

[3]

Investigación y evaluación de resultados en salud (datos de vida real)

**María Jesús Lamas Díaz
Irene Zarra Ferro**

La incorporación a las guías de práctica clínica de los resultados en salud obtenidos en la vida real (fruto de la evaluación farmacoeconómica dinámica tras la incorporación de los medicamentos a la práctica asistencial), apoyada por un proceso transparente en el flujo de información, supondría una ayuda a la decisión terapéutica y contribuiría a mejorar la calidad asistencial.



[3]

Introducción: salud y factores determinantes

Todo individuo se ha preocupado en algún momento de su vida por su estado de salud, y junto a esta preocupación se encuentra además la percepción que cada uno tiene de su propia salud. El grado de preocupación y la percepción de salud dependen de múltiples factores, entre los que se encuentran en primer lugar la cultura y la sociedad en la que se vive. Así, hasta mediados del siglo xx la salud se consideraba como la ausencia de enfermedad y/o limitaciones, pero posteriormente pasó a definirse como “un estado de completo bienestar físico, mental y social, y no solo la ausencia de afecciones o enfermedades”¹. Esta última definición es la establecida por la Organización Mundial de la Salud en su carta fundacional del año 1946 y no ha sido modificada desde entonces, estando actualmente vigente en pleno siglo xxi.

Paralelamente a esta evolución del concepto de salud, como un estado multi-dimensional que abarca el bienestar en las tres esferas del individuo (físico, psíquico y social) junto con la ausencia de enfermedades, se plantea averiguar cuáles son los determinantes de la salud. Se busca conocer y establecer los factores o características que influyen en la salud individual de cada persona y que, interactuando con distintos niveles de la organización, definen el estado de salud de la población. Entre los diversos modelos de determinantes de la salud destaca el modelo holístico de Laframboise, que establece que la salud de un colectivo o de una población es el resultado de la interacción de un conjunto de factores o variables que pueden agruparse en cuatro categorías: la biología humana, el medio ambiente, los estilos de vida y el sistema de cuidados de salud².

Ya en la década de los setenta el Informe Lalonde² argumentó que, de los cuatro factores que determinan la salud, los principales contribuyentes a una mejor salud eran sobre todo los estilos de vida saludables (con una adecuada nutrición) y un medio ambiente físico más sano, con un efecto relativo del 30% para cada uno de estos factores. Estos dos determinantes representan un papel mucho mayor que los avances de la medicina, ya que el sistema sanitario solo tiene un peso del 25% en el estado final de salud, dejando el 15% restante para la biología humana. Por lo tanto, el sistema sanitario no es el factor, ni de lejos, que más va a

condicionar nuestro estado de salud, a pesar de la importante inversión económica que en él realizan los países desarrollados; por poner un ejemplo, en el año 2015 el gasto sanitario público del estado español alcanzó la cifra final de 65.565 millones de euros, lo que representó el 6,1% de su producto interior bruto³.

Foco del sistema sanitario: calidad asistencial

En España, como en otros muchos países desarrollados, la crisis económica ha puesto en peligro su estado de bienestar de una manera global, siendo concretamente el sistema sanitario uno de los más afectados. Se ha desencadenado la preocupación por la contención del gasto sanitario público, por lo que se han implantado medidas de racionalización de la oferta sanitaria y de priorización del gasto⁴, intentando no rebajar la calidad asistencial o incluso con la intención de mejorarla. El Real Decreto-ley 9/2011⁵ indica que ha de evaluarse el impacto presupuestario y el beneficio clínico incremental del medicamento por estudios de coste-efectividad, y establece la posibilidad de financiación selectiva. Los análisis de coste-efectividad (o coste-utilidad si se ajusta por calidad de vida) miden el coste incremental de cada unidad de efectividad clínica adicional del fármaco evaluado frente al que se ha comparado, pero esta es una definición engañosa, pues utiliza los datos de eficacia de los ensayos clínicos, no la efectividad demostrada en la práctica de vida real. La crisis ha provocado que nuestro sistema sanitario acelere la transformación, que ya se había iniciado anteriormente, desde la gestión centrada únicamente en el gasto económico a la *gestión centrada en la calidad asistencial*, deshaciéndose de prácticas, muchas de ellas rutinarias, que no aportaban calidad o valor al sistema sanitario.

Se entiende por *calidad asistencial* el grado en el que el proceso asistencial aumenta la probabilidad de obtener los resultados deseados por el paciente y reduce los no deseados, según el estado actual de los conocimientos médicos. Dicho de otra manera, se puede decir que consiste en disponer y organizar los elementos y recursos del sistema sanitario de tal manera que se logren los mejores resultados posibles en salud y en la calidad de vida de los pacientes y usuarios.

Los principales objetivos de la calidad asistencial son, por un lado, prestar asistencia sanitaria acorde al estado de la ciencia y a las evidencias disponibles en ese momento, y por otro lado, conseguir una atención sanitaria que satisfaga al paciente asegurando la accesibilidad y continuidad de los cuidados. Se deben emplear las intervenciones sanitarias apropiadas en cada caso, según las necesidades de los pacientes y acorde a la enfermedad que padecen, para lograr en conjunto los mejores resultados y el máximo beneficio en salud de

los ciudadanos con el mínimo consumo de recursos posibles. Su fin último es alcanzar lo que se conoce como la “triple meta”, que consiste en proporcionar simultáneamente la mejor salud posible de la población, ofreciendo la mejor experiencia al paciente en la atención y al coste per cápita más justo⁶.

Investigación de resultados en salud

Es clave para el progreso de nuestro sistema sanitario conocer si los resultados en salud obtenidos tras una intervención se ajustan o se corresponden a los esperados, y así poder asegurar una calidad asistencial óptima. En el año 1972 el reconocido epidemiólogo británico Archie Cochrane ya señaló que el instrumento básico para la toma de decisiones sanitarias por parte de los responsables debería ser la información proporcionada por los estudios conocidos en la época como *ensayos clínicos controlados y aleatorizados (ECA)*, y así lo dejó plasmado en su famoso libro *Effectiveness and efficiency: random reflections on health services*.

Desde Cochrane hasta la fecha, los datos de eficacia de las intervenciones sanitarias son recogidos en el marco de los ECA, y, tal y como recomendaba el epidemiólogo, son la base de las agencias reguladoras para aprobar o denegar el uso de dicha intervención en su ámbito de competencia. Todos estos ECA se realizan en un entorno y seguimiento estrictamente protocolizado, con rigurosos criterios de inclusión y exclusión para seleccionar una población homogénea, donde el grupo seleccionado para participar es asignado aleatoriamente bien al tratamiento o intervención experimental o al grupo comparador (bien sea placebo o comparador activo), y bajo condiciones estrechamente controladas. Estos estudios también se llevan a cabo por profesionales con amplia experiencia investigadora y en centros de reconocido prestigio. Este diseño de los estudios es, por tanto, el idóneo para demostrar la eficacia de un nuevo fármaco ya que asegura la minimización de sesgos y de factores de confusión que pueden provocar conclusiones erróneas.

Una vez que el fármaco se aprueba y se autoriza su comercialización por parte de las autoridades sanitarias, ya que presenta un balance beneficio-riesgo favorable, pasa a ser administrado a un grupo heterogéneo de pacientes en una práctica asistencial no protocolizada. En este nuevo escenario los pacientes son muy variables pues padecen diferentes comorbilidades, reciben tratamientos farmacológicos concomitantes y poseen un distinto perfil genético. En consecuencia, es un reto extrapolar los resultados de eficacia obtenidos en los ECA a la práctica asistencial. Si cambiamos las condiciones de uso, cambia-

rán los resultados obtenidos; es decir, pasaremos de conocer la *eficacia* (resultados en condiciones ideales y conocidas de los ensayos clínicos) a conocer la *efectividad* (resultados en condiciones reales) de la intervención sanitaria.

A los profesionales sanitarios, y por extensión a los pacientes, les gustaría que esta diferencia o brecha entre eficacia y efectividad fuese lo más reducida posible para poder conocer de antemano los resultados que se van a obtener en la práctica clínica real y diaria. Con las condiciones reales y circunstancias concretas de cada paciente la existencia de este gap puede llevar a obtener resultados distintos, no deseados e incluso inesperados.

Gap eficacia-efectividad

En la figura 1 se puede ver representada la brecha o gap eficacia-efectividad. Usando como ejemplo un nuevo medicamento, esta brecha eficacia-efectividad es mayor cuanto mayor sea la variabilidad en el proceso de uso del fármaco, es decir, será mayor cuanto más se aleje de las condiciones establecidas *a priori* en los ensayos clínicos controlados y aleatorizados que sustentaron su eficacia y, por ende, su aprobación de comercialización. También en la misma figura 1 se puede apreciar que lo habitual es que el balance beneficio-riesgo de un nuevo medicamento disminuya a medida que se aumenta la variabilidad de este proceso^{7,8}.

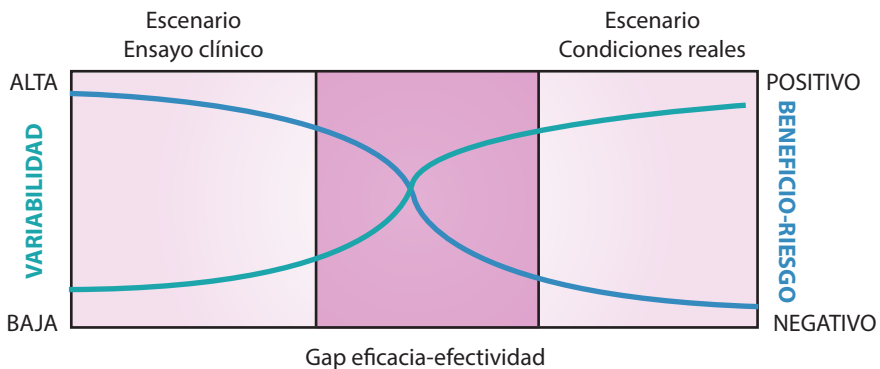


Figura 1. Gap eficacia-efectividad.

Las fuentes de variabilidad en el proceso de uso del fármaco son múltiples, y entre ellas destaca, en primer lugar, la *diversidad de los individuos* a los que se les administra el fármaco: hay que tener en cuenta principalmente su edad y estado fisiológico, sus comorbilidades junto con sus tratamientos concomi-

tantes, su polimorfismo genético y sus marcadores genéticos, además de su comportamiento y expectativas ante el fármaco y su grado de adherencia. En segundo lugar, se encuentran las *condiciones de uso reales de prescripción del fármaco* ya que pueden ser diferentes a las indicaciones estudiadas en los ensayos clínicos (*off-label* o medicamentos en situaciones especiales). Y por último, la *organización y complejidad del sistema sanitario*, que puede favorecer la existencia de situaciones particulares, desviaciones o errores, como errores propios en el uso de la medicación.

Entre los *mecanismos* de los que disponemos para estrechar la brecha eficacia-efectividad, y así poder reducir la incertidumbre sobre los resultados obtenidos y asegurar que los responsables sanitarios toman sus decisiones valorando y estudiando la mejor y más completa información disponible, se pueden destacar los siguientes:

- Diseñar los estudios de investigación con una adecuada validez externa para la población diana (estudios pragmáticos). Para ello se debe asegurar que las condiciones de realización de los ensayos clínicos se ajustan realmente a las características reales de la población que queremos tratar y no seleccionando a una muestra excesivamente ideal o perfecta.
- Impulsar y favorecer la realización de estudios observacionales o estudios de efectividad asegurando su calidad. Además de los estudios postautorización (EPA) de carácter obligatorio realizados por la industria farmacéutica (PGR o plan de gestión de riesgos de los medicamentos nuevos), se deberían fomentar los realizados por profesionales sanitarios independientes, con una participación destacada de los propios pacientes.
- Desarrollar y fomentar los sistemas de gestión de riesgos de las organizaciones sanitarias para evitar desviaciones o errores en los circuitos. Estas desviaciones se pueden ver favorecidas por el diseño y complejidad del sistema.

Estudios observacionales

Los estudios observacionales, tal y como su nombre indica, son estudios que únicamente se limitan a observar, por lo tanto, no realizan ninguna intervención experimental en los participantes del estudio.

Conocemos distintos tipos de estudios observacionales destinados a evaluar el impacto de la actividad sanitaria en relación con los medicamentos. Según la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) los estudios observacionales postautorización se clasifican en cuatro categorías (Tabla 1)⁹.

Tabla 1. Clasificación de los estudios observacionales postautorización según la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Tipo de estudio	Descripción
EPA-LA	Estudio postautorización de tipo observacional que constituye una exigencia de la autoridad sanitaria para aclarar cuestiones relativas a la seguridad del medicamento o forma parte del plan de gestión de riesgos, y es un requisito establecido en el proceso de autorización
EPA-AS	Estudio postautorización de tipo observacional de seguimiento prospectivo promovido por la administración sanitaria o financiado con fondos públicos
EPA-SP	Estudio postautorización de tipo observacional de seguimiento prospectivo no incluido en las categorías anteriores
EPA-OD	Otros estudios postautorización que no se engloban en las categorías anteriores y responden a diseños diferentes al de "seguimiento prospectivo"; por ejemplo, estudios de casos y controles, estudios transversales o estudios de cohortes retrospectivos

En esta clasificación académica y regulatoria se incluyen los conocidos estudios de efectividad en la práctica clínica real, los estudios de adherencia, así como los estudios de calidad de vida y los que evalúan los resultados notificados por los propios pacientes.

Entre las diferentes funciones y responsabilidades reguladas que poseen los comités de ética de la investigación está asegurar una adecuada validez externa de los ECA y un diseño correcto de todos los estudios, incluidos los postautorización. Con esta evaluación, revisión y posicionamiento de los estudios por parte de los comités se deben evitar situaciones que únicamente favorezcan la siembra de nuevos medicamentos y no la búsqueda del conocimiento. Por lo tanto, el buen hacer de estos comités será un aliado perfecto para acercar eficacia y efectividad.

Evidencia poblacional. ¿Guías de práctica clínica?

Una práctica asistencial de calidad requiere que las decisiones clínicas que tomen profesionales y pacientes estén basadas en el mejor conocimiento científico disponible. La *medicina basada en la evidencia (MBE)* promulga la superioridad de los ECA, junto con las revisiones sistemáticas y metaanálisis, para la evaluación de la eficacia de las distintas intervenciones terapéuticas, y ha sido el principal mecanismo para transformar la base de la práctica médica,

pasando de la experiencia individual de cada profesional a una base científica común para todo el colectivo sanitario.

Si tenemos en cuenta la publicación científica anual en el ámbito de la medicina, enseguida nos damos cuenta de la imposibilidad de mantener una actualización constante por parte de los profesionales sanitarios, ya que la cifra ronda los 23.000 documentos al año en España en el ámbito de las ciencias de la salud¹⁰. Además de esta ingente cantidad de publicaciones, los profesionales sanitarios deben formarse adecuadamente para asegurar una lectura y evaluación crítica de los artículos científicos más relevantes.

El desarrollo de la actividad asistencial de los profesionales sanitarios conlleva una toma de decisiones de manera continua, y en este gran número de decisiones tomadas la variabilidad es un hecho. La *variabilidad en la práctica médica (VPM)* es un fenómeno importante, que se mantiene a lo largo del tiempo, que se da en cualquier modelo de sistema sanitario y que es especialmente relevante para algunos procedimientos y motivos de ingreso. Hay que aceptar, por supuesto, que parte de la variabilidad que se observa en la práctica médica es adecuada, ya que puede responder a diferencias en los pacientes en cuanto a riesgos, signos, síntomas o respuestas al tratamiento, pero la mayor parte de la variabilidad en el sistema sanitario no atiende a razones justificadas. Esta variabilidad no justificada y no deseada tiene un impacto negativo y se asocia a problemas de efectividad, a una menor eficiencia en la utilización de recursos y a problemas de accesibilidad y de equidad. En definitiva, una pérdida de valor de los cuidados que oferta el sistema sanitario¹¹.

Una de las estrategias orientadas a disminuir esta variabilidad no deseada y mejorar la calidad asistencial es la elaboración e implementación de *guías de práctica clínica (GPC)*. El informe del Instituto Nacional de Medicina define a las GPC como "recomendaciones desarrolladas sistemáticamente para asistir a los clínicos y a los pacientes en su toma de decisiones para una mejor calidad en la atención de la salud en condiciones específicas".

Las GPC son un conjunto de recomendaciones basadas en una revisión sistemática de la evidencia y en la evaluación de los riesgos y beneficios de las diferentes alternativas, con el objetivo de optimizar la atención sanitaria a los pacientes. Sin duda, las GPC son necesarias para ordenar, evaluar y graduar el conocimiento disponible sobre una entidad clínica específica y con ello disminuir la variabilidad en la práctica clínica^{11,12}. De esta manera los profesionales sanitarios tienen acceso a un marco que les facilita la valoración de

las distintas alternativas terapéuticas, y los pacientes se aseguran un cuidado basado en las mejores pruebas científicas evitando intervenciones inefectivas.

A pesar de los evidentes y múltiples aspectos positivos de las GPC, el grado de cumplimiento de las recomendaciones de las mismas es sorprendentemente bajo, y además muy variable, sobre todo teniendo en cuenta las enfermedades. Ya en estudios publicados en 2003 apenas se alcanzaba un 55% de aplicación de las medidas recomendadas en las GPC a los pacientes, y datos más recientes, como los publicados en la conocida campaña *Surviving Sepsis*, son también desalentadores, ya que menos del 20% de las medidas recogidas eran realmente aplicadas, e incluso, después de un importante esfuerzo educativo específico, este porcentaje aumentaba solo al 38%¹³.

Entre las razones que pueden explicar la baja adherencia a las recomendaciones de las GPC entre los profesionales sanitarios se pueden destacar:

- *Complejidad del sistema sanitario y ausencia de conocimiento por parte del profesional:* deberse a un problema de accesibilidad o una sobrecarga asistencial que impiden que el facultativo conozca y/o aplique las GPC. Las guías más conocidas y de mayor seguimiento entre los profesionales sanitarios son las publicadas por las sociedades científicas¹⁴.
- *Contenido de las guías:* puede ser que las recomendaciones incluidas sean complejas e incluso discordantes con otras guías. También afecta la conocida crisis de credibilidad en la investigación, que es consecuencia de la publicación mayoritaria de resultados positivos o de la obtención de hallazgos que posteriormente se demuestran inciertos o irreproducibles. Se sabe que la reproducibilidad de los artículos más citados apenas llega al 25%¹⁵. Otra razón es la falta de actualización de la guía, bien por retraso o por dificultad de incorporación de la nueva evidencia publicada. Se considera que una GPC debería actualizarse aproximadamente a los 3 años de su publicación para evitar que su contenido se encuentre obsoleto¹⁶.
- *Comportamiento y actitudes de los profesionales:* en este grupo existen múltiples factores, como la flexibilidad que adopte el clínico para la incorporación de las preferencias del paciente y para la individualización estrecha de la terapia por la presencia de comorbilidades o tratamientos contraindicados. También hay que considerar factores intrínsecos de los profesionales, como son los hábitos o las rutinas que tienen establecidas, su propia experiencia acumulada y, por último, la falta de recursos o incentivos.
- *Incorporación de necesidades e intereses de los pacientes:* es imprescindible que las guías reflejen estos dos aspectos de los propios pacientes, necesidades e intereses, ya que de esta forma se puede dar visibilidad a áreas

o situaciones en las que la perspectiva del paciente es diferente a la perspectiva de los profesionales sanitarios. En estas situaciones de toma de decisiones que son sensibles a los valores se requiere la necesaria y justificada participación de los pacientes.

Estas barreras en el proceso de implantación y uso de las GPC es la causa de la existencia de la brecha entre las recomendaciones de la evidencia y la práctica médica. Al igual que existe un gap entre eficacia y efectividad también hay un gap entre evidencia científica y práctica clínica. El Instituto Nacional de Medicina denomina a este gap como *quality chasm*, llegando a considerarlo como un auténtico “abismo” de la calidad.

En la figura 2 se representa la etapa final del flujo del conocimiento, que tiene su inicio en la investigación básica hasta su fin último, que es la realización de la práctica médica. Este flujo se representa como una tubería que va perdiendo calibre a medida que avanza el proceso. Este estrechamiento progresivo se debe a que en cada transición o punto clave se va perdiendo información. En esta etapa final del flujo del conocimiento se pueden observar los tres últimos eslabones, con pérdida de información en cada eslabón. En el final del proceso se encuentra el punto crítico, que se corresponde con el gap entre GPC y práctica real. Si se tiene en cuenta todo el proceso del conocimiento científico, se calcula que por término medio solo el 14% de la investigación inicial llega a producir beneficio en el paciente, con un tiempo medio de 17 años¹⁷.

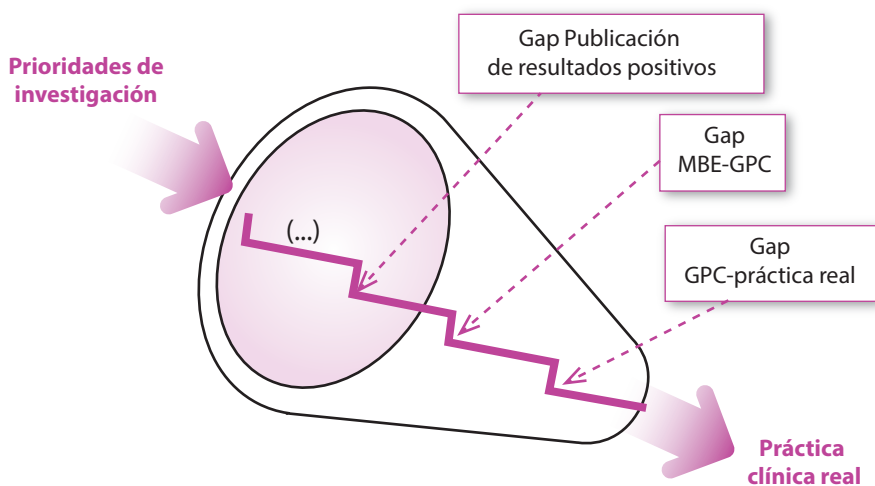


Figura 2. Flujo del conocimiento.

GPC: guías de práctica clínica; MBE: medicina basada en la evidencia.

Evaluación de resultados en salud

En este contexto, sería deseable que la MBE evolucionase e incorporase, además de los datos de eficacia y seguridad provenientes de ensayos clínicos controlados, los datos del valor terapéutico añadido de los tratamientos existentes (evaluado a través de los resultados en salud conseguidos) a la hora de tomar decisiones terapéuticas. Por lo tanto, la disciplina de la MBE debería evolucionar de una manera lógica y natural hacia una *medicina basada en resultados en salud (MBRS)*, aunando los datos de eficacia y seguridad con otra información complementaria obtenida del comportamiento de los tratamientos una vez que empiezan a emplearse en condiciones de uso habitual¹⁸. La manera en la que se van a valorar, cuantificar y difundir los resultados en salud va a ser un aspecto clave para evaluar la calidad asistencial ofrecida, siempre y cuando se cumplan las siguientes premisas: *a)* deberían identificarse resultados específicos de cada enfermedad o adaptados a la enfermedad que se evalúa; *b)* pueden evaluarse una o varias dimensiones de la salud; *c)* los resultados obtenidos deberían ser válidos, fiables y relevantes para los profesionales sanitarios y la sociedad¹⁹.

La investigación de resultados en salud es una disciplina que pretende cuantificar, analizar e interpretar los resultados en salud que generan distintas intervenciones sanitarias (medicamentos, productos sanitarios, técnicas diagnósticas, procedimientos quirúrgicos, etc.) en condiciones de práctica médica habitual. Sus fines son proporcionar una información de resultados que permita evaluar si determinados servicios sanitarios consiguen mantener o aumentar la salud de los individuos a partir de múltiples fuentes de información relevante para la toma de decisiones clínicas, y principalmente de los dos resultados finales de mayor interés para los individuos: la calidad y la cantidad de vida. Esta nueva área del conocimiento se centra en valorar distintos resultados en salud tras la aplicación de diferentes alternativas terapéuticas. Estos resultados pueden ser resultados clínicos, económicos, humanísticos y de gestión sanitaria¹⁹:

- En relación con los *resultados clínicos* interesa conocer la efectividad de las pruebas diagnósticas, las intervenciones terapéuticas, la evolución de los síntomas de las enfermedades, los datos de morbilidad y mortalidad de las enfermedades y el grado de cumplimiento terapéutico.
- Los *resultados económicos* tratan de conocer el impacto económico de una determinada afección o intervención (coste de la enfermedad), o conocer la relación entre el impacto económico y efectividad entre opciones alternativas en la práctica habitual (estudios de minimización de costes, coste-efectividad, coste-utilidad, coste-beneficio).

- Los *resultados humanísticos* se centran en proporcionar información sobre resultados percibidos y comunicados por los pacientes (en inglés *patient reported outcomes* o PRO), y están enfocados a conocer cómo los tratamientos administrados afectan a la calidad de vida y el nivel de satisfacción de los pacientes, así como medir el estado de salud de estos y conocer su grado de preferencia por las alternativas terapéuticas disponibles, junto con la valoración de la discapacidad y el estado funcional que produce la enfermedad y su tratamiento en el paciente.
- Respecto a los *resultados de gestión sanitaria*, se trata de la elaboración de indicadores sanitarios que reflejen los resultados en salud existentes en la población de manera general, y mediante los cuales se replanteen las políticas sanitarias nacionales o autonómicas¹⁹ de forma que ayuden al diseño de estrategias y políticas sanitarias.

La investigación de resultados en salud se va a valer de diversas fuentes y diseños metodológicos para elaborar sus estudios y análisis; en unos casos serán *fuentes primarias* (ensayos clínicos pragmáticos, diseños observacionales, estudios epidemiológicos, evaluaciones económicas, estudios de calidad de vida y satisfacción, etc.), mientras que en otros casos tendrá que recurrir a *fuentes secundarias* (metaanálisis, revisiones sistemáticas, revisiones de seguridad, estudios de coste de la enfermedad, etc.), lo que va a generar que la información final disponible sea de gran rigor científico, validez y relevancia para el clínico y el decisor.

Conocer los resultados en salud finales de las intervenciones sanitarias o de los tratamientos farmacológicos aplicados es una obligación de todo profesional sanitario, ya que el objetivo principal de dichas profesiones es mejorar o proporcionar salud a la población.

Resultados que importan al paciente

La evolución del sistema sanitario pivota principalmente en dos ejes: el uso de la tecnología y el protagonismo del paciente. Se trata de pasar del modelo paternalista, que ofrece lo que considera mejor a los ciudadanos desde su análisis tecnocrático, al modelo democrático y social, que busca su sostenibilidad propiciando la participación de los ciudadanos en su diseño; de los sistemas orientados a los procesos, a los sistemas orientados a los resultados en el paciente. En esta transformación ha tenido mucha influencia la pasada crisis económica que acusaron todos los sistemas públicos de salud, pues repensar el modelo obliga a considerar los costes sanitarios. En cualquier realidad económica los

recursos son limitados, por lo que es obligatorio ajustar las prestaciones sanitarias a la disponibilidad económica del sistema. En un entorno de costes altos y crecientes, cada vez se habla más de financiación por valor; conocer los efectos reales de los fármacos permitiría hacer una evaluación dinámica e identificar el valor real para el sistema. El concepto de "valor", según Michael Porter, debe definirse siempre en torno al cliente, el usuario de un sistema de salud en nuestro caso. Porter propone que el valor de una intervención es la relación entre los resultados en salud que importan a los pacientes y el coste de proporcionar los servicios necesarios²⁰. Las medidas de los resultados en salud desde la perspectiva del paciente integran distintas dimensiones: calidad de vida, síntomas, satisfacción, bienestar general e impacto en funcionalidad, informadas todas ellas directamente por el paciente, proporcionando así su percepción y valoración²¹.

Investigación con PRO (*patient reported outcomes*)

Los PRO se han definido como la información proporcionada directamente por el paciente en la valoración de su salud sin la interpretación de los profesionales²². Este concepto se desarrollará en profundidad en el siguiente capítulo, pero, desde el punto de vista de la investigación con PRO, nos parece conveniente citar algunos aspectos prácticos en este apartado.

Los estudios PRO tienen dos utilidades dependiendo del alcance: aplicados en la rutina diaria deben servir de soporte clínico para diseñar, evaluar y eventualmente modificar el plan terapéutico; y aplicados desde un ámbito más general por los sistemas de salud, sirven para evaluar el rendimiento de las organizaciones y de soporte a la decisión y distribución de recursos. La utilización rutinaria de los PRO tiene que cumplir algunas condiciones para ser factible:

- Tienen que ser parte de las herramientas de valoración de los pacientes, estar integrados en la historia clínica electrónica y no suponer una tarea más consumidora del escaso tiempo de los profesionales sanitarios.
- Tienen que demostrar impacto en mejorar la vida de las personas.
- Tienen que explotarse de manera que generen información útil y de forma ágil. El retorno a los profesionales debe ser rápido y comprensible para aumentar su motivación.
- Requieren de cierta madurez entre los protagonistas: desde los profesionales, que no deben considerar la subjetividad de estas herramientas como una debilidad y deben aceptarlas por su potencial beneficio, hasta los pacientes, que no deben ver los cuestionarios PRO como una dificultad de acceso o una intromisión excesiva en su intimidad.

Tradicionalmente, la evidencia científica había demostrado que recoger PRO de forma rutinaria consigue una mejora en la comunicación médico-paciente²³. En el paciente oncológico, una revisión sistematizada encontró una mejor comunicación, un control algo mejor de los síntomas físicos y sin cambios en síntomas psicológicos²⁴. Faltaban estudios que comunicaran beneficios robustos. En el congreso americano de la American Society of Clinical Oncology de 2016, Ethan Basch presentó los resultados de un ensayo clínico aleatorizado multicéntrico francés en el que se comparaba el seguimiento convencional de pacientes con cáncer de pulmón con el auto-reporte de sus síntomas mediante una aplicación web (Moovcare®). El grupo en seguimiento con PRO consiguió una supervivencia global de 19 meses frente a 12 meses los del manejo convencional. Este año se han comunicado los resultados de otro ensayo aleatorizado americano en el que pacientes oncológicos con enfermedad metastásica se aleatorizaron a un seguimiento convencional, o a autorreporte de 12 síntomas tomados de los *Common Terminology Criteria for Adverse Events* del National Cancer Institute (CTC-AE NCI) a través de una aplicación web²⁵. El objetivo principal era obtener un cambio en la calidad de vida a los 6 meses, y entre los objetivos secundarios se encontraba la supervivencia global. Sorprendentemente, la mediana de supervivencia fue de 31,2 meses (índice de confianza al 95% [IC95%] 24,5-39,6) en el grupo PRO y de 26,0 meses (IC95% 22,1-30,9) en el grupo de manejo habitual. Recoger los PRO de forma rutinaria puede cambiar la práctica asistencial: en el caso del estudio de Basch, registrar un síntoma alertante en la web generaba la actuación de una enfermera clínica; y, consecuentemente, modificar la práctica asistencial puede mejorar los resultados en salud. No se ha demostrado una ganancia de supervivencia de esta magnitud en ningún ensayo clínico de fármacos innovadores.

La Agencia Europea del Medicamento (European Medicines Agency, EMA) publicó en 2016 un documento-guía sobre el uso de los PRO en los ensayos de medicamentos en oncología²⁶. Las razones de incluirlos serían:

- Comprender cómo un tratamiento afecta el funcionamiento y el bienestar de los pacientes.
- Valorar la concordancia entre los resultados clínicos obtenidos y los PRO.
- Considerar el beneficio clínico percibido por el paciente para completar los datos de eficacia y seguridad.
- En los ensayos de no inferioridad, diferenciar ambos medicamentos cuando se cumple la no inferioridad.
- Generar información que facilite la comunicación médico-paciente en términos de calidad del tiempo restante de supervivencia.

La Agencia Americana del Medicamento (Food and Drug Administration, FDA) editó en 2009 una guía con directrices para la industria u otros promotores de ensayos clínicos²⁷ en la que especificaba los instrumentos PRO que pueden utilizarse, aspectos relativos al diseño de los estudios y resultados que pueden incluirse en la ficha técnica. La variable PRO debe estar incluida en el plan de análisis, especialmente cuando van a utilizarse como criterios de valoración de la eficacia. Es un documento de referencia por sus elevados estándares de calidad.

La recogida de los resultados en salud percibidos por el paciente se debe realizar a través de cuestionarios normalizados, de manera que sean analizables, medibles y comparables. Los cuestionarios pueden ser específicos de enfermedad, edad, género o genéricos; y, según el modelo de medida, psicométricos o econométricos. Los psicométricos son perfiles descriptivos de las dimensiones de salud, y los econométricos son índices que muestran en un único valor global el estado de salud ponderado percibido²⁸.

Cada instrumento o cuestionario puede medir cinco constructos o dominios de salud, que se muestran en la tabla 2.

Tabla 2. Constructos o dominios de salud medidos por los cuestionarios

- *Constructo síntoma*: es la percepción por parte del paciente de un estado anormal físico, emocional o cognitivo. Por ejemplo: “¿Tuvo dolor en alguna parte del cuerpo alguna vez en las últimas 4 semanas? Ninguno, muy poco, un poco, mucho, muchísimo”
- *Estado funcional*: hace referencia a la capacidad del individuo para realizar sus actividades habituales
- *Percepción de salud*: es una valoración subjetiva que comprende salud y estado funcional, del tipo: “Creo que me pongo enfermo más fácilmente que otras personas: totalmente cierta, bastante cierta, no lo sé, bastante falsa, totalmente falsa”. Ítem 36 del cuestionario de salud SF-36 (*Short Form-36 Health Survey*)
- *Calidad de vida* relacionada con la salud
- *Satisfacción con el cuidado y resiliencia*

Las fuentes de instrumentos PRO más relevantes son:

- *Iniciativa PROMIS (Patient-Reported Outcomes Measurement Information System)*. Se trata de una iniciativa del National Institutes of Health (NIH) americano de 2004 para ofrecer a clínicos e investigadores medidas fiables, válidas y flexibles de estado de salud que evalúan el bienestar físico, mental y social desde la perspectiva del paciente. Las medidas de PROMIS están estandarizadas y permiten la evaluación de varios dominios (dolor, fatiga, angustia emocional, funcionamiento físico y participación en roles sociales) basados en métricas

comunes, lo que posibilita la comparación entre dominios, entre enfermedades crónicas y con la población general. También se dispone de versiones cortas para manejo electrónico: los CAT (*computer adaptive tests*), que con pocos ítems y de manera rápida permiten hacer evaluaciones rigurosas. Además, las herramientas PROMIS permiten realizar pruebas adaptativas por computadora, logrando una medición precisa de los dominios de estado de salud con pocos ítems. Una reciente publicación describe el uso de los CAT en el Departamento de Traumatología del University of Rochester Medical Center, y concluye que su empleo les permite identificar áreas donde necesitan mejorar, eliminar procedimientos con resultados menos favorables y evitar cirugías en pacientes que es poco probable que se beneficien de ellas. Los cuestionarios son de acceso público en inglés, y poco a poco se está incorporando su versión en español: <http://www.healthmeasures.net/explore-measurement-systems/promis>.

- *Iniciativa BiblioPRO*. Es la biblioteca virtual de referencia de los cuestionarios de resultados percibidos por los pacientes en español. Recopila y ofrece acceso gratuito a los cuestionarios validados en español, además de evaluar con la herramienta EMPRO²⁹ la validez de los cuestionarios, y divulgar los resultados de investigación en PRO. Es una iniciativa del Grupo de Investigación en Servicios Sanitarios del IMIM-Instituto del Hospital del Mar de Investigaciones Médicas. El acceso a los cuestionarios es gratuito, solo se requiere un registro para identificarse y descargar algún material. Es una página de visita obligatoria para diseñar un estudio de PRO: <https://bibliopro.org/index.html>.
- *Iniciativa Piedra PROsetta*. Igual que la piedra Rosetta descubierta en 1799 a orillas del Nilo permitió descifrar los jeroglíficos egipcios por contener el mismo texto en tres lenguajes (jeroglíficos, escritura demótica y griego antiguo), y resultó la clave para interpretar el legado egipcio, la iniciativa Piedra PROsetta busca las equivalencias de los instrumentos PROMIS con otros instrumentos relacionados para tener una métrica común y estandarizada. La dirección web es: <http://www.prosetta.org>.

Registros y big data

Los resultados de la efectividad de la azacitidina en el síndrome mielodisplásico obtenidos del Registro Español en Pacientes de Alto Riesgo demostraron que es un medicamento equivalente, en términos de ganancia de supervivencia, al tratamiento convencional, excluido el trasplante hematopoyético³⁰.

Analizar los resultados clínicos en la práctica real puede completar la evidencia generada por los ensayos clínicos, especialmente en aquellos casos de mayor incertidumbre por tratarse de subgrupos poco representados en los ensayos.

Conocer los resultados en salud de las intervenciones sanitarias puede hacerse de forma programada y parametrizada, en forma de EPA, estudios pragmáticos, analizando registros específicos de enfermedad, habitualmente en manos de sociedades científicas o grupos profesionales; pero también pueden analizarse datos recabados de diversas fuentes que no se recogieron expresamente con la finalidad de ser evaluados. Es el caso de los datos obtenidos de la receta electrónica, de las historias clínicas electrónicas, de los registros de dispensación o administración de medicamentos, o de la actividad asistencial en aseguradoras o proveedores de salud.

Llamamos *big data* a conjuntos de datos tan grandes que las aplicaciones informáticas tradicionales de procesamiento de datos no son suficientes para tratarlos (el capítulo 8 se dedica *in extenso* a este concepto). Las herramientas de *big data* permiten el análisis masivo de datos y encontrar patrones repetitivos dentro de los mismos. En un estudio catalán basado en registros de una cohorte de 1,7 millones de personas, se analizó la adherencia por retirada de medicamentos de las oficinas de farmacia y su relación con el uso del sistema y las pérdidas de productividad. Se encontró que la pobre adherencia supone una carga económica extra al sistema³¹.

La disponibilidad de tantos datos sobre la salud de las personas es provocadora, pero extraer información de esos datos es complicado. Esto crea desafíos para los métodos tradicionales multivariantes tales como el análisis de regresión de mínimos cuadrados ordinarios, puesto que muchas observaciones se pierden debido a la falta o continuidad de datos. El término *machine learning* se refiere a una gran familia de métodos matemáticos y estadísticos que históricamente se han centrado en la predicción³². Predicción no es lo mismo que estimación de efecto: ¿qué cepa de gripe es la más probable en la próxima temporada de gripe?, ¿cuántas vacunas necesitaremos? Este proceso de usar conjuntos de datos de aprendizaje y entrenamiento para desarrollar algoritmos de predicción de forma automática y rápida mientras se analizan muestras es la base del *machine learning*³³.

En todo caso, hay que ser cauto con las expectativas de estos análisis, pues no van a encontrar relaciones de causalidad entre intervención-resultado, sino que más bien identificarán tendencias que, a un nivel de gestión marco, pueden servir para orientar los servicios a las necesidades, o evitar intervenciones que no resulten útiles, o identificar situaciones que requieran intervención. Además, no están libres de los mismos sesgos que los estudios observacionales tradicionales, el mayor tamaño de la muestra no va a corregir el problema de sesgo si el conjunto de datos carece de medidas clave, como el que se da,

por ejemplo, en un análisis de resultados de tratamientos de cáncer de pulmón si faltan detalles en la historia clínica como el resultado de una mutación que se ha realizado extramuros y no se ha incorporado la documentación.

Otra fuente interesante de datos para conocer resultados en salud es la *Internet of things (IoT)* o "Internet de las cosas", término para denominar a todas las aplicaciones informáticas portables que recogen datos de salud, desde constantes biológicas, actividad física, calidad del sueño, toma de medicamentos, etc. De momento su principal limitación es la falta de precisión y exactitud de algunos sensores y programas. Su regulación como producto sanitario, como hace la FDA, ofrece garantías sobre la información generada, y el siguiente paso sería la integración en los historiales médicos.

Bibliografía

1. Constitución de la Organización Mundial de la salud [internet]. Disponible en: <http://www.who.int/about/mission/es/> [consultado 14 de septiembre de 2017].
2. Girón Daviña P. Los determinantes de la salud percibida en España. Madrid: Universidad Complutense de Madrid, 2010 [tesis doctoral].
3. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Estadística de Gasto Sanitario Público 2015: principales resultados. Edición Mayo 2017.
4. Durán Piñeiro G, Zarra Ferro I, Lamas Díaz MJ. Contribución de la Farmacia Hospitalaria en los resultados en salud. En: Poveda Andrés JL, coordinador. Monografías de Farmacia Hospitalaria: Comprometidos con el paciente (nº 2). Barcelona: Bayer Hispania; 2014. p. 104-19.
5. Real Decreto-ley 9/2011, de 19 de agosto, de medidas para la mejora de la calidad y la cohesión del sistema nacional de salud, de contribución a la consolidación fiscal, y de elevación del importe máximo de los avales del Estado para 2011. BOE nº 200, 20 de agosto de 2011.
6. Pedro D. En búsqueda de la triple meta: una invitación a la exploración conjunta. *Vía Salud*. 2012;16(1):4-11.
7. Eichler HG, Abadie E, Breckenridge A, Flamion B, Gustafsson LL, Leufkens H, et al. Bridging the efficacy-effectiveness gap: a regulator's perspective on addressing variability of drug response. *Nat Rev Drug Discov*. 2011 Jul 1;10(7):495-506.
8. James JE. Reviving Cochrane's contribution to evidence-based medicine: bridging the gap between evidence of efficacy and evidence of effectiveness and cost-effectiveness. *Eur J Clin Invest*. 2017;47(9):617-21.
9. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Estudios posautorización de tipo observacional con medicamentos de uso humano [internet]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/medicamentos/estudiosPostautorizacion.htm#norEstatad> [consultado 14 de septiembre de 2017].
10. Camí J, Suñen E, Carbó JM, Coma L. Producción Científica Española en Biomedicina y Ciencias de la Salud (1994-2000). Informe del Instituto de Salud Carlos III - Fondo de Investigación Sanitaria; 2002 Disponible en: <http://www.raco.cat/index.php/quark/article/viewFile/55008/63407> [consultado 14 de septiembre de 2017].
11. Ocharan-Corcuera J. La variabilidad en la práctica médica. *Gac Med Bilbao*. 2006;103:143.
12. Grupo de Trabajo sobre GPC. Elaboración de guías de práctica clínica en el Sistema Nacional de Salud. Manual metodológico. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC; 2006.
13. McGlynn EA, Asch SM, Adams J, Keesey J, Hicks J, DeCristofaro A, et al. The quality of health care delivered to adults in the United States. *N Engl J Med*. 2003;348(26):2635-45.

14. Arcelay A, Iruretagoyena ML, Reviriego E. Estudio sobre la utilización de las Guías de Práctica Clínica en Atención Especializada. Exploración de barreras y facilitadores para su implementación. Osakidetza y Osteba-Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco. Informe Osteba D-13-08. Vitoria-Gasteiz: Departamento de Salud, Gobierno Vasco; 2013.
15. Ioannidis JP. Acknowledging and overcoming non reproducibility in basic and preclinical research. *JAMA*. 2017;317(10):1019-20.
16. Martínez García L, Juliana Sanabria A, García Álvarez E, Trujillo-Martín MM, Etxeandia-Ikobaltzeta I, Kotzeva A, et al. The validity of recommendations from clinical guidelines: a survival analysis. *CMAJ*. 2014;186(16):1211-9.
17. Green LW. Making research relevant. If it is an evidence-based practice, where's the practice-based evidence. *Fam Pract*. 2008;25 Suppl 1:i20-4.
18. Soto Álvarez J. Medicina basada en resultados en salud: la evolución lógica y deseable de la medicina basada en la evidencia. *Med Clin*. 2007;128:254-5.
19. Soto Álvarez J. Implicación de la investigación de resultados en salud en la mejora continua de la calidad asistencial del Sistema Nacional de Salud. *An Med Inter*. 2007;24:517-9.
20. Porter ME. What is value in health care? *N Engl J Med*. 2010; 363(26):2477-81.
21. Chen J, Ou L, Hollis SJ. A systematic review of the impact of routine collection of patient reported outcome measures on patients, providers and health organizations in an oncologic setting. *BMC Health Serv Res*. 2013;13:211.
22. Doward LC, McKenna SP. Defining patient-reported outcomes. *Value Health*. 2004;7 Suppl 1:S4.
23. Detmar SB, Muller MJ, Schornagel JH, Wever LD, Aaronson NK. Health-related quality-of-life assessments and patient-physician communication: A randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288:3027-34.
24. Kotronoulas G, Kearney N, Maguire R, Harrow A, Di Domenico D, Croy S. What is the value of the routine use of patient-reported outcome measures toward improvement of patient outcomes, processes of care, and health service outcomes in cancer care? A systematic review of controlled trials. *J Clin Oncol*. 2014;32(14):1480-501.
25. Basch E, Deal AM, Dueck AC, Scher HI, Kris MG, Hudis C, et al. Overall survival results of a trial assessing patient-reported outcomes for symptom monitoring during routine cancer treatment. *JAMA*. 2017;318(2):197-8.
26. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Appendix 2 to the Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man EMA/CHMP/292464/2014. London: European Medicines Agency; 2016. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2016/04/WC500205159.pdf [consultado 14 de septiembre de 2017].
27. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), Center for Devices and Radiological Health (CDRH). Guidance for Industry. Patient-reported outcome measures: use in medical product development to support label claims. December 2009. Disponible en: <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm193282.pdf> [consultado 14 de septiembre de 2017].
28. Alonso-Caballero J, Ferrer-Flores M. Resultados reportados por los pacientes (PROs). En: *Monografías de Política y Gestión*. Madrid: Fundación Gaspar Casal y Fundación Astra Zeneca; 2017.
29. Valderas JM, Ferrer M, Mendivil J, Garin O, Rajmil L, Herdman M, et al. Development of EM-PRO: a tool for the standardized assessment of patient-reported outcome measures. *Value Health*. 2008;11(4):700-8.
30. Bernal T, Martínez-Camlor P, Sánchez-García J, de Paz R, Luño E, Nomdedeu B, et al. Effectiveness of azacitidine in unselected high-risk myelodysplastic syndromes: results from the Spanish registry. *Leukemia*. 2015;29(9):1875-81.
31. Aznar-Lou I, Fernández A, Gil-Girbau M, Sabés-Figuera R, Fajó-Pascual M, Peñarrubia-María MT, et al. Impact of initial medication non-adherence on use of healthcare services and sick leave: a longitudinal study in a large primary care cohort in Spain. *Br J Gen Pract*. 2017;67(662):e614-e622.
32. Hastie T, Tibshirani R, Friedman J. The elements of statistical learning: Data mining, inference and prediction. New York: Springer Verlag; 2009.
33. Crown WH. Potential application of machine learning in health outcomes research and some statistical cautions. *Value Health*. 2015;18:37-40.