

Evidencia científica en tiempos de coronavirus

“El lector lee de acuerdo a su propia manera y mente, y de acuerdo a la capacidad mental y entendimiento de un momento particular”.

Rabbi Schneur Zalman, 1745. Tanya

En las últimas semanas hemos sido testigos de una alteración sustancial en el proceso de interpretación de la evidencia científica, que atenta contra el concepto originado hace varias décadas, de medicina basada en la evidencia (MBE).

En 2007, el *British Medical Journal* publicó el resultado de una encuesta sobre los 15 hitos más importantes de la medicina, en la que la MBE obtuvo la séptima posición⁽¹⁾.

La MBE tiene sus orígenes en 1981, cuando un grupo de investigadores liderado por David Sackett publica en el *Canadian Medical Association Journal* una guía acerca de cómo los médicos deberían interpretar la evidencia científica⁽²⁾. En la misma se destaca el poco tiempo disponible para evaluar los trabajos científicos, y se proponen 10 puntos a considerar, postulando al ensayo clínico randomizado como el ápice de calidad de la MBE.

El proceso de revisión por pares (*peer review*) comenzó en 1791 en la *Royal Society of Edinburgh* cuando “el editor envió a evaluación una serie de ensayos a personas que él consideraba expertos en el tema”⁽³⁾.

El proceso de arbitraje por pares tiene grandes ventajas y desventajas. Dentro de las primeras, el proceso tiene la intención de que el trabajo sea evaluado por expertos en metodología y en el área de investigación del manuscrito, lo que permite que se evalúe la calidad científica y eventuales sesgos, y por lo tanto, el sustento de las conclusiones. Este proceso evita que el lector deba ser un experto en la materia para analizar el trabajo. En cuanto a las desventajas, están relacionadas con los sesgos del árbitro respecto al tema tratado, y con el tiempo requerido para completar el proceso de arbitraje, que al prolongarse, retrasa la difusión del conocimiento, y así la implementación de tratamientos potencialmente beneficiosos. La propia *Royal Society* menciona que poner el sello de arbitraje por pares no implica que el trabajo es mejor o peor que uno no revisado por pares.

Por estas razones, en los últimos años han surgido sitios de publicación *preprint*, donde los autores pueden enviar su manuscrito y recibir la opinión o arbitraje de todo el público. Este proceso es simultáneo al arbitraje formal. Los artículos reciben un *doi* (digital object identifier) y están clasificados por áreas. En medicina, los servidores *preprint* más importantes son *medRxiv* y *bioRxiv*, dirigidos por el Dr. John R. Inglis.

En esta modalidad, el manuscrito se publica en bruto, pudiendo esconder un diamante en su interior o ser simplemente carbón.

La pandemia por coronavirus (SARS-CoV-2) ha desencadenado un gran estímulo entre investigadores, por encontrar o aportar evidencia que permita enlentecer o detener la diseminación y consecuencias del virus. Este estímulo muchas veces tiene un fin altruista y otras, la necesidad de tener la primicia que desencadene el mayor número de “me gusta” en las redes sociales. En este contexto, se disemina y muchas veces se toma como absoluta, información proveniente de estudios en *preprint*. Esta primitiva necesidad de tener la primicia o el reconocimiento, puede tener consecuencias graves y no intencionales en la salud comunitaria, cuando hablamos de la difusión de ensayos o estudios clínicos preliminares. Obviamente esto depende de la capacidad del receptor para distinguir entre lo cierto, lo erróneo y aquello en vías de corroborar. Sin embargo, cuando este tipo de información se hace pública, sobre todo en un momento de crisis y desesperación, puede llevar a que médicos inexpertos en metodología científica adopten tratamientos potencialmente fútiles o con efectos adversos.

En estos días podemos encontrar sentencias del estilo: “vamos a hacerle un tratamiento médico, no está claro su beneficio pero igual mal no le va a hacer”. La futilidad de un tratamiento médico implica la inexistencia de evidencia acerca de que la administración del tratamiento mejore la evolución clínica. Los intensivistas manejan frecuentemente este término ya que muchas veces deben recurrir a un uso compasivo de tratamientos para los cuales no existe evidencia de su beneficio. En los pacientes cuyo estado no es crítico, el

uso de medicación sin evidencia de beneficio, no solo es incorrecto sino que puede generar efectos adversos graves no justificados.

En cuanto a los ensayos clínicos referentes a la enfermedad COVID-19, los beneficios que se buscan son: menor internación en CTI, menor mortalidad, y menos complicaciones. Estos son en esencia los efectos que esperamos en todo tratamiento al compararlo con placebo, o con el tratamiento estándar, si existiese. En muchos casos, se avala el uso de medicación con efecto beneficioso en variables sustitutas (del inglés “*surrogate*”) y no en variables duras como las mencionadas previamente.

Recientemente se publicó un pequeño ensayo en el que se demostró que el uso de hidroxiclороquina (HCQ) disminuye la carga viral en pacientes con coronavirus⁽⁴⁾. El mismo ha sido utilizado como argumento para introducir la HCQ como medicación de primera línea en pacientes con COVID-19. Independientemente de algunas fallas metodológicas del mencionado estudio, la carga viral es una variable sustituta, que no se asocia a variables duras. Lo que es aún más preocupante es que actualmente ese manuscrito (que ha generado tanto revuelo al punto de ser usado por el presidente de Estados Unidos, Donald Trump, como punta de lanza para impulsar el uso de HCQ), está actualmente siendo revisado por la propia editorial debido a inconsistencias y dudas éticas sobre el mismo⁽⁵⁾. No está claro si debemos prescribir tratamientos que han demostrado mejorar parámetros bioquímicos pero no variables clínicas duras, y de hecho varias agencias de medicamentos usan diferentes criterios al respecto.

En el caso de COVID-19, no existe tratamiento estándar por lo cual todos los ensayos clínicos deberían comparar con placebo. Aunque esto parezca evidente, de los 534 ensayos clínicos actualmente registrados en clinicaltrials.gov sobre esta enfermedad, muchos de ellos no cumplen esta premisa. Por ejemplo, un ensayo clínico compara el uso de metilprednisolona vs tocilizumab (NCT04345445) y otro el de HCQ vs azitromicina (NCT04329832). Todos ellos se embarcan en un proceso de experimentación con pacientes, usando dos tratamientos, sin saber si alguno de ellos es mejor que no hacer nada (es decir, mejor que el placebo).

Finalmente, quisiera remarcar que transitar por situaciones emergentes no es justificación para no respetar la metodología científica o la MBE. Siempre existe lugar para realizar ensayos clínicos randomizados que permitan dar respuestas sólidas para avanzar en línea recta y no girar en redondo. Todos nos cuestionamos cómo será nuestra vida una vez que terminen las medidas actuales tendientes al distanciamiento social. Aunque puede no ser el momento, quizás valga la pena cuestionarse cómo se evaluará la evidencia científica médica luego de la pandemia.

Dr. Victor Dayan

Bibliografía

1. **Douglas K.** Milestones, tombstones, and sex education. *BMJ*. 2007;334:0-a.
2. **Sackett D.** How to read clinical journals: I. why to read them and how to start reading them critically. *Can Med Assoc J*. 1981;1245:555-8.
3. **Benos DJ, Bashari E, Chaves JM, Gaggar A, Kapoor N, LaFrance M, et al.** The ups and downs of peer review. *Adv Physiol Educ*. 2007;31:145-52.
4. **Gautret P, Lagier JC, Parola P.** Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int. J. Antimicrob. Agents* – In Press 17 March 2020 – doi : 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949).
5. www.nytimes.com/2020/04/14/science/coronavirus-disinformation.html.