

L'avaluació de l'eficàcia terapèutica en temps de pandèmia

XAVIER BONFILL COSP¹

Departament de Pediatria, d'Obstetrícia i Ginecologia, i de Medicina Preventiva i Salut Pública de la Universitat Autònoma de Barcelona

1. INTRODUCCIÓ

Com avaluar objectivament els efectes dels tractaments és un repte metodològic, sanitari i social de primera magnitud que va lligat indefectiblement al mateix desenvolupament de la medicina i a la innovació tecnològica. Diverses disciplines i especialitats, com ara l'Epidemiologia Clínica, la Farmacologia Clínica i l'Economia de la Salut, entre altres, s'han especialitzat en aquest tipus d'anàlisis. Igualment, algunes iniciatives, com ara la medicina basada en l'evidència i la Col·laboració Cochrane, han intentat estendre els principis i els mètodes més sòlids per generar i interpretar bé el coneixement disponible sobre els pros i contres de les intervencions, independentment de la seva naturalesa.

En les darreres dècades s'han produït notables avenços en diversos aspectes de l'avaluació dels tractaments, però alhora s'ha posat de manifest la persistència de nombrosos problemes i limitacions (Bonfill, 2016). En l'àmbit de la recerca terapèutica, i més concretament dels assaigs clínics, aquests problemes potencials poden arribar a anorrear en molt bona part la seva rellevància i credibilitat: criteris massa restrictius de selecció dels participants, assignació o emmascarament incorrectes, desviacions respecte al protocol inicial, grandària insuficient de la mostra, interrupció prematura dels estudis, selecció o anàlisi interessada dels resultats, abús de les variables compostes, poca consideració dels efectes adversos i burocratització excessiva dels procediments, entre d'altres. Igualment remarcable és la poca investigació independent i la gran supeditació dels assaigs clínics a l'agenda científica que determina la indústria, clamorosa quan es tracta d'intervencions no farmacològiques. Entre altres efectes, tot això comporta un excessiu nombre d'estudis

1. A/e: XBonfill@santpau.cat.

massa redundants, de biaixos de publicació, de conflictes d'interès i de conductes irregulars que fins i tot poden incloure frau o manipulacions.

Les revisions sistemàtiques juguen i poden jugar un paper imprescindible de filtre i síntesi de la recerca primària, per així fer front al gran volum d'informació derivada dels nombrosos estudis realitzats, que es troben dispersos i sovint poc accessibles; per l'eficiència que suposa consultar una sola font que conté la informació degudament garbellada, sintetitzada i contextualitzada; per discriminar els estudis en funció de la seva qualitat i eliminar els que estan massa esbiaixats; per la necessitat d'anar actualitzant els resultats a mesura que apareixen nous estudis de recerca; per analitzar les causes de la possible inconsistència entre els resultats d'estudis aparentment similars i així planificar millor els estudis futurs gràcies al fet d'identificar les preguntes més rellevants pendents de respondre's. Malauradament, durant aquesta pandèmia les revisions sistemàtiques han pogut superar només parcialment la magnitud de la problemàtica descrita, tant per la pressió existent per aplicar immediatament els tractaments que apuntaven algun possible benefici, sense esperar a la seva pertinent validació, com per les mateixes limitacions intrínseques d'aquest tipus de síntesis, com ara la baixa qualitat de molts estudis primaris, l'extensió dels biaixos de publicació, l'aplicació de mètodes de revisió inadequats i la redundància d'una bona part de les revisions realitzades (Bonfill, 2016).

Com a conseqüència de tota aquesta situació, la majoria dels efectes terapèutics derivats de la recerca mèdica són falsos positius o s'han exagerat substancialment, i un excessiu nombre de descobriments científics prometedors no acaben de complir ni de bon tros les expectatives creades. Des d'un punt de vista pràctic, això s'ha traduït en una incorporació molt erràtica, interessada i variable dels nous tractaments, amb una notable sobrevaloració dels seus beneficis que ha generat la consegüent sobreutilització acompanyada d'una subvaloració dels seus efectes adversos i dels costos associats (Joannis, 2005).

La irrupció d'una pandèmia com la de la COVID-19 ha creat un escenari estressant per a la recerca terapèutica en el qual han conviscut de manera contradictòria molts dels factors positius i negatius que ja existien prèviament, i alhora n'han aparegut de nous. L'objectiu d'aquesta presentació és fer una recopilació, per força molt esquemàtica, dels elements més remarcables que s'han produït en l'avaluació de l'eficàcia dels tractaments durant la pandèmia de COVID-19.

2. LES PROVES D'ESTRÈS IMPOSADES PER LA PANDÈMIA

Davant de l'amenaça vital i global que es va percebre des de l'inici de la pandèmia, molts investigadors de tot el món es van posar en marxa febrilment per intentar trobar remeis terapèutics que permetessin salvar el màxim possible de

vides. Entre els resultats positius d'aquest esforç, cal destacar en primer lloc la generació i l'avaluació de vacunes altament efectives i prou segures en un temps realment molt curt, la qual cosa contribuirà de manera decisiva al control progressiu de la pandèmia. Igualment, s'ha pogut determinar l'eficàcia d'alguns tractaments (per ex., la dexametasona) i la desfavorable relació entre beneficis i riscos d'altres medicaments (per ex., la hidroxicloroquina), mentre que la resta de teràpies de moment semblen tenir com a molt una eficàcia limitada. Globalment, s'ha posat en valor la importància de la recerca científica per donar respostes vàlides a molts dels reptes plantejats i, en el camp de l'avaluació terapèutica, s'ha divulgat a la població la necessitat de comparar els tractaments o les vacunes mitjançant assaigs clínics, els quals, per tant, han quedat en certa manera revalorats (Pezzani, 2020).

Tanmateix, és necessari fer una valoració autocrítica de fins a quin punt en plena pandèmia ha funcionat bé el sistema imperant per avaluar els tractaments i per incorporar els seus resultats a la pràctica clínica. De fet, es pot comprovar com els problemes, ja esmentats abans, que presentava la recerca terapèutica en època pre-COVID s'han agreujat i multiplicat en moments de crisi com els que estem vivint. Destacarien els següents aspectes:

— S'han tractat milers de pacients de COVID a tot el món sense suficient base científica, a partir de casos anecdòtics o extrapolacions d'altres malalties, molt més enllà de les indicacions aprovades per als tractaments i subvalorant la possibilitat de produir més mal que bé. S'ha posat el principi altruista d'ajudar els pacients (beneficència) per davant del principi de no-maleficència (abans que res, no fer mal). Actuar per actuar sovint és pitjor que no fer res, tot i que això pugui semblar insensible o negligent (Zagury-Orly i Schwartzstein, 2020; Rome i Avorn, 2020; McCartney, 2020).

— El nombre i la velocitat amb què s'han dut a terme estudis científics sobre la COVID-19 (>100.000), entre ells més de 4.000 assaigs clínics, no té precedents però la majoria dels estudis terapèutics són petits, no registrats, no cegats i centrats en un nombre reduït d'opcions. La utilitat última d'aquesta agenda de recerca és molt qüestionable i per tant molts assaigs segurament són fútils, suposen un malbaratament de recursos i generen molta confusió (Carley *et al.*, 2020; Glasziou *et al.*, 2020).

— Pràcticament no s'ha impulsat cap assaig sobre intervencions no farmacològiques, ni sobre estratègies d'escalada o desescalada de les restriccions (Cristea *et al.*, 2020).

— S'ha posat de manifest la manca d'estructures de coordinació i prioritització de la recerca clínica a la gran majoria de països. Sortosament, algunes de les plataformes que sí que s'han creat (per exemple RECOVERY, WHO SOLIDARITY, DISCOVERY, REMAP-CAP, ACTIV) han permès respondre adequadament a

moltes preguntes cabdals a partir de grans estudis amb dissenys multicèntrics, pragmàtics i adaptatius (Janiaud *et al.*, 2020).

— S’han anat impulsant iniciatives col·laboratives internacionals (per exemple, OMS, Cochrane, MAGIC, BMJ, COVID-END) per dur a terme revisions ràpides dels estudis primaris a partir de preguntes prioritàries, així com metaanàlisis vives (*living*) per sintetitzar i mantenir actualitzats els resultats quan van apareixent més estudis, tot i que no sempre és possible per la manca de polítiques per compartir dades primàries (Ewers *et al.*, 2021). Però aquestes estructures són molt útils per fer anàlisis comparatives de diferents tractaments i per elaborar eficientment recomanacions que tinguin en compte la seguretat, el pronòstic i les preferències dels pacients abans de difondre-les àmpliament i així poder combatre la infodèmia que patim (Lamontagne *et al.*, 2021).

— Poca capacitat per dur a terme estudis observacionals innovadors a partir de les in comptables dades assistencials i socials generades durant la pandèmia, a causa, entre altres factors, del desplegament insuficient i massa administratiu dels registres existents. Hi ha un gran contrast amb algunes experiències internacionals (Wood *et al.*, 2021).

3. CONCLUSIONS

Les pandèmies suposen una greu amenaça per a la humanitat, però també ho és no aprofitar tota la potencialitat del mètode científic per avaluar els tractaments disponibles i així reduir la incertesa en la presa de decisions. No teníem la salut pública ni el sistema sanitari prou preparats per fer front a una pandèmia com aquesta, però tampoc un sistema prou estratègic d’avaluació dels tractaments i d’incorporació racional dels seus resultats a la pràctica clínica. Un repte global com el de la COVID-19 requereix respostes i governances globals, també en l’àmbit de la recerca terapèutica. La medicina acumula, al costat de grans i indubtables èxits, un munt de grans i petits desastres a causa de la introducció precipitada de tractaments no prou avaluats. Per això, una pandèmia és temps d’aixecar els estàndards científics, no d’abaixar-los. Necessitem fer menys, no més, recerca clínica, però que sigui de millor qualitat i que estigui prou justificada. La preparació per a futures pandèmies o, simplement, per encarar millor els antics i els nous problemes de salut que tenim requereix replantejar el sistema actual d’avaluació terapèutica i l’extensió dels seus resultats a la pràctica clínica. Ja fa temps que estan en marxa nombroses i diverses iniciatives a tot el món que estan treballant en aquesta mateixa direcció. No les podem ignorar; sumem-nos-hi activament.

BIBLIOGRAFIA

- BONFILL, X. (2016). «La importància de la recerca clínica de qualitat per informar les decisions terapèutiques en salut: reptes i perspectives», discurs de recepció. Secció de Ciències Biològiques, Institut d'Estudis de la Salut.
- CARLEY, S.; HORNER, D.; BODY, R.; MACKWAY-JONES, K. (2020). «Evidence-based medicine and COVID-19: what to believe and when to change». *Emerg Med J.* (setembre) 37(9), p. 572-575. DOI: 10.1136/emered-2020-210098. [Epub 10 juliol. PMID: 32651176.]
- CRISTEA, I. A.; NAUDET, F., i IOANNIDIS, J. P. (2020). «A. Preserving equipoise and performing randomised trials for COVID-19 social distancing interventions». *Epidemiol Psychiatr Sci.* (28 octubre) 28; 29:e184. DOI: 10.1017/S2045796020000992. PMID: 33109299; PMCID: PMC7674786.
- EWERS, M.; IOANNIDIS, J. P. A.; PLESNILA, N. (2021) «Access to data from clinical trials in the COVID-19 crisis: open, flexible, and time-sensitive». *J Clin Epidemiol.* (febrer) 130, p. 143-146. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2020.10.008. [Epub 2020 (14 oct. PMID: 33068714; PMCID: PMC7554475.)]
- GLASZIOU, P. P.; SANDERS, S., i HOFFMANN, T. (2020). «Waste in covid-19 research». *BMJ* (12 maig); 369:m1847. DOI: 10.1136/bmj.m1847. PMID: 32398241.
- IOANNIDIS, J. P. A. (2005). «Why most published research findings are false». *PLoS Med* 2(8): e124.
- JANIAUD, P.; AXFORS, C.; VAN'T HOOFT, J.; SACCILOTTO, R.; AGARWAL, A.; APPENZELLER-HERZOG, C.; CONTOPOULOS-IOANNIDIS, D. G.; DANCHEV, V.; DIRNAGL, U.; EWALD, H.; GARTLEHNER, G.; GOODMAN, S. N.; HABER, N. A.; IOANNIDIS, A. D.; IOANNIDIS, J. P. A.; LYTHGOE, M. P.; MA, W.; MACLEOD, M.; MALIČKI, M.; MEERPOHL, J. J.; MIN, Y.; MOHER, D.; NAGAVCI, B.; NAUDET, F.; PAULI-MAGNUS, C.; O'SULLIVAN, J. W.; RIEDEL, N.; ROTH, J. A.; SAUERMAN, M.; SCHANDELMAIER, S.; SCHMITT, A. M.; SPEICH, B.; WILLIAMSON, P. R.; HEMKENS, L. G. (2020). «The worldwide clinical trial research response to the COVID-19 pandemic - the first 100 days». *F1000Res* (2 octubre) 9, p. 1193. DOI: 10.12688/f1000research.26707.2. PMID: 33082937; PMCID: PMC7539080.
- LAMONTAGNE, F.; AGORITSAS, T.; SIEMIENIUK, R.; ROCHWERG, B.; BARTOSZKO, J.; ASKIE, L.; MACDONALD, H.; AMIN, W.; BAUSCH, F. J.; BURHAN, E.; CECCONI, M.; CHANDA, D.; DAT, V. Q.; DU, B.; GEDULD, H.; GEE, P.; NERINA, H.; HASHIMI, M.; HUNT, B. J.; KABRA, S.; KANDA, S.; KAWANO-DOURADO, L.; KIM, Y. J.; KISSOON, N.; KWIZERA, A.; LEO, Y. S.; MAHAKA, I.; MANAI, H.; MINO, G.; NSUTEBU, E.; PSHENICHNAYA, N.; QADIR, N.; RANGANATHAN, S. S.; SABZWARI, S.; SARIN, R.; SHARLAND, M.; SHEN, Y.; SOUZA, J. P.; STEGEMANN, M.; UGARTE, S.; VENKATAPURAM, S.; VUYISEKA, D; PRELLER, J.; BRIGNARDELLO-

- PETERSEN, R.; KUM, E.; QASIM, A.; ZERAATKAR, D.; OWEN, A.; GUYATT, G.; LYTUVYN, L.; DIAZ, J.; VANDVIK, P. O.; JACOBS, M. (2021). «A living WHO guideline on drugs to prevent covid-19». *BMJ* (1 març); 372:n526. DOI: 10.1136/bmj.n526. PMID: 33649077.
- McCARTNEY, M. (2020). «COVID-19: has EBM been replaced by hype-based medicine?» *Drug Ther Bull* (juliol) 58(7), p. 99-100. DOI: 10.1136/dtb.2020.000029. [Epub 25 maig. PMID: 32451323.]
- PEZZANI, M. D. (2020). «COVID-19 outbreak: the gold rush and the responsibilities of the scientific community». *Clin Microbiol Infect.* (26 setembre) (9), p. 1123-1124. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.05.002. [Epub de 15 maig. PMID: 32422407; PMCID: PMC7227547.]
- ROME, B. N.; AVORN, J. (2020). «Drug Evaluation during the Covid-19 Pandemic». *N Engl J Med.* (11 juny); 382(24), p. 2282-2284. DOI: 10.1056/NEJMp2009457. [Epub 14 abril. PMID: 32289216.]
- WOOD, A.; DENHOLM, R.; HOLLINGS, S.; COOPER, J.; IP, S.; WALKER, V.; DENAXAS, S.; AKBARI, A.; BANERJEE, A.; WHITELEY, W.; LAI, A.; STERNE, J.; SUDLOW, C.; CVD-COVID-UK CONSORTIUM. (2021). «Linked electronic health records for research on a nationwide cohort of more than 54 million people in England: data resource». *BMJ* (7 abril); 373:n826. DOI: 10.1136/bmj.n826. PMID: 33827854.
- ZAGURY-ORLY, I; SCHWARTZSTEIN, R. (2020), «M. Covid-19 - A Reminder to Reason». *N Engl J Med.* (16 juliol); 383(3):e12. DOI: 10.1056/NEJMp2009405. [Epub 28 abril. PMID: 32343505.]