

Sobre ensayos y registros

ALFREDO C. PIOMBO*

La enorme importancia que los ensayos clínicos randomizados (ECR) tienen, han tenido y seguirán teniendo en la progresión del conocimiento científico es un tema que no admite controversias. El auge de la "medicina basada en la evidencia", que no reemplaza sino que complementa y da razón científica a la "medicina basada en la experiencia" (verdadero origen del conocimiento médico) así lo demuestra.

Los ECR son ejemplos de lo que se conoce como estudios epidemiológicos analíticos de intervención, una forma de estudios prospectivos de cohortes. (1) El tipo de drogas utilizadas actualmente en cardiología, por tener un efecto pequeño o moderado sobre una enfermedad determinada, requieren necesariamente esta clase de ensayos para poder conocer su eficacia. Existen otras formas de intervenciones (p. ej., antibióticos, ciertas vacunas, cardioversión eléctrica, etc.) que, dada la gran magnitud de su efecto terapéutico, hacen innecesaria la realización de ECR.

La avalancha de ECR que ha soportado la cardiología en los últimos años, algunos de extraordinaria relevancia, otros de escaso impacto y muchos absolutamente descartables, ha hecho perder de vista otro tipo de estudios, ciertamente más sencillos y modestos, pero epidemiológicamente imprescindibles. Se trata de los así llamados registros. Un registro es simplemente un estudio epidemiológico de tipo descriptivo-observacional, sin intervenciones terapéuticas controladas. (1)

Los registros son estudios habitualmente subestimados, considerados "inferiores" en relación con los estudios de intervención. Esto dista de ser cierto. La comparación entre registros y ECR no es lógica, pues la información brindada por estos dos tipos de estudios es diferente y claramente complementaria.

El efecto de una intervención terapéutica determinada en la sobrevida o la calidad de vida de una población con una patología dada sólo puede ser conocido con alto grado de certeza mediante la implementación de un ECR. Así, hoy conocemos los beneficios de la aspirina y de los trombolíticos en el

infarto agudo de miocardio, los resultados de la cirugía de revascularización miocárdica en los pacientes coronarios o el aporte de los inhibidores de las glucoproteínas IIb-IIIa en los síndromes isquémicos agudos, mencionados meramente a título de ejemplo. (2-7)

Los registros son estudios científicos destinados a contestar otro tipo de preguntas, y en ese sentido pueden ser vistos como complementos de los ECR. Un registro, entre otras propiedades, examina la repercusión que los resultados de un ECR han tenido en la comunidad médica y por ende en la población enferma. El ECR nos da a conocer el efecto de una intervención médica sobre una muestra de población siempre seleccionada (sesgo inevitable por más representativa que sea la muestra) por los criterios de inclusión. De esta forma, la extrapolación de los resultados de un ECR a grupos de pacientes que fueron excluidos del estudio (por razones de edad, sexo, raza, antecedentes, etc.), si bien en muchos casos se lleva a cabo en la práctica médica, siempre es peligrosa.

Tan importante es conocer el efecto de una intervención determinada como el empleo real de esa intervención en la práctica médica. Es sabido que los resultados de los grandes ensayos no se trasladan en forma directa e inmediata a la práctica clínica diaria. Si bien en algunos casos pueden hacerlo con relativa rapidez, en otros pueden demorar meses o años y en unos pocos prácticamente no llegan a ser incorporados. Múltiples factores se interponen en el camino que lleva de un ECR a la difusión masiva de sus resultados: la publicación de los estudios (muchos de ellos con resultados negativos no son aceptados para su publicación), el manejo de los resultados por la industria farmacéutica (*merchandising*), la relación costo-beneficio, la interpretación por parte de los profesionales y los prejuicios más o menos arraigados que ellos poseen sobre ciertas drogas u otro tipo de intervenciones.

Como ejemplo pueden citarse los resultados del estudio GUSTO-1, que demostró cierta superioridad

* Jefe de Unidad Coronaria. Hospital del Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires Dr. Cosme Argerich
Dirección para separatas: Av. Montes de Oca 1108, 5° "I", (1271) Buenos Aires, Argentina - Tel. 4302-8295 - Fax 4300-3742 - E-mail: apiombo@intramed.net.ar

(pequeña pero significativa) del activador tisular del plasminógeno sobre la estreptoquinasa en el tratamiento del infarto agudo de miocardio. (8) Sus resultados fueron adoptados masivamente en los Estados Unidos a diferencia de nuestro país, en donde la conducta de los cardiólogos de indicar estreptoquinasa prácticamente no varió. La diferente disponibilidad de recursos y la utilización adecuada de la relación costo-beneficio explican las diferencias. Los resultados de los ensayos sobre bloqueantes de los receptores beta en pacientes con insuficiencia cardíaca constituyen también un tema interesante relativo a esta cuestión. Si bien la evidencia a favor de este tratamiento crece día a día, se puede presumir que el tiempo que mediará hasta su aceptación por parte de la comunidad médica será prolongado si tenemos en cuenta que la presencia de insuficiencia cardíaca ha sido clásicamente una contraindicación para el uso de betabloqueantes.

La complementación entre los ECR y los registros epidemiológicos queda claramente demostrada por la interacción que siempre ha existido entre ambos estudios. El estudio randomizado CASS y el registro CASS, el estudio GUSTO y su correspondiente base de datos, el estudio OASIS-2 y el registro OASIS son ejemplos paradigmáticos de lo antedicho. En los tres casos citados puede afirmarse que el volumen y la calidad de información de los registros han superado con creces los estudios de intervención correspondientes y han dado lugar a la publicación de innumerable cantidad de trabajos científicos. (9-18)

Por razones de espacio y por ser el ejemplo de mayor actualidad, tomaremos como referencia el estudio OASIS. (19) El estudio OASIS-2 (*Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes*) fue un ensayo clínico randomizado que incluyó 10.141 pacientes con síndromes isquémicos agudos sin supradesnivel del segmento ST en el electrocardiograma de ingreso. Fueron asignados en forma randomizada a recibir heparina no fraccionada o hirudina, ambas por vía endovenosa, sumadas al tratamiento habitual para estos cuadros clínicos. El doble punto final de muerte o infarto agudo de miocardio resultó ligeramente más favorable a la hirudina a las 72 horas (2% *versus* 2,6%; $p = 0,03$) para perder significación estadística a los 7 días (3,6% *versus* 4,2%; $p = 0,07$). Al tomar en cuenta un punto final triple, los resultados se mantienen significativos a los 7 días, con una diferencia absoluta del 1% entre ambos grupos. Se comprobó asimismo un ligero exceso de hemorragias, aunque no cerebrales, en el grupo hirudina.

El registro OASIS, por su parte, consistió en la confección de una gran base de datos de los pacientes ya descriptos, agrupados según los países de los que

provenían y según la complejidad del centro en el que ingresaban. (20) Las conclusiones más importantes fueron las siguientes: a) los países con mayores tasas de intervención (Estados Unidos y Brasil) tuvieron resultados similares en cuanto a la incidencia de infarto y muerte que aquellos con tasas de intervención (coronariografía, cirugía y angioplastia) mucho más bajas (Canadá, Australia, Hungría, Polonia), b) los países más intervencionistas presentaron un exceso de accidente cerebrovascular y de hemorragias graves en comparación con el resto, c) se comprobó una relación *inversa* entre el riesgo basal de los pacientes analizados y la frecuencia con que se realizaron procedimientos invasivos y d) los resultados se reprodujeron al comparar centros con laboratorio de hemodinamia y centros sin esa disponibilidad.

La información que brindan el estudio y el registro OASIS es completamente distinta y de implicancias prácticas de enorme diferencia pese a provenir de la misma población. El estudio randomizado, económicamente mucho más costoso, apenas ha podido demostrar una exigua diferencia a favor de la hirudina, por lo que aparece muy dificultosa la adopción de esta droga por parte de la comunidad cardiológica. El registro OASIS, en cambio, ha dado una información de formidable relevancia, que además se encuentra en consonancia con la de dos estudios que han comparado una estrategia invasiva contra una conservadora en la angina inestable y el infarto no Q. (21, 22)

La importancia del registro radica (aunque algunos lo utilicen como crítica) en que al no ser un estudio controlado permite "ver" la realidad de la práctica médica en un ambiente no diseñado ni configurado de antemano. Seguramente nadie diseñaría un estudio randomizado con el objetivo de que los pacientes de menor riesgo sean los más intervenidos, pero la implementación de un simple relevamiento epidemiológico muestra que esta situación se da en la práctica cardiológica, al menos en los centros pertenecientes a los países encuestados.

Los ECR y los registros son, pues, dos tipos de estudios epidemiológicos absolutamente válidos, que mediante un diseño distinto brindan respuestas para preguntas diferentes. Ante la pregunta ¿cuál es la mortalidad actual del infarto agudo de miocardio?, un error habitual es contestar sobre la base del resultado de estudios de intervención. Así, se puede llegar a creer que menos del 5% de los pacientes que sufren un infarto fallecen. La respuesta verdadera, por el contrario, se debe buscar en los registros-encuestas, de los que existen buenos ejemplos en nuestro medio. (23, 24) De esta forma se entenderá que la cifra real, en poblaciones no seleccionadas, se encuentra cercana al 10%.

La realización de relevamientos epidemiológicos debiera ser alentada en todos los niveles, sobre todo en los investigadores más jóvenes, erradicando el falaz concepto de que se trata de estudios menores en relación con los ECR, ya que nos permiten acceder a una información única, aplicable a cada región o país en particular, y de absoluta necesidad cuando se desea llevar a cabo una planificación sanitaria racional.

BIBLIOGRAFIA

1. Hennekens C, Buring J. Design strategies in epidemiologic research. *En: Epidemiology in Medicine*. Little, Brown & Co 1987.
2. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI): Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. *Lancet* 1986; 1: 397-402.
3. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group: Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both or neither among 17187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet* 1988; 2: 349-360.
4. European Coronary Surgery Study Group: Coronary artery bypass surgery in stable angina pectoris: survival at two years. *Lancet* 1979; 1: 889-897.
5. CASS Principal Investigators and their Associates: Myocardial infarction and mortality in the Coronary Artery Surgery Study (CASS) randomized trial. *N Engl J Med* 1984; 310: 750.
6. The EPIC Investigators: Use of a monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor in high-risk coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1994; 330: 956-961.
7. The Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms (PRISM-PLUS) Study Investigators: Inhibition of the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor with tirofiban in unstable angina and non-Q wave myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 338: 1488-1497.
8. The GUSTO Investigators: An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 329: 673-682.
9. Eagle K, Rihal C, Foster E y col. Long-term survival in patients with coronary artery disease: importance of peripheral vascular disease. The Coronary Artery Study (CASS) Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 1091-1095.
10. Cameron A, Davis K, Roger W. Recurrence of angina after coronary artery bypass surgery: predictors and prognosis (CASS Registry). *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 895-899.
11. Weiner D, Ryan T, Parsons L y col. Long-term prognostic value of exercise testing in men and women from the Coronary Artery Surgery Study (CASS) registry. *Am J Cardiol* 1995; 75: 865-870.
12. Caracciolo E, Davis K, Sopko G y col. Comparison of surgical and medical group survival in patients with left main equivalent coronary artery disease. Long-term CASS experience. *Circulation* 1995; 91: 2335-2344.
13. Pilote L, Califf R, Sapp S y col. Regional variation across the United States in the management of acute myocardial infarction. GUSTO-1 Investigators. Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries. *N Engl J Med* 1995; 333: 565-572.
14. Sgarbossa E, Pinski S, Barbagelata A y col. Electrocardiographic diagnosis of evolving acute myocardial infarction in the presence of left bundle-branch block. GUSTO-1 (Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries) Investigators. *N Engl J Med* 1996; 334: 481-487.
15. Newby K, Califf R, Guerci A y col. Early discharge in the thrombolytic era: an analysis of criteria for uncomplicated infarction from the Global Utilization of Streptokinase and t-PA for Occluded Coronary Arteries (GUSTO) trial. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 625-632.
16. Goodman S, Langer A, Ross A y col. Non-Q wave versus Q wave myocardial infarction after thrombolytic therapy. Angiographic and prognostic insights from the GUSTO-1 angiographic substudy. *Circulation* 1998; 97: 444-450.
17. White H, Barbash G, Califf R y col. Age and outcome with contemporary thrombolytic therapy. Results from the GUSTO-1 trial. *Circulation* 1996; 94: 1826-1833.
18. Betriu A, Califf R, Bosch X y col. Recurrent ischemia after thrombolysis: importance of associated clinical findings. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 94-102.
19. Estudio OASIS-2: Resultados preliminares presentados en el XX Congreso de la Sociedad Europea de Cardiología. Viena, Austria, agosto de 1998.
20. Yusuf S, Flather M, Pogue J y col, for the OASIS Registry Investigators: Variations between countries in invasive cardiac procedures and outcomes in patients with suspected unstable angina or myocardial infarction without initial ST elevation. *Lancet* 1998; 352: 507-514.
21. Anderson V, Cannon C, Stone P y col. One-year results of the Thrombolysis in Myocardial Ischemia (TIMI) III-B clinical trial. A randomized comparison of tissue-type plasminogen activator versus placebo and early invasive versus early conservative strategies in unstable angina and non-Q wave myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 1643-1650.
22. Boden W, O'Rourke R, Crawford M y col, for the Veterans Affairs Non-Q Wave Infarction Strategies in Hospital (VANQWISH) Trial Investigators: Outcomes in patients with acute non-Q-wave myocardial infarction randomly assigned to an invasive as compared with a conservative management strategy. *N Engl J Med* 1998; 338: 1785-1792.
23. Hirschson Prado A, Trivi M, Tajer C y col. Infarto agudo de miocardio en la Argentina. Tercera encuesta nacional SAC 1996. *Rev Argent Cardiol* 1998; 66: 63-72.
24. Piombo A, Salzberg S, Lowenberg T y col. Epidemiología del infarto agudo de miocardio en los hospitales públicos de la Capital Federal. *Rev Argent Cardiol* 1999; 67: 201-207.