

Incorporar la evidencia en tiempos del COVID-19

ALEGRE DEL REY EJ

Farmacéutico especialista en farmacia hospitalaria. Hospital Universitario Puerto Real. Miembro del Grupo GENESIS de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (España)

Fecha de recepción: 31/03/2020 - Fecha de aceptación: 31/03/2020

“La primera víctima cuando llega la guerra es la verdad” (Hiram Johnson, senador estadounidense, 1917). “En tiempos de guerra, la verdad es tan preciosa, que debería ser protegida de las mentiras por un guardaespaldas” (Winston Churchill). Estas dos frases sobre la guerra parecen ser también aplicables al estado mundial de emergencia que produce una pandemia, cuando proliferan las “fake news” y se genera sobreinformación¹. Pero así como los profesionales sanitarios podemos ser esos “guardaespaldas” en lo que concierne a las noticias difundidas por redes y medios no profesionales, el discernimiento se torna mucho más difícil cuando tratamos de evaluar la fiabilidad y aplicabilidad de los resultados de estudios clínicos.

En esta situación, podemos tener en cuenta algunos criterios para evaluar la evidencia:

1. Distinguir la investigación publicada tras un proceso de “peer-review” de la que aún no lo está. Lo estamos viendo, justificado por el apremio de disponer de evidencias: recibimos estudios de cloroquina para el coronavirus a través de datos no publicados que se hacen circular precozmente en redes sociales², o incluso se filtran resultados en ruedas de prensa³. Esto supone un problema previo a la valoración del estudio: la de la propia fiabilidad de los datos o de su presentación. En estas situaciones, hay que ser prudentes con informaciones individuales no contrastadas.

2. Considerar la mejor evidencia científica disponible según su nivel de fiabilidad, sin caer en la “infoesclerosis”. Es ahora cuando más nos damos cuenta de la necesidad de atender al tipo de diseño de los estudios para asegurar la relación causal entre fármaco y curación. A la vez, comprobamos que la investigación se genera precisamente en sentido inverso al nivel de evidencia: primero los expertos plantean propuestas de tratamiento, con hipótesis que parten de la investigación básica, luego disponemos de estudios descriptivos sin brazo control, aparecen estudios observacionales controlados y finalmente llegan ensayos clínicos aleatorizados, la mejor información con la que podemos contar. Así, observaciones sobre la “tormenta de citocinas” en COVID-19⁴, dan lugar a las primeras propuestas terapéuticas que son estudiadas luego en estudios observacionales⁵ y finalmente podrán ser testadas en ensayos clínicos sobre eficacia de los corticoides en el síndrome de *distress* respiratorio agudo causado por el coronavirus.

Tener en cuenta el nivel de evidencia es clave. Sin embargo, tomar buenas decisiones clínicas no significa paralizarse cuando no se cuenta con evidencia de alto nivel, sino, precisamente, actuar según la *mejor evidencia científica disponible*⁶, que puede ser de nivel bajo. Así, las opciones antiviricas recomendadas en el inicio de la pandemia se han basado en opinión de expertos⁷, porque no hay otra cosa. En una situación tan precaria, sin tratamientos que hayan

probado ser eficaces, es necesario permitir cierta flexibilidad, siempre con sentido ético y consentimiento del paciente, para dar cuanto antes con soluciones más adecuadas.

3. Afinar la lectura crítica detectando los sesgos, cuya posibilidad es inversamente proporcional al nivel de evidencia. Nunca es aconsejable dejarse guiar por las conclusiones de un artículo, donde se permite amplia subjetividad al propio autor. Es necesario evaluar detalladamente los métodos y resultados. Si ya hay sesgos en los ensayos clínicos, su aparición aumenta mucho si prescindimos de la asignación aleatorizada, y mucho más si carecemos incluso del grupo control. Pasar de simples “datos en vida real” a verdadera “evidencia en la vida real”, transformándolos en conocimiento, es una tarea difícil y no siempre posible.

En un estudio no aleatorizado, los grupos pueden estar desbalanceados por sesgos de selección, o bien el grupo control puede ser de procedencia distinta al de intervención, como ocurre en otro reciente estudio sobre cloroquina con o sin azitromicina en coronavirus⁸ (sesgo de asignación). Este es un problema clave, y si no se palía con índices de propensión o análisis multivariante⁹, los resultados podrían fácilmente ser atribuibles al sesgo y no a la intervención. En estudios sin grupo control, conocer bien el tipo de pacientes y cuál es su expectativa sin tratamiento, es primordial. Otro estudio con 80 pacientes con cloroquina y azitromicina muestra una elevadísima “curación” virológica y clínica², lo cual puede entusiasmarlos; pero ese mismo resultado virológico aparece igualmente sin tratamiento, a juzgar por un pequeño ensayo clínico piloto en el que ambas ramas se recuperaban virológicamente, tanto con cloroquina como sin ella¹⁰. Por otra parte, sabemos que la letalidad en el global de infectados no es elevada¹¹, así que las curaciones podrían reflejar simplemente la evolución natural de la enfermedad. En contraste, un resultado similar, pero en pacientes graves o críticos, como el conseguido en 20 pacientes con tocilizumab¹², sería más informativo. No obstante, no ha sido publicado formalmente y falta comprobar el efecto en un ensayo clínico.

Otro punto crucial es la variable utilizada. Más aún en situaciones como esta, importan las variables clínicas finales, orientadas al paciente, como la curación y la supervivencia, por encima de variables subclínicas, orientadas a la enfermedad, como la negativización de ARN vírico en el exudado orofaríngeo¹³. Estamos atentos a ensayos clínicos con cloroquina/hidroxicloroquina, que pueden empezar a mostrar beneficios en variables orientadas al paciente¹⁴.

4. Tener en cuenta que, ante la emergencia, hasta las revistas más prestigiosas relajan sus criterios de aceptación de manuscritos. Como siempre, pero especialmente ahora, disponer de un ensayo clínico –máxima evidencia– en una revista del máximo prestigio, no nos libera de analizarlo.

El reciente ensayo de lopinavir/ritonavir publicado en el *New England Journal of Medicine*, con resultado fallido, muestra un reducción numérica de mortalidad de un tercio, pero no hay diferencia significativa¹⁵. Es evidente que carece de poder estadístico para detectar un resultado que podría ser de alta relevancia, y podríamos desechar el tratamiento demasiado pronto. Habrá que comprobarlo con un estudio más potente.

5. Mantenerse al día: las decisiones deben revisarse y pueden cambiar. Lo que ayer parecía mejor opción, hoy puede descartarse por un estudio de mayor calidad. En situaciones de elevada incertidumbre, lo razonable y ético es actuar en cada momento con la información precaria que se tiene, sin resistirse a enmendar los protocolos, ni denostar a quienes tomaron una decisión sostenida por el conocimiento disponible en su momento.

6. Realizar una lectura multidisciplinar antes de decidir. Especialmente cuando hay más riesgo de sesgo y menos nivel de evidencia, son aún más necesarias visiones complementarias, unas más clínicas, otras más metodológicas, para evaluar lo que leemos y analizar todos los aspectos necesarios.

7. Revisar pros y contras para tomar decisiones realistas y prácticas. Hay que evitar en lo posible actuar “en caliente”, tras leer el último estudio o tener la última idea. Ponerse a escribir y fundamentar las decisiones, ayuda a sopesar todas las variables, considerando en el equipo todos los aspectos: eficacia, seguridad, adecuación y coste. Por ejemplo, la posibilidad de éxito con lopinavir/ritonavir debe ser sopesada con sus interacciones –p. ej., con el midazolam que se utiliza en cuidados intensivos–.

8. Evaluar y comunicar. No pensemos que la investigación es tarea de otros, ni dejemos que el virus salga indemne de nuestro entorno sanitario; es preciso asumir la investigación como tarea propia. Investigar salva vidas. Ya que usamos terapias con incertidumbre, analicemos y documentemos a tiempo los resultados. En España, el Registro Español de Estudios Clínicos permite, simplemente tecleando “COVID” en su buscador, encontrar los estudios abiertos y contactar con el promotor.

De esta forma, incorporando la evidencia de forma ordenada y dinámica, incluso contribuyendo a generarla en la medida de nuestras posibilidades, conseguiremos conocer mejor el enemigo al que nos enfrentamos para derrotarle cuanto antes. La batalla de la información científica es crucial.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ioannidis JPA. Coronavirus disease 2019: the harms of exaggerated information and non-evidence-based measures. *Eur J Clin Invest*. [Internet]. 2020 Mar 19 [cited

- 2020 Mar 30];e13222. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/eci.13222>.
2. Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Sevestre J, et al. Clinical and microbiological effect of a combination of hydroxychloroquine and azithromycin in 80 COVID-19 patients with at least a six-day follow up: an observational study. Running title: Hydroxychloroquine-Azithromycin and COVID-19 [Internet]. [cited 2020 Mar 30]. Available from: <https://www.mediterranee-infection.com/wp-content/uploads/2020/03/COVID-IHU-2-1.pdf>.
3. Touret F, de Lamballerie X. Of chloroquine and COVID-19. Vol. 177, *Antiviral Research*. Elsevier B.V.; 2020. p. 104762.
4. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ, et al. Correspondence COVID-19: consider cytokine storm syndromes and. *Lancet* [Internet]. 2020 Mar 28 [cited 2020 Mar 30];6736(20):19-20. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0).
5. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. [Internet]. 2020 Mar 13 [cited 2020 Mar 30]. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2763184>.
6. Sackett DL, Rosenberg WMC, Gray JAM, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. 1996. *Clin Orthop Relat Res*. 2007 Feb;455:3-5.
7. Tratamientos disponibles para el manejo de la infección respiratoria por SARS-CoV-2 - Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. [cited 2020 Mar 30]. Available from: <https://www.aemps.gob.es/la-aemps/ultima-informacion-de-la-aemps-acerca-del-covid19/tratamientos-disponibles-para-el-manejo-de-la-infeccion-respiratoria-por-sars-cov-2/?lang=en>.
8. Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. [Internet]. 2020 [cited 2020 Mar 30]. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/medrxiv/early/2020/03/20/2020.03.16.20037135.full.pdf>.
9. Glynn RJ, Schneeweiss S, Stürmer T. Indications for propensity scores and review of their use in pharmacoepidemiology. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. [Internet]. 2006 Mar [cited 2020 Mar 30];98(3):253-9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16611199>.
10. Jun C, Danping L, Li L, Liu P, Qingnian XU, Lu X, et al. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 (COVID-19). *J Zhejiang Univ* [Internet]. 2020 [cited 2020 Mar 30];3. Available from: <http://www.zjujournal.com/med>.
11. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA - J Am Med Assoc* [Internet]. 2020 [cited 2020 Mar 30]. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2762130>.
12. Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B, et al. Effective Treatment of Severe COVID-19 Patients with Tocilizumab [Internet]. 2020 [cited 2020 Mar 30]. Available from: <https://www.ser.es/wp-content/uploads/2020/03/TCZ-and-COVID-19.pdf>.
13. Ebell MH, Siwek J, Weiss BD, Woolf SH, Susman J, Ewigman B, et al. Strength of Recommendation Taxonomy (SORT): A Patient-Centered Approach to Grading Evidence in the Medical Literature. Vol. 69, *American Family Physician*. 2004. p. 548-56.
14. Chen Z, Hu J, Zhang Z, Jiang S, Han S, Yan D, et al. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. *medRxiv* [Internet]. 2020 Mar 31 [cited 2020 Apr 1];2020.03.22.20040758. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.22.20040758v2>.
15. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. [Internet]. 2020 Mar 18 [cited 2020 Mar 30];NEJMoa2001282. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2001282>.

Criterios para incorporar la evidencia ante un reto emergente

Distinguir investigación publicada (“peer-review”) de la que aún no lo está

Considerar la mejor evidencia científica disponible, sin caer en “infoesclerosis”

Afinar la lectura crítica evaluando sesgos (inversamente proporcionales al nivel de evidencia)

Tener en cuenta que, ante la emergencia, las revistas relajan sus criterios de aceptación

Mantenerse al día: las decisiones deben revisarse y pueden cambiar

Realizar una lectura multidisciplinar antes de decidir

Revisar pros y contras para tomar decisiones realistas y prácticas

Asumir la investigación: evaluar y publicar