse drug reactions: a systematic review of the world literature. *BMC Med*. 2016;14:10. doi: 10.1186/s12916-016-0553-2.
14. Contopoulos-Ioannidis DG, Ntzani E, Ioannidis JP. Translation of highly promising basic science research into clinical applications. *Am J Med*. 2003;114(6):477-84. doi: 10.1016/s0002-9343(03)00013-5.
15. Joffe AR, Bara M, Anton N, Nobis N. Expectations for methodology and translation of animal research: a survey of health care workers. *BMC Med Ethics*. 2015;16:29. doi: 10.1186/s12910-015-0024-x.
16. Morgan DJ, Dhruva SS, Coon ER, Wright SM, Korenstein D. 2019 Update on Medical Overuse: A Review. *JAMA Intern Med*. 2019;179(11):1568-74. doi: 10.1001/jamainternmed.2019.3842.
17. Haynes RB, Devereaux PJ, Guyatt GH. Clinical expertise in the era of evidence-based medicine and patient choice. *BMJ Evid Based Med*. 2002;7(2):36-8. doi: 10.1136/ebm.7.2.36.
18. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(4):401-6. doi: 10.1016/j.jclinepi.2010.07.015.
19. Jager KJ, Zoccali C, Macleod A, Dekker FW. Confounding: what it is and how to deal with it. *Kidney Int*. 2008;73(3):256-60. doi: 10.1038/sj.ki.5002650.
20. Kahlert J, Gribsholt SB, Gammelager H, Dekkers OM, Luta G. Control of confounding in the analysis phase - an overview for clinicians. *Clin Epidemiol*. 2017;9:195-204. doi: 10.2147/clep.S129886.
21. Gordis L. *Epidemiology*. 5th ed. Philadelphia, PA: W.B. Saunders, Elsevier; 2014.
22. Farcas A, Bojita M. Adverse drug reactions in clinical practice: a causality assessment of a case of drug-induced pancreatitis. *J Gastrointest Liver Dis*. 2009;18(3):353-358.
23. Jefferson T, Jones M, Doshi P, Spencer EA, Onakpoya I, Heneghan CJ. Oseltamivir for influenza in adults and children: systematic review of clinical study reports and summary of regulatory comments. *BMJ*. 2014;348:g2545. doi: 10.1136/bmj.g2545.
24. Kmietowicz Z. WHO downgrades oseltamivir on drugs list after reviewing evidence. *BMJ*. 2017;357:j2841. doi: 10.1136/bmj.j2841.
25. Gupta YK, Meenu M, Mohan P. The Tamiflu fiasco and lessons learnt. *Indian J Pharmacol*. 2015;47(1):11-6. doi: 10.4103/0253-7613.150308.
26. Ioannidis JP, Haidich AB, Pappa M, Pantazis N, Kokori SI, Tektonidou MG, et al. Comparison of evidence of treatment effects in randomized and nonrandomized studies. *JAMA*. 2001;286(7):821-30. doi: 10.1001/jama.286.7.821.
27. Wormald R, Evans J. What Makes Systematic Reviews Systematic and Why are They the Highest Level of Evidence? *Ophthalmic Epidemiol*. 2018;25(1):27-30. doi: 10.1080/09286586.2017.1337913.
28. Golder S, Loke YK, Bland M. Meta-analyses of adverse effects data derived from randomised controlled trials as compared to observational studies: methodological overview. *PLoS Med*. 2011;8(5). doi: 10.1371/journal.pmed.1001026.
29. Sheldon T. Preprints could promote confusion and distortion. *Nature*. 2018;559(7715):445. doi: 10.1038/d41586-018-05789-4.
30. Higgins JP, Altman DG, Gotzsche PC, Juni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2011;343:d5928. doi: 10.1136/bmj.d5928.
31. Kherad O, Peiffer-Smadja N, Karlafti L, Lember M, Van Aerde N, Gunnarsson O, et al. The challenge of implementing Less is More medicine: A European perspective. *Eur J Intern Med*. 2020;76:1-7. doi: 10.1016/j.ejim.2020.04.014.
32. Ortashi O, Virdee J, Hassan R, Mutrynowski T, Abu-Zidan F. The practice of defensive medicine among hospital doctors in the United Kingdom. *BMC Med Ethics*. 2013;14(1):42. doi: 10.1186/1472-6939-14-42.
33. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Woodcock J, Brozek J, Helfand M, et al. GRADE guidelines: 8. Rating the quality of evidence—indirectness. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(12):1303-10. doi: 10.1016/j.jclinepi.2011.04.014.
34. Amrhein V, Greenland S, McShane B. Scientists rise up against statistical significance. *Nature*. 2019;567(7748):305-7. doi: 10.1038/d41586-019-00857-9.
35. Elwyn G, Frosch D, Thomson R, Joseph-Williams N, Lloyd A, Kinnersley P, et al. Shared decision making: a model for clinical practice. *J Gen Intern Med*. 2012;27(10):1361-7. doi: 10.1007/s11606-012-2077-6.
36. Bae JM. Shared decision making: relevant concepts and facilitating strategies. *Epidemiol Health*. 2017;39:e2017048. doi: 10.4178/epih.e2017048.
37. Cochrane. Living mapping and living systematic review of Covid-19 studies [Internet]. Paris: Hôtel-Dieu Hospital; 2020 [citado el 06 de setiembre de 2020]. Disponible en: <https://covid-nma.com/>.
38. Ioannidis JP. Contradicted and initially stronger effects in highly cited clinical research. *JAMA*. 2005;294(2):218-28. doi: 10.1001/jama.294.2.218.