

Ciencia bajo estrés. Efectos de la pandemia sobre la investigación

Science Under Stress. The Pandemic Effects on Research

20 de junio de 2020

JOSÉ LUIS NAVARRO ESTRADA¹

A veces sorprende mirar hacia el pasado, en este caso reciente, y ver cómo se suceden y encadenan los hechos, de una manera antes impensable. Surge esta reflexión tras elaborar este escrito, cuyo objetivo central fue analizar los sucesos que atañen a la investigación biomédica, con una narrativa aproximadamente cronológica.

El 13 de febrero de 2020; Collins y cols. (1), epidemiólogos de Oxford conocidos por sus grandes aportes a la terapéutica cardiovascular, publicaron una nota editorial (probablemente escrita antes de diciembre de 2019), que, a mi juicio, fue premonitrice. En ella, estos autores cuestionaban el valor de los estudios observacionales de grandes bases de datos refiriéndolos como el “mito de la evidencia del mundo real”. La razón del cuestionamiento era que, a pesar de complejos ajustes estadísticos, estos estudios mantenían un sesgo importante, ya que es imposible controlar todos los confundidores, lo que podría llevar a conclusiones falsas, inaceptables a la hora de aprobar un nuevo tratamiento. Los autores citados defienden los ensayos clínicos controlados como la única forma de acceder a una evidencia no sesgada, aunque de menor validez externa, precisamente por su rigurosidad. Lo más interesante es que ellos explican que la dificultad de realizar este tipo de ensayos se debe, en gran medida, a un exceso de burocratización ocasionado por regulaciones no originadas en la ciencia. En esa nota editorial, proponían una serie de oportunidades de mejora en la calidad y eficiencia, a fin de aumentar la amplitud de la evidencia aleatorizada.

En los momentos en que esas consideraciones salían a la luz, se hallaba en plena explosión uno de los fenómenos más extraordinarios vividos por la humanidad en los últimos cien años: la pandemia por el virus SARS-CoV-2 (coronavirus), enfermedad respiratoria aguda grave designada con el nombre de COVID-19.

El brote fue reportado en diciembre de 2019 en la ciudad de Wuhan, China, y el primer muerto se registró el 11 de enero de 2020; a partir de allí se difundió a tal velocidad que el 11 de marzo esta afección fue declarada pandemia por la Organización Mundial de la Salud (OMS). Durante los siguientes dos meses, se diseminó rápidamente por Europa y América, de modo que ha ocasionado ya millones de contagios y cientos de miles de muertes.

La primera y más elemental forma de combatir la diseminación de la enfermedad fue la “contención y mitigación” (es decir, aislamiento social, higiene, protección de contacto y gota) con el objetivo de “aplanar la curva”, medidas que fueron mayormente tomadas en febrero y marzo en los países de Occidente.

Casi al mismo tiempo fue clarificado que el proceso fisiopatogénico consistía en una fase inicial de respuesta viral, seguida de una de respuesta inmunitaria, y, finalmente, una fase hiperinflamatoria, con presencia de múltiples marcadores bioquímicos. Los primeros tratamientos fueron empíricamente dirigidos a esos procesos a partir de la aplicación inferencial de conocimientos previos.

Así, se han empleado diferentes fármacos antiinflamatorios (esteroides o no), antivirales y macrólidos, con respuestas clínicas inciertas.

Tomando súbita conciencia de la aterradora realidad, la humanidad asistió, perpleja, a lo que el visionario Bill Gates definió como “pandemia de la centuria” (2), ya que cumplía con cuatro postulados definitivos: 1) puede matar adultos jóvenes, 2) alta tasa de fatalidad. 3) transmisión muy eficiente, 4) puede ser contagiada por asintomáticos. Desde la ciencia médica, este momento de gran incertidumbre fue descrito por Fauci y cols. como una “navegación sin cartografía” (3), es decir, con rumbo desconocido. La frase “Nunca fue mayor la brecha entre lo que sabemos y lo que necesitamos saber” describe magistralmente la inermidad de la ciencia ante el fenómeno, que tuvo el agregado de una inusitada velocidad en su desarrollo, producto, en parte, de la movilidad en el mundo moderno.

Con la fase de contención y mitigación instalada, Fineberg propuso varios pasos para “aplanar la curva en diez semanas” (4), entre ellos, un comando unificado, practicar millones de pruebas diagnósticas, proveer protección al personal de salud y hacer un llamado urgente a la investigación. Pero la propuesta, en este punto, fue novedosa: “Aprendiendo mientras se actúa (*learning while doing*), investigación en tiempo real”.

Podríamos decir que en abril se difundió el objetivo general urgente y mandatorio de investigar, con aportes de fondos dedicados, para producir datos y tomar conductas sobre la base de esos datos. (5) A fin de abril, se publicó en *Lancet* el artículo “A real-time

dashboard of clinical trials for COVID-19" (6); en ese artículo se daba cuenta de ensayos clínicos en curso en los que se evaluaba la eficacia y seguridad de diversos tratamientos aplicados a pacientes con COVID-19. Por esa fecha, unos 500 protocolos estaban publicados en ClinicalTrials.gov. Se comparaban diferentes estrategias, pero casi todas ellas eran diseños de tipo "cabeza a cabeza" o contra tratamiento estándar. Llamó la atención la ausencia de estudios controlados contra placebo.

Poco después de esta explosión inicial, aparecieron los llamados de atención acerca de la ciencia "fuera de control" en tiempos de pandemia (7), definiéndola como "un legado tóxico de investigación de calidad pobre, con exceso de difusión en los medios, laxitud de control regulatorio y sesgo por intencionalidad, que ha aflorado dentro la legítima búsqueda de tratamientos efectivos para COVID-19".

La urgencia por investigar y llenar la brecha en el conocimiento en tiempos de crisis llevó a que se publicaran muchos datos sin buen significado estadístico, metodológicamente defectuosos, e, incluso, de dudosa procedencia. Los resultados así originados calaron profundamente en muchos profesionales de la salud (quizás demasiado crédulos o con insuficiente entrenamiento metodológico) y también en pacientes desesperados, alimentados por los medios desinformados o con demasiado sensacionalismo.

Desde la pandemia de la fiebre española, se sabe que investigar durante estas crisis es verdaderamente una pesadilla, tal como lo afirmó Rupert Blue, en 1918. Existe el deseo de probar con diferentes curas o tratamientos, a veces inefectivos, o aun dañinos; los medios se inundan de curas milagrosas, y malos estudios se reportan sin críticas adecuadas.

Como todo, el problema obliga a un retorno a las fuentes. Diferentes autores ya enfatizaron el concepto con el cual comenzó esta nota editorial: sin un estudio aleatorizado controlado con placebo no hay forma de saber si una droga particular funciona mejor que la ausencia de droga. La falla de no usar una apropiada rama de control ha llevado históricamente a falsas conclusiones. El ímpetu de ofrecer tratamientos no basados en estudios bien diseñados erosiona la ciencia de alta calidad y nos condena a errores de la antigüedad.

Por el mes de abril, la base ClinicalTrials.gov mostraba más de 450 estudios con hidroxiquina o cloroquinas asociadas o no a macrólidos, con ensayos bien diseñados destinados a responder la pregunta sobre su eficacia y seguridad sobre COVID-9 y auspiciados por la OMS. El 22 de mayo, Mehra y cols. publicaron en *Lancet* (8) un análisis retrospectivo de una base de datos de 671 hospitales en cinco continentes, con 14 888 pacientes tratados con esas drogas o con combinación de ellas, comparados con un grupo control de 81 144 pacientes infectados por coronavirus. El estudio no solo no pudo demostrar beneficio, sino que se observó aumento de la mortalidad y de arritmias letales.

A consecuencia de estos datos, los estudios aleatorizados en curso fueron suspendidos por la OMS (con-

siderando que lo publicado era suficiente evidencia) y Anthony Fauci declaró en la cadena de noticias CNN que la droga no era efectiva.

El mundo científico no tardó en cuestionar este estudio porque no había acceso al conjunto de datos, lo cual amenazaba la integridad y la seguridad de los hallazgos. (9) Muchos investigadores cuestionaron con dureza la legitimidad del estudio y se observó una posible desviación ética por conflictos de interés. El 4 de junio, el estudio fue retirado de la publicación.

El análisis hecho por Rome y Avorn (10) arrojó una importante luz en lo que concierne a la evaluación de drogas en tiempo de pandemia. La necesidad de desarrollar, testear y distribuir drogas en pandemia constituye un desafío y a la vez una oportunidad. A veces, la presión mediática y política es intensa y obliga a autorizaciones de emergencia, que luego deben revisarse.

La promoción de drogas sin evidencia aleatorizada va en contra de la medicina basada en la evidencia y, lo que es peor, lesiona la credibilidad pública en los organismos de control. Los autores citados preconizan actuar lo más eficientemente posible, pero manteniendo los estándares. Las drogas que se aplicaron masivamente sin bases sólidas y que pueden producir daño quitan sustento ético al "derecho de probar" (*right to try*). Es entendible la tentación de usar terapias no probadas, pero, generalmente, han tenido resultados neutros o malos (tener ciertos datos es a veces peor que no tener nada). Paul P. Glasziou, en su editorial publicada en *BMJ*, analiza la gran cantidad de "desperdicio" (*waste*) de la información. (11)

La investigación a gran velocidad "bajo estrés" ha provocado un caos inicial, del cual, sin embargo, pueden rescatarse algunos hechos positivos, como el acceso abierto a datos, una mayor colaboración entre grupos, regulación más expeditiva y resoluciones éticas más rápidas. Pero también, el cúmulo de consecuencias negativas es alto: el 85% es información desechable (*waste*) por preguntas de investigación pobres, diseños inadecuados, reportes mal hechos, gran incremento de *preprints* y duplicación de información.

Sobre el terreno planteado hasta ahora, surge el desafío de lograr un equilibrio entre la necesidad de "aprender haciendo" (*learning while doing*) y de contar con datos rigurosos en pandemia. Se ha definido esta tensión bipolar como la explotación vs. la exploración (*exploiting vs. exploring*) (12). Lo primero es actuar con el conocimiento, hábito o creencia, a pesar de la incertidumbre, es decir, "hacer algo" (*just do it*); el segundo es actuar, pero para generar nuevo conocimiento, esto es, "aprender algo". La combinación balanceada de esto sería aprender mientras se hace. Pero esto es más un enunciado o deseo que una realidad factible. La práctica clínica ("explotando") y la investigación clínica ("explorando") se suelen dar en contextos distintos (instituciones, procedimientos, regulaciones, fondos), que hacen difícil su compatibilización.

Es muy importante para la comunidad médica estar mínimamente preparada para una lectura crítica de la información, para evitar caer en errores y pérdida de tiempo. Cuando se analizan datos, se debe recordar que hay una relación de interjuego entre el tamaño del efecto y el poder estadístico (probabilidad de que el efecto sea significativo), lo que requiere un tamaño muestral suficiente dentro del nivel de significación elegido. Al mirar datos, siempre se debe recordar que es mejor buscar “desenlaces duros” (muerte, ventilación, etc.) y que el estudio sea aleatorizado, especialmente contra placebo. Se debería ser más escéptico frente a diseños demasiado flexibles, definiciones laxas, análisis de subgrupos o *per-protocol*. También se debe ser muy crítico en desenlaces compuestos, números pequeños o series de casos o *clusters*.

Hay soluciones potenciales a esta problemática: en primer lugar, buscar diseños científicos que faciliten la aleatorización, crear iniciativas que destinen esfuerzos a la simplificación regulatoria, disponer de fondos y de coordinación internacional (como los de Research Project Tracker, Epidemic Preparedness Innovation, CEPI Multicenter Trial Infrastructure, CTTI Clinical Trials Transformation Initiative, etc.). Los sistemas de salud y sus medios (historia clínica electrónica) pueden aplicarse a la aleatorización.

Hay una falsa dicotomía entre liberación rápida de un fármaco y datos rigurosos. También es cierto que ensayos aleatorizados y controlados pueden hacerse rápidamente y con puntos finales duros, evaluados en pocos días (el estudio de ritonavir/lopinavir, con miles de pacientes, se completó en dos meses).

Para terminar este análisis, creo oportuno recordar la conclusión de Rome y Avorn en su perspectiva sobre la evaluación de drogas, tan profunda que traduzco textualmente: “La pandemia, inevitablemente, dejará considerable morbilidad, mortalidad y pérdida a su paso. El daño al proceso de evaluación de medicaciones en el país y el respeto público por aquel no debería ser parte de su legado”. (10)

Es de esperar que toda la confusión que generó la necesidad imperiosa de llenar la brecha de incer-

tidumbre sea una oportunidad para un salto cualitativo en la calidad de la investigación, de ahora en adelante.

Consideraciones éticas

No aplican

BIBLIOGRAFÍA

- Collins R, Bowman L, Landray M, Peto R. The Magic of Randomization versus the Myth of Real-World Evidence. *N Engl J Med* 2020;382:674-8. <https://doi.org/10.1056/NEJMsb1901642>
- Gates B. Responding to Covid-19 - A Once-in-a-Century Pandemic? *N Engl J Med* 2020;382:1677-9. <https://doi.org/10.1056/NEJMp2003762>.
- Fauci AS, Lane HC, Redfield RR. Covid-19. Navigating the Uncharted. *N Engl J Med* 2020;382:1268-9. <https://doi.org/10.1056/NEJMe2002387>.
- Fineberg HV. Ten Weeks to Crush the Curve. *N Engl J Med* 2020;382:e37. <https://doi.org/10.1056/NEJMe2007263>.
- Kuzma J, Grieger KD, Brown ZS, Cummings CL. Pandemics Call for Systems Approaches to Research and Funding. *Issues in Science and Technology* (May 4, 2020).
- Thorlund K, Dron L, Park J, Hsu G, Forrest JI, Mills EJ. A real-time dashboard of clinical trials for COVID-19. *Lancet Digit Health* 2020;2:e286-7. [https://doi.org/10.1016/S2589-7500\(20\)30086-8](https://doi.org/10.1016/S2589-7500(20)30086-8). Online ahead of print.
- Lenzer, Jeanne, and Shannon Brownlee. “Pandemic Science Out of Control.” *Issues in Science and Technology* (April 28, 2020).
- Mehra MR, Desai SS, Ruschitzka F, Patel AN. **RETRACTED:** Hydroxychloroquine or Chloroquine With or Without a Macrolide for Treatment of COVID-19: A Multinational Registry Analysis. *Lancet* 2020; 395:1820. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31324-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31324-6)
- Mehra MR, Desai SS, Kuy S, Henry TD, Patel AN, Rubin EJ. Cardiovascular Disease, Drug Therapy, and Mortality in Covid-19. *N Engl J Med* 2020;382:e102. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2007621>.
- Rome BN, Avorn J. Drug Evaluation during the Covid-19 Pandemic. *Engl J Med* 2020; 382:2282-4. <https://doi.org/1056/NEJMp2009457>
- Glasziou PP, Sanders S, Hoffmann T. Waste in covid-19 research. *BMJ*. 2020 May 12;369:m1847. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1847>.
- Angus DC. Optimizing the Trade-off Between Learning and Doing in a Pandemic. *JAMA* 2020 Mar 30. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4984>. Online ahead of print.