

Randomización versus estudios “en el mundo real”

Coordinador: Rodolfo Pizarro

Jefe de Cardiología Hospital Italiano de Buenos Aires. Master en Efectividad Clínica.



Rodolfo Pizarro

Introducción

La introducción del análisis de bases de datos digitales en este milenio ha generado un creciente número de trabajos observacionales que han proliferado en medicina.

Esto ha llevado a considerar los puntos beneficiosos y débiles de estos diseños para establecer un análisis crítico y no superficial de la vasta literatura que nos ofrece la virtualidad.

Del análisis de los estudios observacionales, dentro de los que se encuentran los denominados “en el mundo real”, se obtienen algunos puntos a considerar: la generación de hipótesis, la evaluación geográfica y temporal del cuidado de la salud, el valor de las intervenciones y la mejora en la calidad con una auditoría de los resultados y una retroalimentación para repensar los circuitos de la salud.

Delimitar la evidencia no consiste en sectorizar y excluir diseños, sino más bien en entender la utilidad de estos y favorecer el uso apropiado de la información.

Estudios randomizados: la base de la evidencia no sesgada y controlada

Esto es de vital importancia, ya que el balance que genera la randomización entre los grupos permite que confundidores conocidos y desconocidos queden neutralizados en las ramas y así determinar un efecto cierto del tratamiento (beneficioso o dañino).

La inclusión del “ciego” refuerza el valor de este diseño ya que minimiza el sesgo de los efectos del tratamiento, especialmente con puntos finales subjetivos como síntomas o cambios en el estado anímico.

Por lo tanto, estas dos condiciones esenciales de los estudios randomizados, limitar el sesgo y balancear confundidores, permiten identificar una confiable fuente de evidencia que sustenta la transformación de la práctica clínica.

Las guías clínicas ponen la mejor evidencia como clase IA/III, cuando este diseño incorpora una conclusión sustancial a favor o en detrimento de una terapéutica específica.

Sin embargo, las limitaciones de este diseño se centran específicamente en la inclusión adecuada de la población. Muchos de los estudios controlados restringen la inclusión a poblaciones jóvenes, con menos comorbilidades o marcadas diferencias de género.

Esta subrepresentación de poblaciones “de la clínica diaria” no hace conveniente extrapolar resultados o estrategias, ya que la presencia de condiciones biológicas, comorbidas o de evolución de la enfermedad están restringidas en la eligibilidad de la muestra. Esto, trasladado al “mundo real”, genera inconvenientes a la hora de incorporar la evidencia.

No tenemos que pensar que los estudios randomizados son el “todo o nada” en medicina, ya que este diseño con poco poder, defectos metodológicos o logísticos no genera una evidencia firme para el cuidado del paciente.

Estudios observacionales: el sentido común y el sesgo “sin control”

Los estudios observacionales pueden generar hipótesis cuando relacionan asociación entre la exposición y los eventos. Estas hipótesis pueden corroborarse en estudios prospectivos randomizados, que demostraron esta asociación confiriendo un marco de evidencia firme.

Esto representa las fortalezas (generación de hipótesis, validez externa) y debilidades (sentido común, sesgos y ajuste de confundidores) que presenta el diseño observacional.

Si bien, como comentamos previamente, la inclusión de pacientes en los estudios randomizados es más restrictiva y no tan amplia como en los observacionales, el ideal debiera encontrar un punto de anclaje entre el mejor diseño (randomizado) y las fortalezas de los observacionales (criterio amplio de inclusión de la población).

El sentido común en que se basan muchos de los estudios observacionales se fundamentan en los marcadores de riesgo mas que en la modificación del factor que

la produce o en puntos finales blandos hemodinámicos, fisiológicos o de imágenes, que no se traslada a un beneficio clínico.

Para dar un ejemplo: en pacientes con imagen de trombo en válvulas protésicas el sentido común determinaría que los anticoagulantes serían beneficiosos desde el punto de vista clínico: sin embargo, estudios controlados no lo confirman.

Algunas drogas inotrópicas en pacientes inestables con insuficiencia cardíaca mejoran el gasto cardíaco y disminuyen la presión pulmonar; el sentido común trasladaría un resultado clínico positivo dada la mejoría hemodinámica que se genera, sin embargo, estudios controlados no han demostrado su utilidad.

En conclusión, el sentido común mecanístico o fisiopatológico asociado a la observación clínica con frecuencia no se traslada a beneficios clínicos relevantes, ya sea por un entendimiento incompleto de la fisiopatología o por una síntesis del marco de la enfermedad.

Otra limitación es el ajuste incompleto de los confundidores (confundidores no medidos) y los sesgos de este diseño.

Un ejemplo de esto es la terapia hormonal en mujeres perimenopáusicas, donde estudios observacionales concluyeron una reducción de eventos cardiovasculares. En el estudio randomizado WHI los eventos cardiovasculares se incrementaron en la rama intervención (terapia hormonal). Esta discrepancia se debió fundamentalmente a que los estudios observacionales incluyeron una población más joven y saludable que determinó una menor incidencia de eventos (sesgo de inclusión).

Combinación de fortalezas: randomización en el “mundo real”

Incorporar las fortalezas de ambos diseños converge hacia una mejor y más confiable evidencia.

Esto se explica de la siguiente manera: un criterio inclusivo más amplio (validez externa) de los estudios controlados en un marco regulatorio y operacional no tan burocrático que haga que este diseño pueda ser utilizado más frecuentemente.

Las guías clínicas en general incorporan estudios controlados confiables en su clase IA en alrededor del 15% de los casos.

Las nuevas modalidades de big data e inteligencia artificial que incorporan redes de conocimiento “infinitas” no están exentas de sesgos y pobre calidad de los datos que abordan.

La incorporación de los datos observacionales en bases electrónicas de salud puede identificar hipótesis que se trasladen a la randomización y permitan una adecuada interoperabilidad, seguimiento e inclusión menos restrictiva.

Si bien la siguiente tabla resume fortalezas y debilidades de ambos diseños hay que buscar concertar bases electrónicas de salud (con registros de alta calidad) y registros en red de bases multinacionales o a través de redes locales (lo que permite un seguimiento más prolongado y efectivo así como poder detectar puntos finales no anticipados, como reacciones adversas a drogas).

	Estudios observacionales	Estudios randomizados
Fortalezas	<p>Generación de hipótesis.</p> <p>Inclusión más amplia (validez externa).</p> <p>Exposición al tratamiento más prolongada.</p> <p>Bajo costo.</p>	<p>Balance de confundidores.</p> <p>Valoración no sesgada de la eficacia y seguridad del tratamiento.</p>
Debilidades	<p>Sesgo potencial en el efecto del tratamiento.</p> <p>Confundidores no controlados.</p> <p>Orientado por sentido común (incompleto conocimiento de la patología).</p>	<p>Criterios de inclusión más restrictivos.</p> <p>Exposición al tratamiento de corta duración.</p> <p>Alto costo.</p>

Bibliografía recomendada

- Collins R, Bowman L, Landray M, Peto R. The Magic of Randomization versus the Myth of Real-World Evidence. *N Engl J Med* 2020; 328: 674-678.
- Fanaroff AC, Califf RM, Harrington RA, *et al.* Randomized Trials Versus Common Sense and Clinical Observation. *J Am Coll Cardiol* 2020; 76: 580-589.
- Franklin JM, Schneeweiss S. When and how can real world data analyses substitute for randomized controlled trials? *Clin Pharmacol Ther* 2017; 102: 924-933.
- Gerstein HC, McMurray J, Holman RR. Real world studies no substitute for RCTs in establishing efficacy. *Lancet* 2019; 393: 210-211.
- Stone GW, Pocock SJ. Randomized trials, statistics, and clinical inference. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 428-431.