
Síntesis de evidencia para la toma de decisiones durante la pandemia COVID-19: La experiencia del proyecto “*Living Systematic Review and Network Meta-Analysis for the prophylaxis and treatment of COVID-19*”

ROMINA BRIGNARDELLO-PETERSEN

DEPARTMENT OF HEALTH RESEARCH METHODS, EVIDENCE, AND IMPACT
MCMMASTER UNIVERSITY

Los principios de la práctica clínica basada en evidencia establecen que las decisiones de cómo prevenir o tratar una enfermedad deben tomarse usando la mejor evidencia disponible. Para conocer la mejor evidencia disponible, es necesario conocer toda la evidencia disponible [1]. Es por esto que los profesionales de la salud y quiénes están a cargo de tomar decisiones de salud pública recurren a revisiones sistemáticas de la literatura, en las que los investigadores utilizan métodos sistemáticos y reproducibles para encontrar, seleccionar, analizar y evaluar la calidad de toda la evidencia disponible respecto a un problema clínico.

COVID-19 trajo muchos desafíos para quienes practican la toma de decisiones basada en evidencia y para quienes desarrollan las revisiones sistemáticas que la informan: 1000 ensayos clínicos aleatorizados evaluando preguntas clínicas sobre COVID-19 estaban en desarrollo antes de agosto de 2020 (hay 2914 a principios de septiembre de 2021), de los cuales 437 habían publicado resultados como artículos en revistas científicas o en repositorios de preimpresiones. Considerando la velocidad a la que los estudios son publicados, cualquier revisión sistemática que se utilice para tomar decisiones corre el riesgo de estar obsoleta y no incluir toda la evidencia disponible.

Nuestro grupo de investigación, basado en la Universidad McMaster en Canadá (el lugar en donde nació la Medicina Basada en Evidencia), se especializa en el desarrollo de metodología para la síntesis de evidencia y la formulación de guías de práctica clínica. Cuando comenzó la pandemia decidimos embarcarnos en un proyecto que, si bien es similar a las síntesis de evidencia que realizamos habitualmente, tiene características particulares que presentaban desafíos y múltiples oportunidades de aprendizaje. En este artículo describo la metodología, algunos aspectos pragmáticos y el impacto de nuestro proyecto.

Nuestra revisión sistemática y meta-análisis de redes es una revisión “viva” (*living systematic review*), en la que desarrollamos la búsqueda de artículos y extracción de los datos relevantes a diario. Nuestra revisión sistemática incluye todos los ensayos clínicos aleatori-

zados sobre cualquier tratamiento farmacológico [2], tratamiento con anticuerpos y terapias celulares [3], o profilaxis con cualquiera de ellos [4] para COVID-19. Para ser incluidos, los ensayos clínicos deben comparar cualquiera de las intervenciones de interés con placebo, tratamiento estándar, u otro de los tratamientos de interés.

El análisis estadístico de esta revisión sistemática consiste de un meta-análisis de redes, en el que todos los ensayos clínicos se incluyen en el mismo modelo, permitiendo obtener estimadores del efecto comparativo de cualquier combinación de pares de intervenciones— incluso aquellas que no han sido comparadas directamente en los estudios. Estos estimadores de efecto son calculados en base a evidencia directa, compuesta de todos los estudios que comparan cada par de intervenciones, y evidencia indirecta, a través de comparadores comunes (por ejemplo, si Corticoesteroides han sido comparados contra placebo, y el antiviral Lopinavir-Ritonavir también ha sido comparado contra placebo, placebo sirve como el comparador común a través del que se puede calcular el efecto comparativo de Corticoesteroides versus Lopinavir-Ritonavir).

En este meta-análisis de redes utilizamos un enfoque bayesiano, y combinamos los estudios utilizando un modelo de efectos aleatorios que los pondera de acuerdo al inverso de su varianza. Actualmente hemos detectado 45 tratamientos farmacológicos diferentes, y tenemos 990 estimadores de efectos para el desenlace mortalidad en el análisis de los tratamientos farmacológicos. Pese a que pareciera que es una gran cantidad de información, hemos tenido que lidiar con un número importante de problemas metodológicos y estadísticos, particularmente relacionados con la falta de disponibilidad de información suficiente para obtener estimadores precisos. En la fase de planificación, un total de 7 bioestadísticos contribuimos con ideas y aprobamos el plan para el análisis de datos.

El análisis estadístico es complejo y toma bastante tiempo. Además, cada uno de los estimadores de efecto obtenidos es evaluado respecto a la “calidad de la evidencia”, considerando el riesgo de sesgo, impre-

cisión, inconsistencia, limitaciones de aplicabilidad, sesgo de publicación, intransitividad e incoherencia entre evidencia directa e indirecta. Esta evaluación y la producción de un manuscrito, que es revisado por pares antes de ser publicado, también toma muchísimo tiempo y recursos. Si bien en marzo de 2020 pensamos que seríamos capaces de actualizar la publicación mensualmente, nos hemos dado cuenta que no podemos hacerlo más seguido que aproximadamente cada 4 a 6 meses.

Nuestra revisión sistemática es la fuente de información primaria que la Organización Mundial de la Salud (OMS) utiliza para formular sus recomendaciones [5, 6, 7]. Esta colaboración también guía la velocidad y frecuencia de las actualizaciones necesarias. Debido a que las recomendaciones se enfocan en tratamientos específicos, muchas veces sólo hacemos análisis que se enfocan en aquellos tratamientos y que se publican como material suplementario a aquellas recomendaciones.

El concepto de meta-análisis de redes es complejo de entender para la mayoría de quienes quieren hacer uso de esa información. Este proyecto nos ha permitido trabajar de cerca con BMJ (*British Medical Journal*), la revista científica que publica nuestras revisiones sistemáticas, para producir un infográfico interactivo para que todos los usuarios sean capaces de entender la información, y sólo quienes quieran entender los detalles metodológicos tengan que leer el artículo completo. Además, hemos creado un sitio web en el que los usuarios pueden encontrar la información más actualizada, e incluso pueden filtrar y ver información para intervenciones específicas (<https://www.covid19nma.com>).

Nuestro proyecto ha atraído muchísima atención en la comunidad científica. De acuerdo a *Altmetric* (<https://bmj.altmetric.com/details/86839263#score>), la publicación se encuentra en el percentil 99 de todas las publicaciones, en el puesto 25 de las más de 54000 publicaciones de BMJ, y ha sido citada por más de 30 fuentes de noticias. Para nosotros, sin embargo, la mayor recompensa ha sido saber que estamos aportando a resolver algunas de las consecuencias negativas de COVID-19. Además, las oportunidades de aprendizaje han sido mayores que las que todos anticipamos, tanto en el aspecto metodológico como de las operaciones que se requieren para desarrollar un proyecto como este día a día. Finalmente, es importante destacar que el intercambio de información para alcanzar la mayor cantidad de usuarios de evidencia posible es siempre una de nuestras prioridades, por lo que siempre estamos abiertos a la posibilidad de explicar y presentar el trabajo a distintos grupos.

Declaración de financiamiento: La revisión sistemática y meta-análisis de redes es parcialmente financiada por dos fondos concursables del *Canadian Institutes of Health Research* (VR4-172738 y MM1-174897), que cubren los salarios de algunos estudiantes y asistentes de investigación. Los líderes del proyecto y la mayoría del equipo trabajamos de forma voluntaria.

Referencias

- [1] Guyatt, G. *et al*, *What is Evidence-Based Medicine?* In: Guyatt G, Rennie D, Meade M, Cook D, eds. *Users' Guides to the Medical Literature: A Manual for Evidence-Based Clinical Practice*, 3rd ed., New York, NY: McGraw-Hill Education, American Medical Association; 2015.
- [2] Siemieniuk, R.A. *et al*. Drug treatments for covid-19: living systematic review and network meta-analysis, *BMJ*, 2020, 30, 370.
- [3] Siemieniuk, R.A. *et al*. Antibody and cellular therapies for treatment of covid-19: a living systematic review and network meta-analysis, *BMJ*, 2021, 374: n2231.
- [4] Bartoszko, J.J. *et al*. Prophylaxis against covid-19: living systematic review and network meta-analysis, *BMJ*, 2021, 373: n949.
- [5] Lamontagne, F. *et al*. A living WHO guideline on drugs for covid-19, *BMJ*, 2020, 4, 370.
- [6] Lamontagne, F. *et al*. A living WHO guideline on drugs to prevent covid-19, *BMJ*, 2021, 372: n526.
- [7] World Health Organization. *Therapeutics and COVID-19: living guideline*, 2021.