

## ESTUDIOS CONTROLADOS BASADOS EN REGISTROS: ¿UNA NUEVA ETAPA EN LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA?

CARLOS D. TAJER

Hospital de Alta Complejidad El Cruce Néstor Kirchner, Florencio Varela, Buenos Aires, Argentina

E-mail: ctajer@gmail.com

La fundamentación de la práctica médica tuvo un giro notable a partir de la década de 1980, sobre la base de la expansión de los estudios controlados de grandes dimensiones y la Medicina Basada en Evidencias (MBE). El manifiesto conceptual de este paso en la investigación clínica fue producto de la escuela de Oxford, en su publicación *¿Por qué necesitamos estudios grandes y sencillos?*<sup>1</sup>. Se crearon en ese momento redes multicéntricas comunitarias como ISIS (*International Study of Infarct Survival*)<sup>2</sup> en el Reino Unido y GISSI (*Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico*)<sup>3</sup> en Italia, que efectuaron estudios en decenas de miles de pacientes para responder interrogantes sencillos, como ejemplo ¿la perfusión con trombolíticos reduce la mortalidad del infarto?

Hasta ese momento la investigación clínica se concentraba en instituciones académicas universitarias, con estudios en pequeñas poblaciones de pacientes orientados a aspectos fisiopatológicos, que en gran medida fundamentaban las decisiones terapéuticas. Las nuevas redes incluyeron centros asistenciales no necesariamente académicos ni universitarios, con preguntas “pragmáticas” (¿baja la mortalidad?) e historias clínicas sencillas, con muy escasos estudios complementarios. En forma paralela, maduró la idea de una nueva manera de explorar y fundamentar las conductas médicas, “basada en evidencias” o mejor traducido, basada en pruebas científicas que demuestren su impacto sobre eventos clínicos. La invitación de este nuevo enfoque fue definir qué pruebas respaldan cada una de nuestras decisiones médicas, y jerarquizar los ensayos controlados pragmáticos como

fueron la fuente principal de evidencia científica. Pocos años más tarde, la industria farmacéutica y las autoridades regulatorias tomaron esta estrategia como base para la exploración y patentamiento de nuevos fármacos. No es la intención de este editorial señalar las limitaciones de la MBE y el riesgo de la investigación liderada por la industria con fines comerciales, sino establecer el contexto en el cual surge en los últimos años un modelo incipiente que ha hecho contribuciones muy significativas y preanuncia un escenario diferente para el futuro.

En 1989 dictó dos seminarios Gianni Tognoni, líder del grupo GISSI, que había producido un gran impacto con su primer estudio publicado en *Lancet*, y cambiado la historia de los proyectos colaborativos en Italia. La cardiología italiana, considerada hasta ese entonces poco relevante, contribuyó a responder una pregunta de décadas sobre el infarto con una estrategia comunitaria bajo su liderazgo, y luego a través de una secuencia de nuevos estudios se transformó en una referencia de alto nivel científico internacional. En esa época Tognoni ilusionaba con una nueva etapa en el siglo por venir, la visión de unir el escenario de la práctica asistencial a la investigación clínica, lo que parecía un ideal utópico, difícil de imaginar cómo podría concretarse en el mundo real.

En 2013 se publicó el primer estudio de grandes dimensiones controlado, aleatorizado, basado en registros, TASTE<sup>4</sup>, que cambió notablemente las reglas de la investigación clínica y comenzó a acercarnos a la visión de Tognoni. Suecia tiene un sistema socializado de salud, que cuenta con una historia clínica electrónica

única para todos los centros asistenciales y ambulatorios, registros nacionales para diferentes enfermedades con todas las internaciones codificadas, bases de datos sobre la medicación y acceso a los datos de mortalidad y migraciones, condiciones que permiten este nuevo enfoque metodológico. TASTE partió de un interrogante clínico sobre la utilidad de la tromboaspiración durante la fase aguda del infarto. El tratamiento rutinario es la reperfusión, que se efectúa en forma predominante con angioplastia directa sobre el vaso ocluido. La oclusión del vaso es atribuida a un accidente de la placa aterosclerótica complicada con un trombo intraluminal. Se había publicado un estudio unicéntrico que introdujo el uso de la tromboaspiración manual del vaso coronario durante la angioplastia. Un estudio previo sobre el tema incluyó 1071 pacientes en un solo centro, con beneficios en algunos aspectos de la evolución clínica inicial<sup>5</sup>, y en el seguimiento al año, reducción de la mortalidad y el reinfarto<sup>6</sup>. La práctica de la tromboaspiración se expandió basada en este solo estudio, y la comunidad cardiológica sueca diseñó el TASTE para validarlo. El diseño implicaba que los pacientes con infarto candidatos a angioplastia de urgencia fueran asignados en forma aleatoria por vía telefónica a la aplicación de tromboaspiración o alternativamente a un procedimiento de angioplastia convencional. A partir de ese momento, todo el seguimiento evolutivo sería recogido por el registro sueco de angioplastia (SCAAR), y los registros nacionales de internación y mortalidad. De tal manera que el único costo/trabajo adicional para efectuar el estudio fue el diseño del protocolo, el llamado telefónico, y la consulta a las bases de datos naturales del sistema sueco socializado de salud luego de unos años. La dinámica y resultados del estudio fueron impactantes en diferentes planos: a) representatividad de la población: de 11 709 pacientes con infarto en Suecia en el período del estudio, 7012 ingresaron al ensayo clínico. Los no ingresados también contaron con datos sobre el seguimiento, b) la mortalidad y reinfarto en los primeros 30 días y al año<sup>7</sup> no fueron diferentes con tromboaspiración, lo que refutó el hallazgo del estudio original y llevó a la discontinuación de esta práctica en forma rutinaria durante la angioplastia.

Pocas semanas atrás, se publicó un nuevo estudio sueco con este diseño, el REDUCE-AMI<sup>8</sup>, que

evaluó el uso de betabloqueantes después de un síndrome coronario agudo y que por sus resultados requerirá una reelaboración de las estrategias actuales. Todas las guías recomiendan el uso prolongado de betabloqueantes luego de un síndrome coronario agudo, recomendación basada en evidencias generadas en la década del 80, y la inmensa mayoría de los pacientes con coronariopatía crónica también los reciben. Los betabloqueantes fueron adquiriendo un rol fundamental en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, pero el estudio se planteó la duda sobre su utilidad en pacientes sin deterioro de la función cardíaca en la era actual, cuando se han sumado muchas otras medicaciones no aplicadas en aquel entonces. El diseño del estudio fue sencillo: durante la fase aguda de la internación por infarto, se aleatorizaba a indicar betabloqueantes o no hacerlo, en forma abierta. El seguimiento evolutivo se efectuó a través de los registros nacionales de internaciones, evolución clínica cardiológica (SWEDEHEART)<sup>9</sup> y de mortalidad. El financiamiento del estudio fue estatal. Los resultados fueron también muy impactantes: el uso de betabloqueantes durante tres años no modificó la incidencia de eventos como la mortalidad, el reinfarto, reinternaciones ni ningún otro problema clínicamente relevante. Esto cuestiona la rutina actual y probablemente lleve a revisar las guías en un corto lapso, aunque hay varios ensayos en curso explorando esta misma pregunta.

Estos estudios nos aportan un gran aprendizaje sobre lo que comunitariamente podríamos hacer para explorar muchas preguntas relevantes pragmáticas, con la extraordinaria ventaja de que los resultados observados surgen de la evolución y control de la práctica asistencial habitual y no de sistemas de seguimiento muy costosos como en los estudios habituales multicéntricos de la industria farmacéutica.

Conviene repasar las condiciones que permiten este tipo de ensayo y sus implicancias.

Requieren un sistema único o interactuante de historias clínicas.

Acceso a la información sobre las internaciones y sus códigos/causas a nivel nacional.

Acceso a los registros nacionales de identidad para consultar la mortalidad.

Registros específicos sobre enfermedades.

Como trasfondo, la convicción de que la salud es una responsabilidad comunitaria, en este

caso dirigida por un Estado muy activo en el registro y financiación de la práctica.

Planteado de esta manera parecería imposible que podamos encarar algo así en nuestro país, Sin embargo, me animo a sugerir eventuales escenarios que podrían estar a nuestro alcance y que nos permitirían encarar proyectos para responder preguntas relevantes.

Proyecto epicrisis computada: durante varios años, y en este momento en pleno relanzamiento, 45 unidades coronarias de todo el país utilizaron la misma epicrisis y contribuyeron a la base central que alcanzó más de 160 000 egresos. Los nuevos recursos informáticos permitirían en esta red voluntaria emprendimientos prospectivos.

Programas de cobertura “cerrados” de millones de personas, como el caso de PAMI, IOMA y

varios prepagos. Si bien actualmente la producción científica de estos programas es nula, su reorientación a metodologías rigurosas de producción y análisis de la información podría sentar las bases de proyectos futuros.

La historia clínica “única” que sigue siendo una promesa, pero puede darnos una posibilidad histórica en este sentido.

Como comentario final, el nuevo diseño de estudio *aleatorizado controlado basado en registros* ha realizado aportes sustanciales al conocimiento con sus raíces en la práctica asistencial, y abre una ventaja de posibilidad que, si bien por el momento nos parece lejana, podría hacerse posible con una reorientación conceptual que requerirá un rol muy activo de la comunidad científica y los financiadores de la investigación.

## Bibliografía

1. Yusuf S, Collins R, Peto R. Why do we need some large, simple randomized trials? *Stat Med* 1984; 3: 409-22.
2. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet* 1988; 2: 349-60.
3. Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI). *Lancet* 1986; 1: 397-402.
4. Fröbert O, Lagerqvist B, Olivecrona GK, et al. TASTE Trial. Thrombus aspiration during ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2013; 369: 1587-97.
5. Svilaas T, Vlaar PJ, van der Horst IC, et al. Thrombus aspiration during primary percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2008; 358:5 57-67.
6. Vlaar PJ, Svilaas T, van der Horst IC, et al. Cardiac death and reinfarction after 1 year in the Thrombus Aspiration during Percutaneous coronary intervention in Acute myocardial infarction Study (TAPAS): a 1-year follow-up study. *Lancet* 2008; 371: 1915-20.
7. Lagerqvist B, Fröbert O, Olivecrona GK, et al. Outcomes 1 year after thrombus aspiration for myocardial infarction. *N Engl J Med* 2014; 371: 1111-20.
8. Yndigeegn T, Lindahl B, Mars K, et al. REDUCE-AMI Investigators. Beta-blockers after myocardial infarction and preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2024; 390:1372-81.
9. Jernberg T, Attebring MF, Hambraeus K, et al. The Swedish Web-system for enhancement and development of evidence-based care in heart disease evaluated according to recommended therapies (SWEDEHEART). *Heart* 2010; 96: 1617-21.