



7

METODOLOGÍA DISPONIBLE PARA OBTENER RESULTADOS EN SALUD EN EL MUNDO REAL

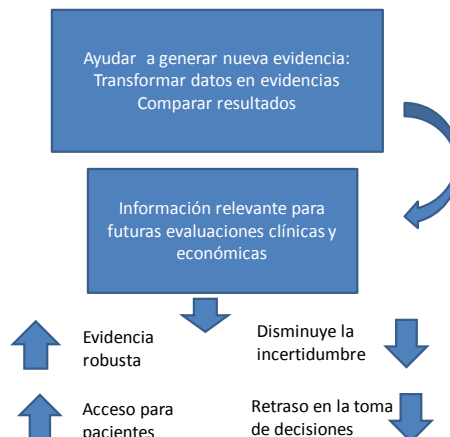
M^a. DOLORES FRAGA, CRISTINA GASTALVER, MÓNICA SALDAÑA,
PERE VENTAYOL

7.1. ENSAYO CLÍNICOS PRAGMÁTICOS

La evidencia sobre los beneficios y riesgos de los tratamientos en el cuidado sanitario puede ser obtenida de diferentes tipos de investigación que pueden agruparse, principalmente, en ensayos clínicos con asignación aleatoria (ECA) o estudios observacionales. Para la mayoría de los nuevos tratamientos, la evidencia en el momento de la aprobación por las agencias reguladoras no es completa y en muchos casos insuficiente para una adecuada toma de decisiones (Dickson *et al.*, 2018), por lo que los datos de la práctica clínica real emergen como una ayuda complementaria a los ECA para esta toma de decisiones (Calvert, Wood y Freemantle, 2011) (Figura 1).

Figura 1.

EXPLOTACIÓN DE LOS DATOS DE LA VIDA REAL PARA LA AYUDA EN LA TOMA DE DECISIONES Y GENERACIÓN DE NUEVAS EVIDENCIAS



Los datos de la práctica clínica real (RWD) pueden ser analizados para producir evidencias del mundo real, es decir, resultados en salud en el mundo real (RWE). Estas evidencias se pueden obtener con datos observacionales de la práctica clí-

nica diaria a través de la investigación de la efectividad comparativa, mediante, entre otros, grandes estudios de cohortes, estudios de registros o estudios retrospectivos en bases de datos (IOM [Institute of Medicine], 2011). Sin embargo, la información sin asignación aleatoria tiene importantes limitaciones y sesgos y, en este contexto, los ensayos controlados pragmáticos (también denominados *ensayos clínicos aleatorizados de efectividad comparativa*) ofrecen la oportunidad de combinar los datos de la vida real procedentes de un estudio observacional con el rigor científico de un ECA y de esta forma dar respuesta a preguntas relevantes en la práctica del día a día. En definitiva, los ensayos pragmáticos tienen como objetivo generar evidencias de la vida real sobre los efectos relativos de los tratamientos, generalizables a la práctica clínica real y ayudar a la toma de decisiones de clínicos y decisores.

■ 7.1.1. Diferencias entre ECA explicativos y ECA pragmático

Schwartz y Lelouch (1967) introdujeron el término pragmático para los ECA hace poco más de medio siglo y fueron los primeros en recomendar su uso, aunque reconocen que la mayoría de los ensayos contienen elementos explicativos y pragmáticos. Existe un *continuum* entre el ensayo explicativo o de eficacia (realizado en condiciones experimentales casi ideales) y el pragmático o de efectividad, más cercano a las condiciones de la vida real.

A diferencia del ECA explicativo que investiga sobre si una intervención produce un resultado de interés en circunstancias ideales, el ECA pragmático proporciona información sobre los resultados de las alternativas clínicas del mundo real en la práctica clínica diaria. Por otro lado, mientras que los ECA explicativos están diseñados para prevenir sesgos y asegurar la validez interna, los pragmáticos están centrados en maximizar la validez externa, su intención es la generalización de los resultados a todos los ámbitos. Estos últimos, sin embargo, pretenden preservar la validez interna; asignan aleatoriamente pacientes a dos o más intervenciones de uso en la práctica clínica, con el menor número de cambios en esta, para preservar la asignación aleatoria y asegurar representatividad de la práctica clínica. Los ECA explicativos son el *gold standard* para la aprobación de nuevos medicamentos, sin embargo el paradigma para la efectividad comparativa de los medicamentos en el mundo real es sobre todo pragmático.

El ensayo pragmático pretende demostrar que un medicamento es efectivo frente a la medicación estándar mediante su uso en una población heterogénea, muy poco seleccionada (pacientes de la práctica clínica rutinaria, con otras patologías, con medicación concomitante), que seguirá un protocolo sencillo (visitas, análisis, exploraciones según la práctica habitual) con flexibilidad en la administración según la práctica clínica habitual. Entre los diseños pragmáticos más habituales se pueden citar los aleatorizados en conglomerados o “cluster” (intervención a nivel grupal, la contaminación potencial hace que la aleatorización a nivel indi-

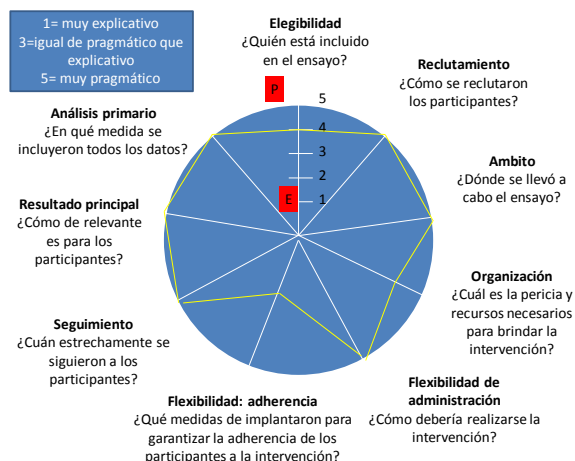
vidual sea problemática) y los diseños de cuña o *step-wedge* (todos los grupos reciben la intervención en diferentes momentos y actúan de grupos control cuando no la reciben).

7.1.2. Elementos claves de los ensayos clínicos pragmáticos

En 2008 se publicó la extensión de la declaración CONSORT para ensayos pragmáticos¹. En 2009 la herramienta PRECIS (*Pragmatic Explanatory Continuum Indicator Summary*) que intentó clarificar el concepto de pragmatismo y proporcionó una guía, un sistema de puntuación y una representación gráfica de las características pragmáticas de un ensayo. Estas características incluyen el reclutamiento de los investigadores y participantes, la intervención, seguimiento y determinación y análisis de resultados. Su actualización, la herramienta PRECIS-2 (Loudon *et al.*, 2015), consta de una rueda con nueve dominios que deben ser puntuados prospectivamente antes de la realización del ensayo y representan las decisiones sobre el diseño del ensayo (Figura 2). Muestra cuán pragmático o explicativo es un ensayo apreciando el tamaño y la forma de la figura que resulta de la conexión de las puntuaciones de cada dominio. Los ensayos explicativos producen ruedas más próximas al centro y los más pragmáticos están más cerca del contorno de la rueda.

Figura 2.

REPRESENTACIÓN ESQUEMÁTICA DE LA HERRAMIENTA PRECIS-2 (LOUDON ET AL., 2015)



Fuente: Adaptación y elaboración propia.

¹ <http://www.consort-statement.org/extensions/overview/pragmatic-trials>

Entre los elementos claves que impactan en el éxito de los ensayos pragmáticos se puede citar²:

- **Selección del lugar de realización.** Aspectos que considerar durante la selección del lugar de realización son el ámbito geográfico, las vías clínicas de tratamiento, la infraestructura y las características de los participantes. El cuidado de salud habitual puede no ser igual en diferentes ámbitos. Además de variaciones en el cuidado sanitario que puede encontrarse en las diferentes localizaciones geográficas, los pacientes pueden estar atendidos en diferentes ámbitos (primaria y especializada). Esto plantea el desafío de garantizar que se capturen todas las fuentes de datos relevantes para garantizar que los datos recopilados representen por completo la atención habitual del paciente.
- **Selección de los pacientes.** Todos los pacientes que son potenciales candidatos para tratamiento en la práctica clínica habitual deberían ser elegibles para un ensayo pragmático. Estos ensayos están focalizados en la inclusión y no en la exclusión de pacientes, ya que la homogeneidad puede entrar en conflicto con la relevancia para la práctica diaria. Si se espera una importante heterogeneidad entre subgrupos, se puede planificar un ensayo específico de tamaño suficiente para dirigirse al subgrupo de interés. Alternativamente, el número relativo de pacientes en estos subgrupos se puede aumentar en el ensayo heterogéneo y tenerlo en cuenta en un análisis agrupado (Knottnerus y Tugwell, 2017). Como en cualquier ensayo, un bajo reclutamiento y pérdida de seguimiento puede introducir selección y reducir la generalizabilidad, por lo que debe maximizarse la adherencia.
- **Consentimiento informado.** El Get Real consortium de la Innovative Medicines Initiative³ tiene el propósito de desarrollar estrategias para incorporar las evidencias del mundo real de manera temprana en el ciclo de vida de los medicamentos para informar mejor las decisiones sanitarias sobre los riesgos y beneficios comparativos de los nuevos medicamentos. Uno de los problemas para realizar ensayos clínicos pragmáticos es la necesidad legal de obtener el consentimiento informado. Dado que los modelos de consentimiento informado pueden llevar a dificultades en el reclutamiento, reducir la generalizabilidad de los resultados y producir sesgo de selección, proponen cuatro modelos alternativos: el consentimiento integrado (integra el consentimiento clínico y el de investigación), el consentimiento específico (se da información adicional, pero no se informa de proceso de asignación aleatoria), el enfoque de difusión y una renuncia al consentimiento.
- **Comparadores en la vida real.** En los ensayos pragmáticos el cuidado habitual o el tratamiento estándar es el comparador de elección, pero la imple-

² <http://www.imi-getreal.eu/>

³ <http://www.imi-getreal.eu/>

mentación puede ser difícil si el cuidado habitual difiere entre centros o países. Debería de representar el procedimiento de referencia más apropiado (Knottnerus y Tugwell, 2017). EunetHTA ha publicado recomendaciones para la elección de comparadores para la efectividad comparativa que que son relevantes para los ensayos pragmáticos⁴.

- **Medidas de resultados.** Los ensayos pragmáticos deben centrarse en resultados relevantes para los pacientes, para la práctica clínica y la elección de tratamientos. Las medidas de resultados no deben interferir con la práctica clínica habitual para asegurar la generalizabilidad de los resultados de los ensayos, y deben priorizarse los resultados recogidos rutinariamente. Las variables subrogadas deberían ser evitadas. Los típicos resultados incluyen mortalidad, morbilidad, estado funcional, bienestar y uso de recursos sobre un horizonte temporal relevante independientemente de si el protocolo del tratamiento es seguido. Los ensayos pragmáticos a menudo son abiertos, por lo que la inclusión de medidas de resultados objetivas puede reducir el riesgo de sesgo. Cuando se espera un riesgo de sesgo elevado o elevada variabilidad debería considerarse la estandarización y el cegamiento de la evaluación de resultados (Knottnerus y Tugwell, 2017). La selección de resultados en ensayos pragmáticos debería discutirse con todas las partes interesadas para asegurar la relevancia de los resultados del estudio para la toma de decisiones e la práctica clínica y la capacidad para realizar el estudio.
- **Seguridad, calidad y monitorización.** En los ensayos pragmáticos las vistas de seguimiento se minimizan lo que complica la recogida estructurada de datos de seguridad, es necesario establecer un proceso que no interfiera con la práctica clínica habitual. La principal consideración en el plan de monitorización es definir el manejo de los riesgos de manera que no interfiera con la práctica rutinaria, entre las opciones potenciales se pueden citar, entre otros, el registro en la historia clínica electrónica (HCE) y los resultados comunicados por los pacientes.
- **Recogida y manejo de datos.** Debe evitarse la interferencia con la práctica habitual o por lo menos limitarse, por lo que debe considerarse los registros en la HCE y el uso de sistemas electrónicos rutinarios para la recogida y manejo de los datos. El acceso a los datos y la privacidad, el momento para la recogida de datos, el nivel de detalle de estos y la falta de una clara comprensión del proceso de recogida de datos son unos de los principales desafíos para el uso de los datos recogidos de manera rutinaria. Iniciativas internacionales como el *TRANSFoRm Project*⁵ o el *Electronic Health Record sfor Clinical Research (EHR4CR)*⁶ están trabajando para mejorar la intero-

⁴ https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2018/03/Criteria_WP7-SG3-GL-choice_of_comparator_amend2015.pdf

⁵ <https://www.i-hd.eu/index.cfm/resources/ec-projects-results/transform/>

⁶ <http://www.ehr4cr.eu/>

perabilidad de las fuentes de datos y desarrollando plataformas que combinen datos de los diferentes hospitales en distintos países. Otros como el PCORnet están centrados en los pacientes⁷ y el eClinicalconsortium están elaborando una herramienta para evaluar la calidad y seguridad de los registros de la HCE⁸.

Los ensayos clínicos pragmáticos puede ser una opción para dar respuesta a preguntas sobre efectividad comparativa, pero deben formar parte de la práctica clínica diaria intentando que los resultados puedan ser derivados de registros o historias clínicas electrónicas en las que estén recogidas las variables necesarias para obtener resultados y que no se sobrecargue el trabajo diario asistencial. Sería deseable que tras la evaluación crítica de las evidencias que motivaron la aprobación se diseñen formularios con variables a recoger en la práctica diaria y que su seguimiento nos oriente sobre los RWE y de respuesta a las incertidumbres presentes en el momento de la aprobación. Es una curva de aprendizaje en la que debe integrarse investigación y datos de la vida real para construir el conocimiento más robusto. Es necesario disponer de herramientas para valorar la calidad y fiabilidad de los ECA pragmáticos y unificar los criterios para obtener los mejores resultados con los diseños más apropiados. Además, los protocolos de los ECA pragmáticos con medicamentos mediante la HCE deben ser evaluados por los Comités Éticos de Investigación con medicamentos (CEIm) dentro de la categoría de ensayo clínico de bajo nivel de intervención (Real Decreto 1090/2015).

7.2. ESTUDIOS OBSERVACIONALES

Según el Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios (Real Decreto Legislativo 1/2015) se denomina estudio observacional al “estudio en el que los medicamentos se prescriben de manera habitual, de acuerdo con las condiciones establecidas en la autorización. La asignación de un paciente a una estrategia terapéutica concreta no estará decidida de antemano por el protocolo del estudio, sino que estará determinada por la práctica habitual de la medicina, y la decisión de prescribir un medicamento concreto estará claramente dissociada a la de incluir al sujeto en el estudio. No se aplicará a los pacientes ninguna intervención, ya sea diagnóstica o de seguimiento, que no sea la habitual en la práctica clínica y se utilizarán métodos epidemiológicos para el análisis de los datos recogidos”. Los estudios observacionales, por tanto, difieren de los ensayos clínicos en que se llevan a cabo en condiciones de práctica clínica habitual y que carecen de intervención por parte de los investigadores del estudio. La realización de estudios observacionales permite conocer el efecto de fármacos, dispositivos y comportamientos sobre los que no sería ético aplicar la intervención del investiga-

⁷ <https://pcornet.org/>

⁸ <http://eclinicalforum.org/eSRA/esra-esource-readiness-assessment-handbook-and-assessment-template>

dor para realizar estudios de tipo ensayo clínico. Además, de ellos se obtiene información que los ensayos clínicos no aportan, como el comportamiento del fármaco en poblaciones especiales y durante un mayor periodo de tiempo que en los que se realizan los ensayos clínicos, por lo que es una herramienta básica en la farmacovigilancia de los fármacos y productos sanitarios. Esta información obtenida en estos estudios es esencial para orientar la práctica clínica y favorecer el uso racional de los medicamentos.

Dentro de los estudios observacionales hay que destacar la importancia de los estudios posautorización. En estos, el objeto del estudio es un medicamento ya comercializado que se emplea en las condiciones autorizadas en su ficha técnica. El objetivo principal de estos estudios es generar información adicional sobre el efecto de los medicamentos en condiciones normales de uso, con el fin de completar la información obtenida en los ensayos clínicos de fase I, II y III y contribuir a su mejor utilización. Para ello, estos estudios se centran en determinar la efectividad de los fármacos en condiciones normales de uso, en poblaciones especiales (ancianos, niños, embarazadas) y en presencia de factores que pueden modificarla (como enfermedades concomitantes o la presencia de otros fármacos); determinar los efectos adversos del fármaco, especialmente los no identificados en los ensayos clínicos y los que ocurren a largo plazo; evaluar la eficiencia de los medicamentos y establecer su lugar en la terapéutica atendiendo al uso racional de los medicamentos; obtener información sobre patrones de uso de los medicamentos y valorar los fármacos desde el punto de vista de los pacientes. Los estudios posautorización de tipo observacional tiene la obligación de estar inscritos en el Registro Español de Estudios Clínicos (REEC).

Al igual que los ensayos clínicos, los estudios observacionales requieren ser autorizados por las autoridades competentes antes de su inicio, lo que corresponde a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) y los Comités Éticos de Investigación con medicamentos (CEIm) de los centros participantes (Orden SAS/3470/2009). Estos organismos evaluadores comprueban que el estudio sea ético y metodológicamente correcto (cumpliendo con la Declaración de Helsinki y Convenio del Consejo de Europa para la protección de los derechos humanos y la dignidad del ser humano con respecto a las aplicaciones de la biología y la medicina), que el estudio permita la obtención de resultados fiables y sólidos, que los beneficios para el sujetos de ensayo o para la salud pública supere con creces los posibles inconvenientes o perjuicios que puedan derivarse del estudio a los participantes del mismo, que se respeten los derechos del sujeto y su intimidad, que el sujeto esté debidamente informado y consienta libremente participar en el estudio (Reglamento (UE) 2016/679). Para la evaluación de todos estos aspectos, el promotor del estudio deberá remitir al CEIm y a la AEMPS la documentación del estudio.

La documentación del estudio está constituida por el protocolo del estudio, que incluye los siguientes elementos: identificación del promotor y del investigador coordinador del estudio, listado de centros participantes en el estudio, objetivos del

estudio, la población objeto del estudio, el número de sujetos a incluir, tiempo de duración del estudio, procedimiento metodológico que se va a emplear para la consecución de los objetivos, cuaderno de recogida de datos, cronograma del estudio, el análisis estadístico que se va a llevar a cabo para la obtención de los resultados, financiación del estudio y memoria económica, entre otras. Dos de las partes más importantes del protocolo son la Hoja de información al paciente y el Consentimiento Informado, que demuestra que cada uno de los sujetos participantes en el estudio ha sido debidamente informado y participa de forma libre y voluntaria en el mismo.

La AEMPS es la encargada de clasificar el estudio en los distintos tipos de estudios observacionales existentes:

- EPA-LA: aquellos estudios realizados por el laboratorio titular de un medicamento como condición impuesta por la AEMPS en el momento de la autorización de dicho medicamento.
- EPA-AS: estudios promovidos por las administraciones sanitarias o financiados con fondos públicos.
- EPA-SP: estudios observacionales prospectivos con medicamentos que no cumplan criterios de EPA-LA ni EPA-AS.
- EPA-OD: otros estudios posautorización de tipo observacional que tenga un diseño diferente al de seguimiento prospectivo.
- No EPA: estudios observacionales que no sean posautorización. El principal objeto de estudio no son los medicamentos (como, por ejemplo, los estudios de adherencia al tratamiento)

Una vez obtenida la autorización –si procede– y la clasificación por parte de la AEMPS, o de forma paralela a esta, el estudio debe ser evaluado por los CEIm de los centros en los que se va a llevar a cabo el estudio, que emitirán su correspondiente dictamen. En los estudios en donde participa más de un centro, únicamente es necesaria la evaluación del estudio por uno de los CEIm (que se denominará CEIm de referencia), cuyo dictamen será único y vinculante en todo el territorio nacional. No obstante, los CEIm de los demás centros participantes podrán requerir la documentación del estudio para comprobar que el desarrollo de este es posible en su centro.

En los estudios clasificados como EPA-SP se requiere, además, de la autorización de cada una de las comunidades autónomas en donde va a realizarse el estudio.

Una vez autorizado el estudio por todos los organismos competentes, el promotor deberá obtener la conformidad del centro participante y, de forma general,

aunque no necesario en todos los casos, firmar un contrato con el centro para poder comenzar el estudio en el mismo.

Una vez iniciado el estudio, el promotor deberá remitir a las agencias evaluadoras informes de seguimiento anuales que expongan cómo se está desarrollando el estudio y un informe final tras la finalización de este. En todos los estudios observacionales es necesario conservar la documentación generada durante un periodo de 5 años tras la finalización del estudio.

■ 7.3. REGISTRO DE PACIENTES

Generamos más conocimiento del que podemos absorber, esto que puede parecer una amenaza usado en nuestro favor puede convertirse en una fortaleza. El crecimiento de la tecnología la obtención de información es exponencial. Uno de los problemas es que la proyección de nuestra mente es lineal y no exponencial con lo que es una cuestión principalmente de aceleración y no de velocidad: “las cosas van despacio hoy en relación con como irán el año que viene”. *Big data* y RWD van a revolucionar nuestro sistema sanitario del futuro, y no solo en la forma en como vivimos sino también en como trabajamos y nos interrelacionamos (U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, 2015).

Los grandes cambios que acontecen tras la aparición de una innovación no la percibimos inmediatamente, pero se incorpora de una forma abrupta tras un tiempo de letargo.

Volúmenes de datos tan grandes y heterogéneos no pueden ser manejados con el *software* tradicional, ni fácilmente analizarse con las herramientas convencionales de gestión de datos

Los registros de pacientes reflejan la atención real que reciben los pacientes en cada contexto y los resultados clínicos que realmente obtienen. Se corresponden con estudios observacionales prospectivos, de cohortes de pacientes que presentan una patología concreta o están recibiendo un determinado tratamiento o intervención. Entre otras utilidades permiten un mayor conocimiento de la historia natural de la enfermedad, evaluar la seguridad en condiciones reales, conocer la calidad de la atención recibida y/o para poder realizar estudios económicos (fundamentalmente de coste-efectividad). Los registros de pacientes suponen el tener que recoger datos de la información clínica y económica de forma prospectiva e idealmente en tiempo real. Su interés radica en que incluyen un grupo mayor y diverso de pacientes que los ECA en fase III, por lo que reflejan mejor los datos reales relacionados con los pacientes, permiten evidenciar distintas maneras de gestión y evaluar sus resultados. Ello supone que los datos clínicos de los pacientes sean registrados durante un periodo largo de tiempo, permitiendo una evaluación de los resultados a largo plazo. La mayoría de los registros requieren de la creación de un registro en bases de datos que prácticamente no precisan mantenimiento, lo que abarata sus costes; pero presentan limitaciones en cuanto a la necesidad de un registro manual periódico, la

cantidad/calidad de datos que se registran son limitados y los intervalos de recogida de estos pueden variar sensiblemente. Idealmente estos registros deberían establecerse de forma *online* a medida que se trabaja con el registro habitual en la historia clínica del paciente, sin la necesidad de incorporarlos a posteriori o en un sistema de registro paralelo al establecido como HCE (European Commission, 2014).

Figura 3.

CLASIFICACIÓN DE LAS BASES DE DATOS EN FUNCIÓN DE LA FUENTE Y SU ESTRUCTURACIÓN

Fuentes de datos	Externas	Los datos externos estructurados pueden proceder de otras empresas, censo poblacional, banco, aseguradoras,....	Es el área más difícil de utilizar por ser ajena como por la dispersión y variedad de los datos Ej: mensajes en redes sociales
	Internas	Registros de pacientes en HCE general o específicos (registros oncológicos, nutrición parenteral, pacientes externos, etc...	Datos clínicos en papel, notas manuscritas, pruebas funcionales, imágenes
		Estructuradas	No estructuradas
Tipos de datos			

Existen tres grandes tipos de registros de pacientes, los estructurados, los desestructurados y los mixtos. A su vez estos se catalogan entre registros procedentes de fuentes de datos internas y externas. Ver ejemplos en la Figura 3.

Características como la velocidad, variedad y volumen de datos pueden afectar a la cantidad de datos registrados, mientras que la veracidad, la validez y el valor de estos datos afectan a la calidad de estos. Es necesario disponer de recursos que faciliten por una parte la exhaustividad y por otra una supervisión adecuada que permita asegurar la validez de los datos obtenidos (IMS Institute for Healthcare Informatics, 2015).

7.3.1. Datos administrativos

Son habitualmente retrospectivos o a tiempo real. Pueden contener datos sobre diagnóstico, procedimiento, uso clínico, y costes permitiendo establecer al paciente como unidad de análisis, o bien por subgrupos o poblacional.

■ 7.3.2. La historia clínica electrónica

Desde la conversión del papel a su transformación digital mediante el escaneo de las historias clínicas en papel la digitalización de los datos ha supuesto un gran avance en la medicina: la información puede ser consultada a distancia y adicionalmente se evita el extravío y la posible manipulación a posteriori. Un paso más allá lo constituyeron las historias clínicas electrónicas (HCE) basadas en introducir toda la información clínica (registros de visitas clínicas, imágenes, analíticas, pruebas funcionales, ...), demográfica y administrativa relacionada con el paciente de la forma más estructurada posible en bases de datos, de modo que potencialmente pudiera ser explotada mediante herramientas informáticas.

La realidad en nuestro país es que en cada CC. AA. han ido desarrollando distintos sistemas de HCE, casi siempre incompatibles entre sí, algunas de ellas estructuradas, otras no estructuradas y la gran mayoría mixtas lo que dificulta disponer de datos globales cuyos resultados, aunque prometedores para la atención sanitaria, pierden valor por quedar confinados en una o pocas CC. AA.

■ 7.3.3. La receta electrónica

Es el servicio de prescripción y dispensación electrónica utilizado por los servicios de Salud de implantación en todas las autonomías en los últimos años y que permite a los pacientes obtener los medicamentos recetados simplemente presentando su tarjeta sanitaria en cualquier farmacia.

Para acceder a este servicio, entregando al médico la tarjeta sanitaria, este accede de forma informatizada a todos los datos del historial médico y actualiza la medicación. Este informa sobre todos los aspectos del tratamiento, incluyendo los cambios en el estilo de vida, los beneficios esperados, las posibles complicaciones... y sobre todo la importancia de tomar los medicamentos según la dosis, el horario y la duración que le indique. De esta manera, cuando el paciente acude a la farmacia solamente tiene que presentar la tarjeta sanitaria ya que desde allí se tiene la capacidad de acceder por vía telemática a la información farmacéutica prescrita en la HCE del enfermo, se le suministra la medicación y realiza la atención farmacéutica pertinente.

Sin lugar a dudas la receta electrónica es una fuente de información para evaluarla adherencia de los pacientes a un determinado tratamiento. Conocer qué medicamentos han sido prescritos por el facultativo y comprobar si se han retirado de las farmacias y cuando indirectamente informa del grado de adherencia al mismo, complementando los datos de prescripción de la HCE (Del Llano Señarís *et al.*, 2016; García López *et al.*, 2014).

■ 7.3.4. Encuestas de salud

La información proporcionada por las encuestas de salud es de gran utilidad para la planificación, la toma de decisiones y la evaluación de políticas de salud. A nivel local pueden llegar a facilitar indicadores que son necesarios para el conocimiento del estado de salud autopercebido por cada individuo de una población, sus hábitos de vida y la utilización de los servicios sanitarios, que pueden ser utilizados en los planes de salud y la programación sanitaria.

Aparte de este conocimiento de la percepción del estado de salud de las personas y la distribución en la población de los diferentes problemas de salud así como la valoración de los estilos de vida de la población, y la existencia de posibles desigualdades, una encuesta de salud permite que la población objeto de estudio pueda expresar sus opiniones, actitudes, estilos de vida, creencias y conductas en relación a los factores implicados en la salud. Desde el sistema sanitario, directamente, podemos acceder a múltiples informaciones sobre morbilidad, frecuentación, pero es escasa la información que tenemos de la opinión sobre la salud, la enfermedad, el proceso asistencial de los ciudadanos. Tampoco conocemos con los registros asistenciales cuáles son las creencias y las actitudes que generan las mismas respecto a actividades de prevención, tratamiento, etc. Solo preguntando a la población sobre determinadas cuestiones llegaremos a percibir cuales son los ámbitos de actuación para mejorar nuestra prevención y atención sanitaria.

Otro objetivo fundamental en la puesta en marcha de encuestas de salud, desde una óptica de salud pública es el intentar identificar grupos de riesgo y las desigualdades en salud, sea en cuanto morbilidad, factores de riesgo, estilos de vida con objeto de establecer actuaciones específicas para eliminar ese riesgo y disminuir si fuera posible las desigualdades.

Y finalmente, la encuesta como herramienta de planificación es un elemento de evaluación si somos capaces de tener una serie de encuestas donde podamos analizar la evolución de determinadas variables de la población recogida. Evolución que nos permitirá monitorizar actuaciones implantadas, así como vigilar la aparición de situaciones de riesgo o desigualdades de salud.

Generalmente solo se realizan preguntas, pero existen encuestas de salud que acompañan a la cumplimentación de un cuestionario cómo la realización de mediciones antropométricas (peso, talla, etc.), o biológicas (toma de muestras clínicas...) o realización de exploraciones médicas o clínicas... aunque no son habituales este tipo de encuestas, aportan mucha más información que la indicada por la persona entrevistada, si bien llegan a ser muy caras sobre todo si la población muestral es grande.

Una vez recogida toda la información es necesario depurar y completar, si fuera necesario, la misma, de manera que resulte homogénea y, a continuación, proceder a incluirla en una base de datos al objeto de comenzar su análisis. Este

se puede realizar para determinar la frecuencia de cada variable por separado o con objeto de realizar asociaciones entre determinadas circunstancias (por ejemplo, situación socioeconómica u otros determinantes) y los resultados de salud (por ejemplo, morbilidad, utilización de servicios sanitarios, etc.) o para el análisis específico de situaciones concretas.

Un elemento importante es el determinar evolución de los indicadores e información si se realizaron varias encuestas consecutivas en el tiempo. De ahí la necesidad de realizar encuestas de salud periódicamente. Con ello podemos evaluar la evolución de comportamientos y valorar las actuaciones realizadas respecto a los mismos.

La aportación del RWD en España respecto a las encuestas de salud se centra en la posibilidad de sustituir estas encuestas por los registros de los HCE, lo que evitaría el tener que conseguir presupuestos para la realización periódica de las mismas, pero también respecto a aspectos concretos mucho más técnicos como la inclusión en las encuestas a la población institucionalizada, población inmigrante, etcétera.

Las encuestas de salud son instrumentos válidos para el suministro de información de la que carecen las distintas instituciones para elaborar sus políticas e intervenciones relacionadas con la salud, en especial aquellas derivadas de los elementos donde la opinión, la creencia y la actitud de la población es escasamente conocida. Son instrumentos con determinados tipos de limitaciones que una vez conocidos pueden ser controlados y facilitar su uso más frecuente en las políticas de salud a nivel local, regional, nacional o internacional.

Como ventajas cabe destacar características como la cobertura poblacional, permiten obtener información sobre determinantes, proporcionan datos biológicos además de hábitos de vida, sociodemográficos y contextuales y como desventajas los costes asociados a su ejecución y la falta de flexibilidad como mecanismos de evaluación en salud comunitaria

■ 7.3.5. Tecnologías “wearables”

Hay además una manera de generar datos que va a ser bidireccional, los dispositivos portátiles y o nuevos portables y diferentes “gadgets” van a permitir trasladar información clínica, farmacéutica y demográfica de forma continua desde el punto de atención donde se encuentre en paciente. En los últimos años estas tecnologías “wearables” han experimentado un uso creciente. Son pequeños dispositivos electrónicos que se llevan encima (relojes, pulseras, gafas, lentillas, etc.), dentro (en forma de implante subcutáneo, sonda insertada o administrada que se deposita en un órgano, o formado parte del tejido de la ropa y que proporcionan información, mide parámetros o interactúa con otros aparatos midiendo entre otras cosas la tem-

peratura corporal, el ritmo cardiaco o permiten liberar un medicamento, como, por ejemplo, la insulina.

Tecnología como los drones van a permitir conocer el paradero del paciente y hacerle llegar la medicación o dispositivos necesarios en base a los cinco correctos: paciente correcto, hora correcta, medicamento correcto dosis correcta y vía de administración correcta, ello junto a la domótica y robotización permitirá su preparación y administración en base a criterios de seguridad y de calidad en el domicilio habitual. La trazabilidad en aspectos como adherencia, caducidad, lote y dosis administradas, así como la monitorización en tiempo real de la cinética y los resultados en salud serán automáticos y continuos.

La parametrización por bioidentificación con lectores de pupilas y/o de huella digital permitirá identificar al paciente correcto sin margen de error, así como se establecerá una parametrización de la dosis correcta en base a características clínicas, farmacogenéticas, farmacocinéticas y biológicas precisas, todo ello a través de una aproximación holística y en el que la biología de sistémicas u “ómicas” habrán explotado.

■ 7.3.6. Utilidad y debilidades de los registros de pacientes

En el futuro, el gran reto no estará en diseñar dispositivos, que habrá muchos y variados, sino en cómo procesar la gran cantidad de datos que estos generarán.

Recoger información (acumular datos), analizarla (transformar datos en conocimiento) y predecir/prescribir (detectar prioridades, evitar enfermedades y actuar de forma más precisa cuando estas se producen contribuirá sin duda a conseguir una medicina de la precisión, orientada al paciente tanto individualmente como parte constituyente de un colectivo o población)

Las utilidades de los registros de pacientes permitirán: predecir hospitalizaciones, en base a factores climáticos como la humedad o la polución en relación con la epidemiología de las enfermedades, o en base a factores poblacionales; identificar pacientes de alto riesgo (clasificación en niveles de los paciente en cuanto a riesgos de salud), toma de decisiones en la consulta a tiempo real analizando casos similares y proponiendo alternativas de manejo y reducir la variabilidad en la práctica médica; análisis del estado de salud de una población (desarrollar modelos predictivos para distintas enfermedades o para prevenir hábitos no saludables); seguimiento de tendencias (controlar factores de riesgo y/o mejorar la adherencia a los tratamientos) y finalmente comparar tratamientos para una misma condición y establecer el papel de cada uno en los diferentes pacientes, un aspecto con importantes implicaciones en efectividad, seguridad y costes.

Las debilidades están relacionadas con la privacidad, la propiedad (de quien son los datos), problemas técnicos: interoperabilidad de sistemas, y fragmentación

de los datos, precariedad y debilidad de estructuras investigadoras y finalmente cuestiones de transparencia y accesibilidad.

7.4. BASES DE DATOS

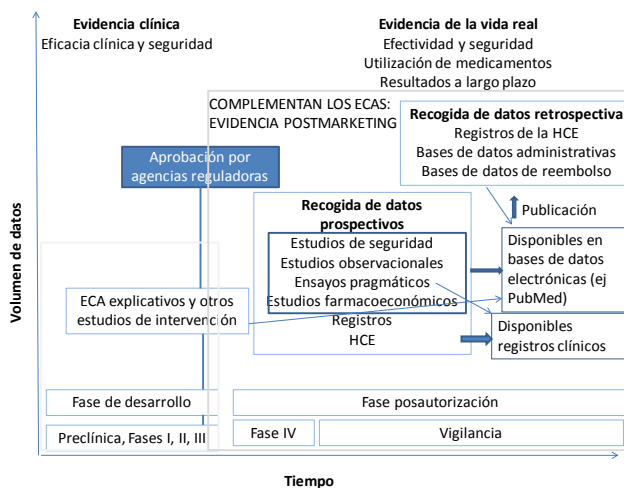
7.4.1. Fuentes de datos en el ciclo de vida de los medicamentos

Tal como ya se ha comentado en apartados anteriores, los RWD se refieren a los datos asociados con la salud de los pacientes recogidos de fuentes de datos diferentes a los ECA explicativos. Los RWD tiene su origen en una variedad de fuentes asociadas con, o utilizadas en, los diferentes ámbitos de la práctica clínica diaria y su análisis produce RWE (Katkade, Sanders y Zou, 2018).

Antes de hacer una revisión de las distintas bases de datos e iniciativas disponibles a nivel internacional y nacional, es necesario revisar las diferentes evidencias disponibles en el ciclo de vida de los medicamentos y así determinar la fuente de datos más adecuada para dar respuesta a la pregunta de investigación. Una aproximación sistemática, tanto en la búsqueda como en la selección de la base de datos es fundamental para conseguir los mejores resultados. La Figura 4 muestra la evidencia disponible durante el ciclo de vida de los medicamentos.

Figura 4.

EVIDENCIA DISPONIBLE DURANTE EL CICLO DE VIDA DE LOS MEDICAMENTOS



Fuente: Adaptación de Katkade, Sanders y Zou (2018).

La importancia e influencia de los RWD está ampliamente demostrada ya que en la mayoría de los países se está incrementando el desarrollo de infraestructura y tecnología para aumentar la capacidad de usar estos datos en la investigación de efectividad y seguridad comparativa, así como para valoración de la tecnología sanitaria (Wang *et al.*, 2017). Sólo abordando la búsqueda en una base de datos como PubMed centrado en los términos “real world data”, “real world evidence”, “real world data base”, RWE, RWD, databases, se localizan más de 400 referencias y si centramos en el título el número tampoco es depreciable, más de 90 referencias hasta julio de 2018.

Esta explosión de información debe ser analizada para conocer su reproductibilidad y validez. Wang *et al.* (2017) publicaron una lista de los parámetros específicos que deben comunicarse para incrementar la reproductibilidad de los estudios procedentes de la explotación de las bases de datos de salud. Más allá de las consideraciones generales para el estudio observacional, hay varios problemas únicos relacionados con la investigación de bases de datos que deberían abordarse, ya que en muchas ocasiones la comunicación de los resultados es muy conceptual y no hay suficiente información para los lectores y se desconoce cómo se incluyeron los pacientes, o como se definió la exposición, el resultado y las covariables. Los riesgos de resultados no interpretables o sesgados se pueden minimizar al proporcionar una descripción sólida de las tablas de datos utilizadas; centrándose en por qué y cómo fueron creados; medir e informar la precisión de la codificación de los diagnósticos y de los procedimientos utilizados; así como el registro adecuado de todas las variables. El sello distintivo de una buena investigación es un análisis e interpretación rigurosamente realizada, pero para ello es necesario que haya transparencia en la comunicación de los datos y que sean reproducibles para abordar nuevas investigaciones, sobre todo si va a ser la base para la toma de decisiones.

■ 7.4.2. Propuestas nacionales e internacionales de bases de datos con datos procedentes de la vida real

Los responsables de la toma de decisiones buscan cada vez más evidencia generada a partir de grandes bases de datos obtenidos de la práctica clínica habitual. Es necesario estandarizar la terminología y acordar qué parámetros son esenciales para comunicar la investigación y que esta sea reproducible y transparente, lo que permitiría evaluar su validez.

Tal como concluyen Wang *et al.* (2017) una mejora sustancial en la reproductibilidad, rigor y confianza en la evidencia del mundo real generada a partir de bases de datos de salud podría lograrse con una mayor transparencia de todo el proceso del estudio y la creación del conjunto de datos analíticos obtenidos a partir de las bases de datos de salud longitudinales.

Desde hace décadas se realizan estudios observacionales de efectividad (y seguridad) retrospectivos utilizando bases de datos unidas a los datos anonimiza-

Tabla 1.

BASES DE DATOS NACIONALES E INTERNACIONALES CON DATOS DE LA VIDA REAL (RWD)

Base de datos de RWD	Objetivo
Internacionales	
<p>Clinical Practice Research Datalink (GRPD) https://www.cprd.com/intro.asp</p>	<p>Facilitar la realización de estudios observacionales y ensayos clínicos disponiendo de los datos de 52 millones de británicos (HCE anonimizados).</p>
<p>The Learning Healthcare System http://www.learninghealthcare-project.org/section/background/learning-healthcare-system</p>	<p>Base americana. Busca integrar investigación, enseñanza y asistencia en un nuevo marco. Uno de los métodos es el <i>point-of-care</i> clinical trial, que pretende integrar los estudios de efectividad comparativa en el sistema de atención sanitaria. Proporciona enlaces a otros proyectos que utilizan uno o más de los seis casos de uso clave que cumplen con la definición de <i>The Learning Healthcare System</i> y representan áreas en las que se ha logrado un progreso significativo:</p> <p>Automatización inteligente, investigación comparativa de la efectividad, desviación positiva, vigilancia, modelo predictivo, apoyo a la decisión clínica.</p>
<p>TRANSFoRm Project https://www.i-hd.eu/index.cfm/resources/ec-projects-results/transform/</p>	<p>El proyecto nació con el propósito de desarrollar un sistema sanitario de aprendizaje rápido que pueda mejorar tanto la seguridad del paciente como la realización y el volumen de la investigación en Europa. Una interfaz dinámica está integrada con registros de salud electrónicos para identificar pacientes elegibles para la investigación y recogida de datos de resultados y seguridad.</p>
<p>Health information technology (IT) initiative https://www.ahrq.gov/professionals/prevention-chronic-care/improve/health-it/index.html</p>	<p>De la Agency for Healthcare Research and Quality de EE. UU., estrategia nacional que integra la tecnología de la información con el cuidado sanitario</p>
<p>NIHR Clinical Research Networks (NIHR-CRN) https://www.nihr.ac.uk/about-us/how-we-are-managed/managing-centres/crn/</p>	<p>El CRN hace posible que los pacientes y los profesionales de la salud en toda Inglaterra participen en estudios de investigación clínica dentro del sistema nacional de salud. Brinda oportunidades para que los pacientes obtengan un acceso más temprano a tratamientos nuevos y mejores a través de la participación en la investigación.</p>
<p>FDA Mini-Sentinel https://www.fda.gov/safety/fdassentinelinitiative/ucm2007250.htm</p>	<p>Mejorar la capacidad de la FDA para monitorizar proactivamente la seguridad de los productos médicos tras su comercialización y complementa el Sistema de Notificación de Eventos Adversos existente de la Agencia.</p>

Tabla 1. (continuación)

BASES DE DATOS NACIONALES E INTERNACIONALES CON DATOS DE LA VIDA REAL (RWD)

Base de datos de RWD	Objetivo
Nacionales	
<p>BIFAP http://www.bifap.org</p>	<p>Base de datos para la investigación farmacoepidemiológica en atención primaria. BIFAP es una base de datos informatizada de registros médicos de Atención Primaria para la realización de estudios farmacoepidemiológicos, perteneciente a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, y cuenta con la colaboración de las comunidades autónomas participantes y el apoyo de las principales sociedades científicas implicadas.</p> <p>BIFAP incluye la información procedente de los pacientes atendidos por 4.910 médicos de familia y 842 pediatras de Atención Primaria del Sistema Nacional de Salud, integrando información de 7.890.485 historias clínicas anonimizadas.</p>
<p>SIDIAP http://www.sidiap.org</p>	<p>Promovida por el Instituto Catalán de la Salud (ICS) y el Instituto de Investigación de Atención Primaria. Su objetivo es generar bases de datos fiables para la investigación a partir de los registros de la historia clínica electrónica de atención primaria del ICS y otras bases de datos complementarias. Dispone de datos de más de 5,8 millones de ciudadanos.</p>

dos de la HCE en diferentes ámbitos, algunos ejemplos relevantes se muestran en la Tabla 1.

La promesa de valor de la evidencia del mundo real utilizando bases de datos en la toma de decisiones médicas debe equilibrarse con las preocupaciones relacionadas con las limitaciones de los datos. Los investigadores deberían tratar de evitar el sesgo en el diseño de un estudio, ajustar los factores de confusión y discutir los efectos del sesgo residual en los resultados, y comunicarlos adecuadamente. Otros autores proponen aproximaciones adaptativas a los datos mediante ajustes semiautomatizados y optimizados por factores de confusión para evitar los sesgos, una de las propuestas es utilizar algoritmos como el *high-dimensional propensity score* (Schneeweiss, 2018), estas técnicas se abordarán más detalladamente en el capítulo tres de este libro.

Poco a poco se está extendiendo el uso de datos de la vida real como complemento a la evidencia clínica regulatoria, por ejemplo, en algunos países como Francia, Italia, Holanda Bélgica y los Países Nórdicos es mandatorio disponer de evidencia positiva para mantener el acceso a los nuevos medicamentos (Katkade, Sanders y Zou, 2018). Aunque por el momento el uso de RWD por agencias evaluadoras de tecnologías sanitarias en Europa es dispar y parece que los RWD se utilizan más en valoraciones de coste-efectividad que para la valoración relativa

de efectividad (Makady *et al.*, 2018). Está claro que existe una necesidad de mejorar la metodología, así está disponible una guía metodológica elaborada por The European Network Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance (ENCePP), que recientemente actualizó el apartado sobre el uso y efectos de los medicamentos en la vida real⁹.

Estandarización, unificación de criterios, transparencia, ajuste de factores de confusión y listas guías para diseñar y comunicar los resultados en salud, entre otros, parecen una buena fórmula para sustentar la toma de decisiones sobre efectividad comparativa en el mundo real y complementar los datos procedentes de los ECAS explicativos. Las iniciativas tanto internacionales como nacionales para avanzar en el diseño de bases de datos con datos de la vida real dan idea del interés en el tema.

■ 7.5. HISTORIA CLÍNICA ELECTRÓNICA

Según la Ley 41/2002 de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica, se define historia clínica como el conjunto de documentos que contienen datos, valoraciones e informaciones de cualquier índole sobre la situación y evolución clínica de un paciente a lo largo del proceso asistencial. Por tanto, la historia clínica es el compendio de datos clínicos de un paciente, englobando informes médicos de cada uno de los procesos asistenciales por los que ha pasado el paciente y las pruebas de imagen y de laboratorio que se le han realizado (Ley 41/2002 de 14 de noviembre). La aplicación de la tecnología de la información y la comunicación (TIC) ha permitido la digitalización de esta información, dando lugar a la historia clínica electrónica.

La historia clínica electrónica (HCE) es un archivo dinámico que permite a todos los profesionales que asisten a un paciente consultar los datos de este en tiempo real, ya sean datos del proceso de atención actual o de procesos anteriores. La informatización de las historias clínicas permite la consulta de informes, pruebas de imagen, analíticas y otros procedimientos en periodos de tiempo muy inferiores a cuando estos datos no estaban informatizados, mejorando la accesibilidad a la información y evitando traslados y pérdidas de documentación. La HCE también permite la integración de todos los procesos asistenciales por los que puede pasar un paciente: hospitalización, urgencias y consultas ambulatorias. Entre las ventajas de la HCE frente a la historia clínica tradicional (en papel) hay que destacar lo siguiente:

- Contiene información estructurada y coordinada entre los diferentes profesionales sanitarios que tratan a un paciente, favoreciendo el manejo multidisciplinar de las diferentes patologías.

⁹ http://www.encepp.eu/standards_and_guidances/methodologicalGuide.shtml

- Permite el seguimiento del estado de salud del paciente a tiempo real, agilizando la consulta de información y favoreciendo su entendimiento, ya que omite los problemas de tipo caligráfico.
- El acceso de los usuarios del sistema es seguro, identificándose cada uno de ellos mediante nombre y contraseña, lo que permite conocer quién y cuándo se modifica la información contenida en la HCE. Además, permite la firma electrónica de los informes médicos, dotando a estos documentos de carácter legal.
- La accesibilidad de la HCE puede realizarse desde cualquier lugar y en cualquier momento, permitiendo la atención del paciente a pie de cama.
- Contiene un sistema de control de citas y agendas clínicas, lo que favorece la optimización y el ahorro de tiempo y costes de personal.
- La información contenida en la HCE puede utilizarse con fines docentes e investigadores.

La aplicación de las TIC permite la agregación de datos para la elaboración de informes y su posterior análisis. Para ello se requiere que el personal sanitario que maneja estas historias clínicas esté debidamente entrenado y que la introducción de los datos se haga conforme a unos códigos y normas que posteriormente permitan la explotación de la información. Con todo ello, la HCE se convierte en una fuente de conocimiento.

- Sirve como medida de calidad asistencial.
- Reduce en gran medida los errores de transcripción, gracias a la prescripción electrónica. Además, durante los procesos de hospitalización, las HCE permiten la prescripción electrónica de la medicación con la que se está tratando al paciente, lo que supone un aumento en la seguridad de los tratamientos médicos. La tecnología de la información permite que esta información sea visible a cualquier otro profesional sanitario que atienda a ese paciente, por lo que el Servicio de Farmacia puede validar esta información y dispensar la medicación prescrita, y la enfermería puede administrar aquella medicación incluida por el médico en el sistema, evitando traslado de papeles de una parte del hospital a otra, disminuyendo los errores de medicación y aumentando la seguridad del paciente en la medicación que recibe.

Los sistemas de historia clínica electrónica se completan con herramientas de asistencia a la prescripción y a la validación, lo que facilita a los usuarios el manejo del sistema informático mediante acceso rápido a funciones de uso frecuente, búsqueda de tareas, avisos y alertas a través de simbología o ventanas emergentes, etcétera. Por otra parte, también permite la solicitud de pruebas de imagen y pruebas de laboratorio y la comunicación entre los diferentes profesionales que tratan a un paciente, gracias a un sistema de petición de interconsultas entre los diferentes

servicios médicos y notas dirigidas que pueden ser contestadas. Todo ello aumenta la eficiencia de los procesos y favorece el manejo multidisciplinar del paciente. La aplicación de las TIC a los tratamientos de los pacientes ha permitido la automatización de los servicios de Farmacia en su tarea de dispensación intrahospitalaria de medicamentos.

Como desventajas de la HCE hay que destacar la necesidad de que el personal esté entrenado en el manejo de los programas informáticos utilizados, su dependencia de una fuente de energía y la susceptibilidad a las caídas del sistema.

En España, la HCE está implantada de forma general en todo el territorio nacional, gracias a la creación, en el año 2006, de la Historia Clínica Digital del Sistema Nacional de Salud (HCDSNS) (Ortega *et al.*, 2011). Esta nació como un proyecto del Ministerio de Sanidad con el objetivo de que un paciente pudiera ser atendido en cualquier comunidad autónoma con la garantía de disponer de su información clínica preexistente. El programa surge de la necesidad de compatibilizar los sistemas de información relacionados con la sanidad de cada una de las comunidades autónomas, ya que la competencia estas en materia de sanidad y la aplicación de las TIC en este ámbito habían dado lugar a que cada una de las CC. AA. hubiera establecido un sistema informático propio para el manejo de información sanitaria de sus pacientes. Por este motivo, se creó la HCDSNS, en donde los profesionales sanitarios y los ciudadanos tienen acceso telemático a un conjunto definido de datos que contienen información relevante sobre su estado de salud o el de sus pacientes. Como valor añadido, el proyecto permite el acceso del ciudadano a sus informes de salud y pone en su conocimiento qué profesional sanitario ha consultado su información clínica. La seguridad del proyecto constituye su principal punto crítico, por lo que se ha certificado la plataforma HCDSNS con la norma ISO 27001. La interoperabilidad de los diferentes sistemas informáticos de las CC. AA. y los informes de los distintos profesionales sanitarios está garantizada por el Real Decreto 1093/2010 de 3 de septiembre, por el que se aprueba el conjunto mínimo de datos de los informes clínicos en el Sistema Nacional de Salud.

■ 7.6. REVISIONES SISTEMÁTICAS Y METAANÁLISIS

La revisión de los estudios publicados acerca de cada tema clásicamente ha constituido la forma de profundizar en el conocimiento científico del mismo. Asimismo, desde hace décadas, ha sido la manera de resolver problemas y preguntas de interés clínico que se puedan plantear en la práctica. Se pueden distinguir dos grandes tipos de revisiones: las *narrativas* –tradicionales o de autor– y las denominadas más recientemente, *revisiones sistemáticas*.

■ 7.6.1. Revisiones narrativas

Las revisiones narrativas consisten en la búsqueda y lectura de las publicaciones acerca de un tema determinado, ello de forma más o menos exhaustiva. Por

lo habitual, es obra de un experto destacado y reconocido en el campo del tema en cuestión. En cierto modo, cada capítulo de una obra científico-médica viene a suponer una revisión de esta naturaleza, de manera que los textos de referencia en la literatura médica suponen *compendios* de revisiones narrativas

Estas revisiones pueden abordar diversos aspectos del tema de estudio. En efecto, pueden tratar el tema desde las diferentes perspectivas posibles, a saber, epidemiología, etiología, fisiopatología, diagnóstico, pronóstico o terapéutica (Letelier, Manríquez y Rade, 2005).

Por lo general, el autor redacta la revisión como una sucesión de resúmenes de los diferentes estudios revisados. Ello suele incluir el diseño, los criterios de selección y los resultados. La procedencia de los estudios incluidos en la revisión narrativa no suele especificarse necesariamente, como tampoco se suelen especificar los criterios empleados en la búsqueda bibliográfica. La selección de los estudios incluidos en este tipo de revisiones no obedece a unos criterios pre-establecidos, sino que, a criterio del autor, se consideran los trabajos por su relevancia en el ámbito científico. Finalmente, las conclusiones son formuladas mediante criterios cualitativos con cierto componente subjetivo basado en la evidencia.

Las características de las revisiones narrativas se resumen en la Tabla 2.

Tabla 2.

CARACTERÍSTICAS DE LAS REVISIONES NARRATIVAS (TRADICIONALES)

Características	Revisión narrativa
Pregunta de investigación	Amplia
Selección de fuentes de información	Habitualmente no especificada Potencial sesgo
Criterios de búsqueda bibliográfica	Habitualmente no especificados
Criterios de selección de los estudios	Habitualmente no especificados Potencial sesgo de selección
Evaluación	Variable
Resumen de los resultados	Habitualmente cualitativo y subjetivo
Inferencias	A veces, basadas en la evidencia

Fuente: Modificada de Cook, Mulrow y Haynes (1997).

7.6.2. Revisiones sistemáticas

Las revisiones sistemáticas, por su parte, son aquellas que resumen y analizan la evidencia existente sobre un determinado tema de una forma estructurada y sistemática. Estas evidencias proceden de estudios “originales” o “primarios” previamente publicados.

Existen dos tipos de revisiones sistemáticas:

- a. Revisiones sistemáticas *cualitativas* o revisiones *sistemáticas* propiamente dichas. Son aquellas que resumen los resultados de los estudios originales o primarios de forma descriptiva pero no se combinan ni analizan necesariamente mediante métodos o procedimientos estadísticos.
- b. Revisiones sistemáticas cuantitativas o metaanálisis: son aquellas revisiones sistemáticas en las que se aplican métodos estadísticos para analizar los resultados de los estudios primarios que, de esta forma, se combinan de forma cuantitativa. Tal como se establece en esta definición, todo metaanálisis debe partir de una revisión sistemática. El término metaanálisis fue acuñado por el estadístico norteamericano Gene V. Glass en 1976 para referirse al “análisis de análisis” o análisis estadístico de los resultados de una serie de ensayos clínicos individuales con el propósito de integrar sus hallazgos (Glass, 1976). El objetivo principal de un metaanálisis consiste básicamente en calcular una medida promedio de los resultados recogidos en los estudios analizados (Moliner, 2008).

Las revisiones sistemáticas, por tanto, pueden considerarse investigaciones científicas en sí mismas en las que los sujetos en estudio son los propios estudios y en las que se aplican métodos preestablecidos cuyo objetivo principal es reducir sesgos y errores aleatorios (Cook, Mulrow y Haynes, 1997). De esta forma se pretende eliminar cualquier componente subjetivo, tanto en la búsqueda y selección de los estudios incluidos como en la interpretación de los resultados.

Por otra parte, la especificación *a priori* de los métodos que se deben seguir en una revisión sistemática cumple el objetivo de garantizar la reproducibilidad con idénticos resultados.

Los métodos empleados en las revisiones sistemática cualitativas y en los metaanálisis consisten en (Ferreira González, Urrutia y Alonso-Coello, 2011):

- Enumerar y definir *a priori* las fuentes de procedencia de los estudios primarios.
- Establecer *a priori* los criterios de búsqueda de los estudios que se incluirán en la revisión sistemática.
- Establecer *a priori* los criterios de selección de los estudios que se incluirán en la revisión sistemática.
- Describir adecuadamente el diseño y las principales características de los estudios seleccionados para la revisión, así como sus resultados y la interpretación de los mismos.

La Tabla 3 muestra las características de las revisiones sistemáticas y metaanálisis en contraposición a las características de las revisiones narrativas (Tabla 3).

Tabla 3.

CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES DE LAS REVISIONES NARRATIVAS O TRADICIONALES Y LAS REVISIONES SISTEMÁTICAS

Características	Revisión narrativa	Revisión sistemática
Pregunta de investigación	Amplia	Centrada en un problema clínico concreto
Selección de fuentes de información	Habitualmente no especificada Potencial sesgo	Fuentes completas
Criterios de búsqueda bibliográfica	Habitualmente no especificados	Incluye estrategia de búsqueda sistemática y detallada
Criterios de selección de los estudios	Habitualmente no especificados Potencial sesgo de selección	Criterios definidos y aplicados sistemáticamente
Evaluación	Variable	Crítica y rigurosa
Resumen de los resultados	Habitualmente cualitativo y subjetivo	Resumen cuantitativo siempre. Si incluye análisis estadístico, se trata de un metaanálisis
Inferencias	A veces, basadas en la evidencia	Habitualmente, basadas en la evidencia

Fuente: Modificada de Cook, Mulrow y Haynes, (1997).

■ 7.6.3. Fases de la elaboración de una revisión sistemática (o metaanálisis)

Formulación de la pregunta clínica a la que la revisión sistemática debe dar respuesta

Esta etapa debe considerar y caracterizar detalladamente tres componentes fundamentales: los participantes, la intervención que se estudia (o experimental) y el comparador y las variables o resultados.

Selección de los criterios de elegibilidad de los estudios primarios

Esta etapa está íntimamente vinculada a la primera, ya que una vez definida y formulada la pregunta en investigación, es posible decidir y establecer los criterios de elegibilidad de los estudios primarios que se incluirán en la revisión en cuanto a diseño y características. Esta decisión está vinculada con la pregunta en investigación, ya que, si el propósito de la revisión sistemática es evaluar la eficacia de una intervención farmacológica o de otra naturaleza, lo más adecuado será seleccionar ensayos clínicos aleatorizados y controlados, siempre que estén disponibles. En ocasiones puede ser necesario seleccionar estudios observacionales e incluso series de casos o casos aislados o estudios centrados en Farmacoeconomía para la realización de revisiones sistemáticas de evaluaciones económicas.

Estrategias de búsqueda de estudios

Esta etapa debe identificar los estudios primarios aplicando los criterios de selección adoptados en la etapa anterior. Las revisiones sistemáticas y metaanálisis, en tanto que constituyen una forma de investigación, no están exentas de sesgos errores sistemáticos y aleatorios. También es posible cometer sesgo de selección de los estudios primarios que se incluyen en la revisión sistemática, bien porque no se han predefinido correctamente los criterios de selección o porque existe una tendencia a no publicar los resultados negativos. La ausencia de sesgos de selección en las revisiones sistemática es fundamental y está ligada a una adecuada selección de los criterios de elegibilidad y su aplicación en esta fase.

Existen aspectos que pueden parecer triviales pero que son relevantes como la aplicación de restricciones sobre el idioma de publicación o sobre la inclusión de estudios no publicados, por lo general, muy difíciles de obtener.

Otro aspecto que es necesario definir adecuadamente es la fuente de obtención de los estudios primarios, entre las que se encuentran las siguientes:

Bases de datos de publicaciones científicas

Las bases de datos bibliográficas pueden ser electrónicas y manuales. En la actualidad, las numerosas bases de datos electrónicas de publicaciones científicas han desbancado a las bases de datos bibliográficas manuales. Algunas de las bases de datos bibliográficas electrónicas más ampliamente usadas son:

- **MEDLINE.** Es una base de datos científica producida por la *US National Library of Medicine* (NLM) que contiene referencias bibliográficas y resúmenes de más de 4.000 revistas biomédicas publicadas en los Estados Unidos y en otros 70 países. Contiene millones de referencias desde 1966 en áreas de medicina, enfermería, odontología y veterinaria.
- **CENTRAL** (*Cochrane Central Register of Controlled Trials*). Este registro consiste en una recopilación de informes de ensayos clínicos controlados aleatorizados y cuasialeatorizados. La mayoría de los registros incluidos en CENTRAL proceden de bases de datos bibliográficas (principalmente MEDLINE y Embase), aunque también incluye otras fuentes publicadas y no publicadas.
- **EMBASE.** Según la propia web de Embase, se trata "de una base de datos biomédica muy versátil, polivalente y actualizada. Abarca la bibliografía biomédica internacional más importante desde 1947 (*Excerpta Medica*) hasta nuestros días".
- **Science Citation Index (SCI)**, también conocido como ISI, en alusión al Institute for Scientific Information, es una base de datos que incluye todas las contribuciones (artículos, editoriales, cartas, revisiones, discusiones, etc.) indexadas por Thomson Reuters.

- Bases de datos específicas, como, por ejemplo, la *NHS Economic Evaluation Database (NHS EED)*, que forma parte de la *Cochrane Library* o la base de datos CINAHL¹⁰, especializada en temas de enfermería.

La utilización de bases de datos manuales es poco frecuente hoy en día. Tanto si se emplean bases de datos bibliográficas como manuales es muy importante predefinir los términos de búsqueda e incluirlos en la revisión sistemática en aras de garantizar la reproducibilidad de la búsqueda.

Registros de ensayos clínicos en marcha

Dentro de estos registros debe mencionarse el registro de ensayos clínicos europeo *Clinical Trials Register*¹¹; el Registro Español de Estudios Clínicos¹² y el estadounidense¹³.

Todos estos registros son de carácter público y gratuito; su principal inconveniente es que no todos los ensayos incluyen los resultados intermedios o finales.

Otras fuentes

La literatura gris también puede contribuir con su aportación a la detección de estudios que pueden resultar de interés. Por literatura gris se conoce al conjunto de documentos que no se editan o que se publican por canales no convencionales. Entre ellos, se cuentan las tesis doctorales, informes de investigación, memorias, proyectos, patentes, traducciones científicas, así como las comunicaciones a congresos. Los resúmenes y comunicaciones enviados a congresos habitualmente se publican en numerosos especiales o suplementos de revistas con factor de impacto de la correspondiente especialidad; sin embargo en otros casos, se editan en publicaciones específicas. El principal problema del empleo de la literatura gris radica en la dificultad que puede suponer acceder al estudio, que a veces requiere contactar directamente con el autor.

Otras fuentes que pueden ser útiles son los manuales de medicina y las propias referencias de los estudios localizados, así como las consultas a expertos de solvencia en el tema.

No existe ningún criterio con respecto al número de fuentes que es necesario consultar, aunque, probablemente ninguna revisión sistemática que se precie debe dejar de realizar su búsqueda en las bases de datos MEDLINE y CENTRAL, así como en EMBASE. El inconveniente fundamental de estas bases de datos es que ofrecen acceso gratuito a un número limitado de referencias, siendo necesaria suscripción para el acceso a la gran mayoría de publicaciones. También es importante

¹⁰ <https://www.ebscohost.com/nursing/products/cinahl-databases/cinahl-complete>

¹¹ <https://www.clinicaltrialsregister.eu/>

¹² <https://reec.aemps.es/reec/public/web.html>

¹³ <https://clinicaltrials.gov/>

tener en cuenta la posibilidad de que aparezcan repeticiones de los estudios, ya que en muchos casos, las bases de datos comparten información.

Una vez obtenidos los estudios primarios, deben aplicarse los criterios de inclusión y exclusión para filtrar los estudios y descartar repeticiones. Es conveniente que la selección de los estudios primarios sea realizada por, al menos dos revisores de forma independiente, para aumentar el nivel de fiabilidad de los criterios aplicados a los estudios y que determina si se seleccionan o se excluyen.

Probablemente el paso de decidir cuáles son los estudios que se incluyen en la revisión sistemática sea el más relevante para la validez de la revisión.

Obtención de los datos

La información que debe extraerse de cada estudio primario dependerá de las características de la revisión sistemática. Es conveniente diseñar una hoja de registro o formulario de extracción, equivalente al cuaderno de recogida de datos de los estudios con sujetos. Los contenidos de este formulario deben especificarse en la fase del diseño de la revisión sistemática o metaanálisis y suelen incluir información relativa a:

- fuente o identificación del estudio primario;
- criterio de elegibilidad, incluyendo los motivos para incluirlo o excluirlo;
- método o diseño del estudio primario;
- características de los participantes;
- descripción de las intervenciones experimental y de control;
- variables;
- resultados;
- otros aspectos de interés tales como la fuente de financiación, las conclusiones de los autores, o comentarios de los revisores.

Estos formularios deben detallar no solo el tipo de datos de interés para la revisión sino también la forma en la que se recopilarán los datos. Habitualmente, los datos recogidos son comprobados por otro revisor.

Análisis de los resultados y exposición de estos

El análisis de los resultados puede efectuarse como un resumen estructurado narrativo que constituye la esencia de una revisión sistemática cualitativa. La otra posibilidad consiste en integrar los resultados de los estudios primarios mediante métodos estadísticos, es decir, como metaanálisis.

Los métodos estadísticos aplicados en los metaanálisis calculan el resultado combinado como la media ponderada de los resultados de cada uno de los estu-

dios primarios. Cada estudio primario contribuye al resultado integrado de forma proporcional a su relevancia o “peso”, de forma que los estudios primarios que más aportan contribuyen en mayor medida al resultado integrado.

Se considera que los estudios de “*mayor peso*” son aquellos de mayor tamaño muestral, los de menor variabilidad o los que presentan un mayor número de eventos. Por contra, los estudios con un tamaño muestral más limitado o aquellos con mayor variabilidad en la respuesta contribuirán en menor medida al valor del resultado global.

Básicamente, existen dos modelos estadísticos empleados para la integración de los resultados de los metaanálisis en función de la heterogeneidad: el modelo de efectos fijos y el modelo de efectos aleatorios (Perlega Díaz y Pita Fernández, 2005).

El modelo de efectos fijos asume que no existe heterogeneidad en los estudios primarios incluidos en la revisión, decir, considera que todos estiman el mismo efecto y que las diferencias observadas se deben únicamente al azar. El modelo de efectos aleatorios asume, por el contrario, que los estudios incluidos en la revisión estiman efectos diferentes y constituyen una muestra aleatoria de todos los estudios existentes.

Si no existe heterogeneidad entre los estudios, los resultados obtenidos por ambos modelos serán idénticos. Si realmente existe heterogeneidad, los intervalos de confianza para el efecto serán más amplios si se emplea el modelo de efectos aleatorios que si se aplica el modelo de efectos fijos y la estimación resultará más conservadora. La heterogeneidad es un aspecto muy relevante en los metaanálisis y debe ser identificada y cuantificada y debe analizarse desde una doble perspectiva: heterogeneidad en el sentido de la consistencia clínica de los estudios incluidos y la heterogeneidad desde el punto de vista estadístico.

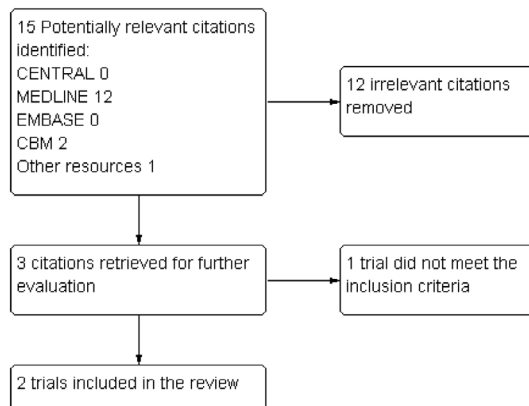
La heterogeneidad clínica se refiere a las posibles diferencias existentes en cuanto a las características de los estudios (criterios de inclusión, diseño del estudio, pérdidas de seguimiento, tipo y características de los grupos de intervención, entre otras). La heterogeneidad estadística consiste en una cuantificación matemática de la discrepancia de los resultados numéricos alcanzados por los diferentes estudios.

Cada uno de estos modelos emplea diferentes métodos de análisis estadísticos, tales como el inverso de la varianza, el método de Peto, el de Mantel-Haenzel, y el método de Dersimonian y Laird. La elección de un método u otro dependerá del tipo de resultado en estudio: continuos, dicotómicos, asimétricos, ordinales, tasas o tiempo hasta el evento y del modelo asumido.

La exposición de los resultados debe efectuarse de forma sistemática y ordenada. Es característico de las revisiones sistemáticas utilizar herramientas gráficas como tablas, figuras y gráficos. Habitualmente, los informes de resultados incluyen

Figura 5.

EJEMPLO DE DIAGRAMA DE FLUJO DEL METAANÁLISIS

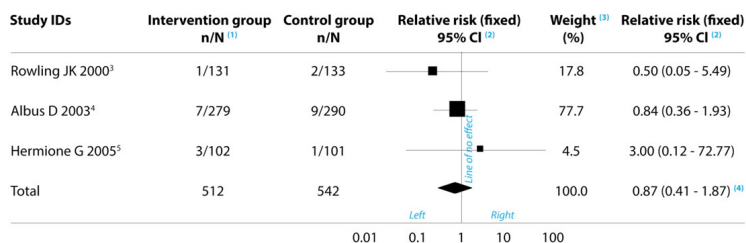


Fuente: Tomado de Xiao, Wang y Luo (2012).

Figura 6.

EJEMPLO DE FOREST PLOT

How to read a forest plot?



Test for heterogeneity Chi-square = 0.79, df = 2, p = 0.67, I² = 0.0% ⁽⁵⁾
 Test for overall effect z = 0.35, p = 0.7 ⁽⁶⁾

- (1) N = total number in group, n = number in group with the outcome.
- (2) Outcome of interest in picture and in number. Fixed effect model used for meta-analysis.
- (3) Influence of studies on overall meta-analysis.
- (4) Overall effect.
- (5) Heterogeneity (I²) = 0%. So, we use fixed effect model.
- (6) p value indicating level of statistical significance

Fuente: <https://uk.cochrane.org/news/how-read-forest-plot>

una tabla con las características de los estudios incluidos, así como diagramas de flujo que ilustran los resultados de la búsqueda de los estudios primarios, la aplicación de los criterios de selección y las razones de la exclusión. La Figura 5 es un ejemplo real de diagrama de flujo.

Probablemente, el gráfico más característico y definitorio de los metaanálisis es el conocido como *forest plot* o “diagrama de bosque” (Figura 6). El *forest plot* combina elementos de una tabla (columnas) y elementos gráficos. Suele incluir seis columnas. La primera columna consiste en el listado de los estudios incluidos en el metaanálisis. La segunda columna expone las intervenciones experimentales y la tercera, la intervención empleada como control. Estas dos columnas pueden dividirse, a su vez, en columnas que reflejan el tamaño de la muestra (n) y el valor de los resultados de cada estudio primario, en términos de medias y desviaciones estándar o riesgos relativos.

La cuarta columna representa gráficamente los resultados de cada estudio. Incluye una línea vertical central que representa la ausencia de efecto, es decir, la ausencia de diferencias entre el grupo de intervención experimental y el grupo control. Si los resultados se expresan como ratios (riesgo relativo u *odds ratio*), la línea representa la unidad; si los resultados se expresan como diferencias de medias, la línea de “no efecto” representa el cero. Ambos lados de la línea representan en qué medida los resultados favorecen a la intervención experimental (habitualmente, pero no siempre, a la izquierda de la línea de no efecto) o a la intervención de control.

Correspondiendo a los resultados de cada estudio, se trazan líneas perpendiculares a la línea de no efecto, que representan los intervalos de confianza. Cuanto más larga sea la línea, más amplio será el intervalo y los resultados del estudio, menos precisos. Estas líneas contienen un cuadrado que representa el efecto logrado por cada estudio. El tamaño de este cuadrado es proporcional al peso de cada estudio en el metaanálisis, expresado numéricamente en la quinta columna. Los cuadrados, es decir, los efectos individuales de cada estudio se situarán a la izquierda o a la derecha de la línea de no efecto, dependiendo de si el resultado del estudio favorece a la intervención experimental o a la de control. Si no existen diferencias, el cuadrado se sitúa sobre la línea de no efecto. Si la mayoría de los efectos de cada uno de los estudios se sitúa en el mismo lado de la línea de referencia, se puede concluir que la heterogeneidad es baja; si la distribución se reparte a ambos lados de la línea de no efecto, puede interpretarse como que los resultados son discrepantes y la heterogeneidad elevada.

Finalmente, los “diamantes” representan los resultados integrados del metaanálisis (totales o subtotales por subgrupos). El centro del diamante representa el efecto de la intervención de forma integrada y su ancho es proporcional al intervalo de confianza global. La diferencia entre los grupos de intervención y control puede considerarse estadísticamente significativa si el diamante se sitúa a un lado de la línea de no efecto, sin aproximarse. Si el diamante rozara la línea de no efecto, no podrán extraerse conclusiones concluyentes.

La sexta columna refleja los resultados numéricos de cada estudio primario, bien en términos de riesgo relativo en el caso de las variables dicotómicas o bien como diferencias de medias en el caso de las variables continuas, junto con su correspondiente intervalo de confianza. En ocasiones, el orden de las columnas puede variar y el gráfico se ubica en la última columna.

Interpretación de los resultados

La revisión sistemática finaliza con la interpretación de los resultados que debe incluir un análisis de las limitaciones de la revisión sistemática o del metaanálisis, una evaluación de los potenciales sesgos tanto de los estudios primarios (sesgo de selección, sesgo de realización, sesgo de desgaste, sesgo de notificación) como de la revisión en sí misma.

Es recomendable que la interpretación de los resultados también considere la consistencia de los resultados, su aplicabilidad clínica y siempre que sea posible, recomendar actuaciones para el futuro.

■ 7.6.4. Ventajas y limitaciones de las revisiones sistemáticas y metaanálisis

Desde la óptica de la medicina basada en la evidencia, los metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados constituyen el más elevado nivel de evidencia científica, tal y como afirma la Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) en USA¹⁴.

Los metaanálisis permiten la posibilidad de detectar efectos clínicos significativos a partir de estudios de tamaño muestral tan reducido que no pueden detectar efectos significativos de forma aislada. El agrupamiento de estudios permite también aumentar los tamaños muestrales para realizar análisis de subgrupos que no alcanzarían un tamaño estadísticamente significativo si se consideraran individualmente. Sin embargo, los resultados de una revisión sistemática o metaanálisis no pueden ser más fiables que los de los estudios en los que se basan.

Por todo ello, es conveniente ser prudente y crítico en la interpretación de las revisiones sistemáticas tanto si quien consulta la revisión sistemática es el clínico que debe resolver un problema terapéutico en un paciente en concreto, los integrantes de las comisiones de farmacia, las agencias de evaluación o los órganos responsables de las políticas sanitarias.

■ 7.7. COMPARACIONES INDIRECTAS

Uno de los principales objetivos cuando se evalúan medicamentos para su uso en los hospitales es conocer cuál es su posicionamiento terapéutico, lo que requiere

¹⁴ <https://digital.ahrq.gov/research-method/meta-analysis>

la comparación frente a las alternativas existentes. Los ensayos clínicos comparativos aleatorios y las revisiones sistemáticas y/o metaanálisis se consideran las mejores fuentes de evidencia, aunque presentan ciertas limitaciones. En muchas ocasiones es necesario comparar la evidencia existente en ausencia de estudios comparativos. El hecho de que se disponga alternativamente de estudios de cada uno de los fármacos frente a un comparador común pueden ser de gran utilidad lo que se conoce como comparaciones indirectas. Estas también son de utilidad, cuando hay comparaciones directas, pero no son concluyentes, resultan insuficientes o son de mala calidad.

Poder aplicar comparaciones indirectas requiere ciertas asunciones importantes: la similitud clínica y metodológica, la consistencia y la homogeneidad.

En cualquier caso, las comparaciones indirectas tienen un papel en la evaluación de medicamentos, aunque tienen muchas limitaciones y hay que ser muy conscientes de ellas para saber cuándo se pueden utilizar y en qué medida se puede uno apoyar en sus resultados. Es imprescindible analizar su validez interna considera en qué medida se pueden extrapolar los resultados a un ámbito particular. Para ello tienen que ser estudios frente a los comparadores adecuados y que se hayan elegido todos los estudios relevantes. Por ello tiene mucha importancia cómo se ha realizado la búsqueda de los estudios y si se han considerado los posibles sesgos, como el de publicación, etc., la calidad de los estudios combinados y evitar el sesgo de confusión por violación de la asunción de similitud y consistencia.

Al evaluar nuevos medicamentos para su uso en el hospital, van a darse con frecuencia situaciones en las que las comparaciones indirectas pueden resultar útiles y antes que hacer las comparaciones de forma subjetiva y arbitraria, es mejor realizarlas con mayor rigor metodológico. Es importante recordar que las comparaciones indirectas ayudan a tomar la decisión entre alternativas a comparar, pero no serán mejores que los estudios de los que parten y habrá que velar porque se hagan sin sesgos y sin violación de las asunciones para no llegar a conclusiones erróneas (Tonin *et al.*, 2017).

Es en este contexto los registros de RWD van a permitir comparar tratamientos para una misma condición y establecer el papel de cada uno en los diferentes pacientes, un aspecto con importantes implicaciones en efectividad, seguridad y costes y permitirán establecer estimaciones de la efectividad más que de la eficacia, en una variedad de escenarios clínicos diferentes.

- Comparación con múltiples alternativas de investigación o estrategias clínicas para informar de opciones terapéuticas óptimas, más allá del uso del placebo como comparador.
- Estimación de los riesgos y beneficios de una nueva intervención, incluyendo los beneficios y daños a largo plazo. Minisentinel ha permitido recoger datos de seguridad de medicamentos que han supuesto retirar fármacos o modificar fichas técnicas.

- Obtención de resultados clínicos en una población diversa que refleja el rango y la distribución de los pacientes observados en la práctica clínica.
- Resultados obtenidos desde una perspectiva más amplia que en los ECA tradicionales (resultados informados por los pacientes, calidad de vida y síntomas).
- Datos utilizables para cálculo de los costes de los servicios de salud y evaluación económica.
- Información de cómo un producto es aplicado y prescrito en la práctica clínica y cuál es la adherencia al mismo.
- Datos en situaciones donde no es posible llevar a cabo un ECA.
- Justificación de la recolección de datos en más de una sede.

■ 7.8. METAANÁLISIS EN RED

El apartado 7.6. se dedicó a las revisiones sistemáticas y a los metaanálisis. Este apartado abordará un tipo especial de metaanálisis denominados metaanálisis en red (*network meta-analysis*). Estos metaanálisis pretenden contrarrestar una de las clásicas desventajas de los metaanálisis convencionales que es la imposibilidad o dificultad para comparar más de dos intervenciones simultáneamente.

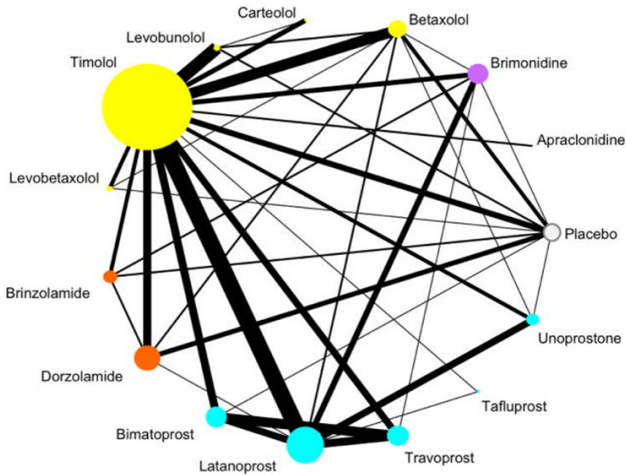
El meta-análisis de red permite comparar múltiples tratamientos simultáneamente en un solo análisis mediante la combinación de comparaciones directas e indirectas “*en red*” entre ensayos clínicos aleatorizados. Para ello, emplea técnicas estadísticas que incorporan la información procedente de las comparaciones directas e indirectas (Catalá-López, Tobias y Roqué, 2014).

De forma similar al metaanálisis *convencional* o *pair-wise*, el metaanálisis en red basa su validez en la calidad de los estudios y la variabilidad entre los mismos, considerando los sesgos de información. Estas circunstancias tienen en el metaanálisis en red especial importancia ya que se efectúan comparaciones indirectas. Por ello es muy importante que los estudios incluidos en el metaanálisis en red sean comparables en los factores modificadores del efecto. Las etapas de la realización de un meta-análisis en red son las mismas que las de una revisión sistemática convencional: desarrollo de una pregunta de investigación apropiada, selección de estudios y aplicación de estrategias de búsqueda bibliográfica, obtención de los datos, realización de la síntesis cualitativa y cuantitativa, presentación de resultados y conclusiones (Rouse, Chaimani y Li, 2017).

El metaanálisis en red realiza una estimación numérica de comparaciones indirectas o mixtas, es decir, aquella en la que se combinan los resultados o efectos de los tratamientos a partir de comparaciones directas e indirectas mediante métodos

Figura 7.

GRÁFICO EN RED



Nota: Cada círculo es un nodo que representa un agente farmacológico. El tamaño del nodo es proporcional al número de sujetos aleatorizados a recibir ese principio activo y el grosor de la línea que une dos nodos es proporcional al número en ensayos clínicos que compara ambos agentes.

Fuente: Tomado de Rouse, Chamaini y Li (2017).

estadísticos que parten de la aplicación de la propiedad transitiva (si el tratamiento A es mejor que B y B es mejor que C, entonces A es mejor que C). El *software* más utilizado para aplicar estos métodos en los metaanálisis en red son los programas Stata y WinBUGS (Tonin *et al.*, 2017).

Si el *forestplot* es la característica gráfica por antonomasia del metaanálisis, los metaanálisis en red emplean gráficos en forma "de red" que representa los diferentes tratamientos evaluados. Cada intervención o tratamiento se representa como un círculo o nodo y las comparaciones directas se representan como líneas que unen dos nodos (ver Figura 7).

El metaanálisis de red puede ayudar a evaluar la efectividad comparativa de diferentes tratamientos regularmente utilizados en la práctica clínica y probablemente su mayor ventaja es la capacidad de proponer una jerarquía de intervenciones. Sin embargo, no está exento de limitaciones. A las limitaciones propias de los metaanálisis convencionales (calidad de los estudios primarios, sesgos o errores sistemáticos, variabilidad o heterogeneidad) se une el hecho de que los meta-análisis en red realizan comparaciones indirectas por lo que, tal y como se ha mencionado con anterioridad, los estudios que se incluyen en estos metaanálisis deben ser comparables desde el punto de vista metodológico y los factores modificadores del

efecto no deben diferir entre estudios. Un metaanálisis en red debe partir siempre de una revisión sistemática rigurosa.

■ REFERENCIAS

- CALVERT, M., WOOD, J. y FREEMANTLE, N. (2011). Designing "Real-World" trials to meet the needs of health policy makers at marketing authorization. *J Clin Epidemiol*, 64(7), pp. 711-717.
- CATALÁ-LÓPEZ, F., TOBIAS, A. y ROQUÉ, M. (2014). Conceptos básicos del metaanálisis en red. *Aten Primaria*, 46, pp. 573-581.
- COOK, D. J., MULROW, C. D. y HAYNES, R. B. (1997). Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. *Ann Intern Med*, 126, pp. 376-380.
- DICKSON, R., BOLAND, A., DUARTE, R. *et al.* (2018). EMA and NICE Appraisal Processes for Cancer Drugs: Current Status and Uncertainties. *Appl Health Econ Health Policy*, 16(4), pp. 429-432.
- EUROPEAN COMMISSION. (2014). *Green paper on mobile Health (mHealth)*. Disponible en: <http://ec.europa.eu/digital-agenda/en/news/green-paper-mobile-health-mhealth>
- FERREIRA GONZÁLEZ, I., URRUTIA, G. y ALONSO-COELLO, P. (2011). Revisiones sistemáticas y metaanálisis: bases conceptuales e interpretación. *Rev Esp Cardiol*, 64, pp. 688-696.
- GARCÍA LÓPEZ, J. L., DEL LLANO SEÑARIS, J. E., DEL DIEGO SALAS, J. y RECALDE MANRIQUE, J. M. (2014). *Aportación de los "Real World Data (RWD)" a la mejora de la práctica clínica y del consumo de recursos de los pacientes*. Ed. Fundación Gaspar Casal. Disponible en: http://fgcasal.org/publicaciones/Libro_RWD.pdf
- GLASS, G. V. (1976). Primary, secondary, and meta-analysis of research. *Educ Res*, 5, pp. 3-8.
- IMS INSTITUTE FOR HEALTHCARE INFORMATICS (2015). *Patient Adoption of mHealth. Use, evidence and remaining barriers to mainstream acceptance*. Disponible en: <http://www.imshealth.com/en/thought-leadership/ims-institute/reports/patient-adoption-of-mhealth>
- IOM (INSTITUTE OF MEDICINE). (2011). *Learning what Works: infrastructure required for comparative effectiveness research. Workshop summary*. Washington, DC: The National Academies Press. [consultado: 228/07/18]. Disponible en: <https://www.nap.edu/catalog/12214/learning-what-works-infrastructure-required-for-comparative-effectiveness-research-workshop>
- KATKADE, V. B., SANDERS, K. N. y ZOU, K. H. (2018). Real world data: an opportunity to supplement existing evidence for the use of long-established medicines in health care decision making. *J Multidiscip Healthc*, 11, pp. 295-304.
- KNOTTNERUS, J. A. y TUGWELL, P. (2017). Research methods must find ways of accommodating clinical reality, not ignoring it: the need for pragmatic trials. *J Clin Epidemiol*, 88, pp. 1-3.
- LETELIER, L. M., MANRIQUEZ, J. J. y RADE, G. (2005). Revisiones sistemáticas y metaanálisis: ¿son la mejor evidencia? *Rev Med Chile*, 133, pp. 246-249.
- Ley 41/2002 de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica.
- DEL LLANO SEÑARIS, J. E., DEL CASTILLO, J. A., DILLA QUINTERO, T. y GARCÍA LÓPEZ, J. L. (2016). *Datos de la vida real en el sistema sanitario español*. Ed. Fundación Gaspar Casal. Disponible en: http://www.fgcasal.org/publicaciones/Datos_de_la_vida_real_SSE_2016.pdf
- LOUDON, K., TREWEEK, S., SULLIVAN, F., DONNAN, P., THORPE, K. E. y ZWARENSTEIN, M. (2015). The PRECIS-2 tool: designing trials that are fit for purpose. *BMJ*, 350, p. h2147.

- MAKADY, A., VAN VEELLEN, A., JONSSON, P., MOSELEY, O., D'ANDON, A., DE BOER, A., HILLEGE, H., KLUNDEL, O. y GOETTSCH, W. (2018). Using Real-World Data in Health Technology Assessment (HTA) Practice: A Comparative Study of Five HTA Agencies. *Pharmacoeconomics*, 36(3), pp. 359-368.
- MOLINERO, L. M. (2008). Metaanálisis, una guía rápida para lectores y usuarios. *Hipertension (Madr)*, 25, pp. 108-120.
- Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se publican las directrices sobre estudios posautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano. *BOE* 310, de 25 de diciembre de 2009, pp. 109761-109775. Disponible en: https://www.boe.es/diario_boe/txt.php?id=BOE-A-2009-20817
- ORTEGA, A., FRAGA, M. D., ALEGRE DEL REY, E. *et al.*; (2011). Comparaciones Indirectas. *Farmacia Hospitalaria*, pp. 173-175.
- PERLEGA DÍAZ, S. y PITA FERNÁNDEZ, S. (2005). Revisiones sistemáticas y metaanálisis. *CAP Aten Primaria*, 12, pp. 109-112.
- Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos. *BOE*, núm. 307, de 24 de diciembre de 2015, pp. 121923-121964. Disponible en: http://www.boe.es/diario_boe/txt.php?id=BOE-A-2015-14082
- Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. *BOE*, núm. 177, de 25 de julio de 2015, pp. 62935-63030. Disponible en: http://www.boe.es/diario_boe/txt.php?id=BOE-A-2015-8343
- Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 de Protección de Datos (RGPD).
- ROUSE, B., CHAIMANI, A. y LI, T. (2017). Network meta-analysis: an introduction for clinicians. *Intern Emerg Med*, 12, pp. 103-111.
- SCHNEEWEISS, S. (2018). Automated data-adaptive analytics for electronic healthcare data to study causal treatment effects. *Clin Epidemiol*, 10, pp. 771-788.
- SCHWARTZ, D. y LELLOUCH, J. (1967). Explanatory and pragmatic attitudes in therapeutical trials. *J Chronic Dis*, 20(8), pp. 637-648.
- Sistema de Historia Clínica Digital del Sistema Nacional de Salud. Disponible en: https://www.msssi.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/docs/HCDNS_Castellano.pdf [último acceso 26/07/18].
- TONIN, F. S., ROTTA, I., MENDES, A. M. y PONTAROLO, R. (2017). Network meta-analysis: a technique to gather evidence from direct and indirect comparisons. *Pharm Pract*, 15, p. 943.
- U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (2015). Mobile Medical Applications. *Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff*. Disponible en: <https://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/.../UCM263366.pdf>
- WANG, S. V., SCHNEEWEISS, S., BERGER, M. L. *et al.* (2017). joint ISPE-ISPOR Special Task Force on Real World Evidence in Health Care Decision Making. Reporting to Improve Reproducibility and Facilitate Validity Assessment for Healthcare Database Studies V1.0. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 26(9), pp. 1018-1032. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5639362/pdf/PDS-26-1018.pdf>
- XIAO, WANG y LUO (2012). Sildenafil citrate for erectile dysfunction in patients with multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 4. Art. No.: CD009427. DOI: 10.1002/14651858.CD009427.pub2