

## La idolatría a las variables subrogadas<sup>1</sup>

Yudkin JS, Lipska KJ, Montori VM. The idolatry of the surrogate. *BMJ*. 2011 Dec 28;343:d7995. doi:10.1136/bmj.d7995.

*Es más fácil medir variables subrogadas que se utilizan a menudo en vez de variables que importan a los pacientes como la muerte, la calidad de vida o la capacidad funcional a la hora de evaluar tratamientos.*

*John Yudkin, Kasia Lipska, y Victor Montori argumentan que nuestra obsesión con las subrogadas es dañina para el cuidado de los pacientes.*

**Las variables subrogadas** guían en gran parte el cuidado de diabetes. El Instituto de Medicina de las Academias Nacionales de Estados Unidos define las subrogadas como "el marcador biológico que tiene la intención de sustituir a un resultado en salud y que espera predecir el beneficio clínico (o el daño ..) basado en pruebas epidemiológicas, terapéuticas, fisiopatológicas u otras".

En la diabetes, las concentraciones de hemoglobina glicosilada (HbA1c) se utilizan como marcador subrogado de los resultados en salud que son importantes para los pacientes, como la ceguera o la amputación. Otras variables subrogadas como la tensión arterial, el nivel de lípidos, el índice de excreción de albumina, y la proteína C reactiva se han utilizado para predecir los resultados de enfermedad cardiovascular y guiar la práctica clínica en aquellas personas con o sin diabetes. La mayor parte de la evidencia para las intervenciones clínicas está basada en su efecto sobre variables subrogadas más que en la materia que afecta directamente a los pacientes tal como la calidad de vida o la pérdida de visión o la insuficiencia renal. Además, debido a que las variables de resultados en salud generalmente muestran respuestas más pequeñas a intervenciones que los marcadores subrogados, muchas de las estrategias extensamente aceptadas para la diabetes pueden estar basadas en expectativas artificialmente infladas.

Estudios recientes han cuestionado la supuesta fiabilidad de que las subrogadas puedan predecir con exactitud el efecto de los tratamientos en las variables principales. Hay medicamentos hipoglucemiantes que reducen la hemoglobina glicosilada (HbA1c), pero aumentan el riesgo de acontecimientos cardiovasculares, medicamentos antihipertensivos que no reducen el riesgo rápidamente, y medicamentos que mejoran los perfiles del colesterol, pero que no reducen los eventos cardiovasculares. Las explicaciones de tales fenómenos incluyen los efectos no deseados del medicamento o una incompleta comprensión de la fisiopatología de la enfermedad. ¿Pero por qué han sido considerados estos ejemplos como excepciones más que un cuestionamiento

---

<sup>1</sup> Traducido del original por José M<sup>a</sup> González Campillejo.

radical del valor de las subrogadas en la práctica clínica o en la autorización de los medicamentos?

La obsesión por los indicadores subrogados en la práctica médica va aún más lejos. No sólo dan a los indicadores más importancia que la justificada por las pruebas, sino que también comienzan a existir por sí mismos como nuevas entidades de enfermedad. Y a pesar de estar lejos de ser subrogadas de los resultados en salud, las variables como glucosa, lípidos y umbrales de tensión arterial se utilizan para evaluar la calidad de la asistencia médica e influyen en los pagos a los médicos por cumplir objetivos. De esa forma los clínicos gastan el tiempo explorando los modos de reducir el nivel de la variable subrogada, incluso cuando las únicas opciones son las intervenciones que no sólo no mejoran sino que además pueden empeorar el pronóstico de un paciente. En este artículo, utilizamos el ejemplo la diabetes tipo 2 para mostrar cómo estas subrogadas son ídolos con pies de barro, amenazando así la buena práctica médica. Y sugerimos algunas posibles estrategias para contrarrestarlo.

### **El problema con las subrogadas**

Los indicadores subrogados toman varias formas. Pueden ser factores de riesgo verdaderos implicados en la vía causal del resultado. Pueden representar las manifestaciones preclínicas de un daño de orgánico. O bien pueden ser simples espectadores sin un papel activo aunque correlacionado con los resultados clínicos que van señalando la respuesta a la terapia. Pero independientemente de su lugar en el abanico de variables, la sobreinterpretación de subrogadas puede conducir a una mala interpretación de la evidencia, como tratamos a continuación.

### **Factores causales**

Se cree que los factores de riesgo como el colesterol LDL y la presión arterial están en la vía causal del proceso de la enfermedad. Existen sólidas asociaciones entre sus niveles y las variables cardiovasculares a través de una gama de intervenciones que las hacen candidatas, particularmente atractivas, a subrogadas. La glucemia está fuertemente promocionada como una subrogada importante, pero su asociación epidemiológica con la enfermedad cardiovascular es mucho más débil que la de colesterol LDL y la presión arterial, y la bajada intensa de glucosa tiene un efecto considerablemente más pequeño en el riesgo absoluto de acontecimientos vasculares. Además, la reputación de la glucemia como una subrogada que representa resultados en salud ha sido cuestionada por estudios que demuestran que la disminución intensa de glucosa no reduce los eventos cardiovasculares, así como por el hallazgo de que los medicamentos que disminuyen la glucosa, como es el caso de la rosiglitazona, en realidad aumentan el riesgo de eventos cardiovasculares.

Incluso la validez de colesterol LDL y la presión arterial se han cuestionado como subrogadas después de que estudios sobre medicamentos

para tratarlos han obtenido resultados negativos. Además, el informe sobre marcadores biológicos del Instituto de Medicina plantea cuestiones similares en otras áreas como la cardiología, la oncología y el tratamiento del VIH.

### **Indicadores subclínicos**

Las subrogadas pueden ser marcadores subclínicos de las enfermedades o de las respuestas a los tratamientos, tal como el “espesor de la capa íntima-media de la arteria carótida” o la “morfología de la retina”. Un tercer escalón de la progresión de la morfología retiniana clasificado mediante el ETDRS<sup>2</sup> se ha usado en numerosos estudios como respuesta subrogada en los tratamientos para la prevención de la pérdida grave de la visión. Esta subrogada se desarrolló hace más de dos décadas usando datos del ETDRS, en el cual uno de los dos ojos de cada paciente fue asignado a fotocoagulación precoz. La observación del curso natural de retinopatía durante más de 10 años en el ojo inicialmente no tratado permitió definir la progresión de las anomalías que predicen la progresión de la retinopatía proliferativa. Sin embargo, recientes hallazgos muestran que la creciente gravedad de la retinopatía por debajo del valor de 15 puntos de la escala ETDRS tenía poco efecto sobre la discapacidad visual o la calidad de vida relacionada con la visión. Por encima de este umbral, se produce rápidamente la disminución visual funcional, especialmente con la enfermedad ocular bilateral.

Así pues, las características iniciales de la retinopatía parecen cruciales para la interpretación de esta progresión. Esto puede ayudar a explicar por qué el estudio *ACCORD Eye* encontró que el tercer paso de la progresión en la escala ETDRS sobreestimó sustancialmente la incidencia de pérdida moderada de visión en respuesta tanto a la bajada intensa de la glucosa (33% vs 12%) y fenofibrato (40% vs 5%). Un metaanálisis de los cuatro estudios principales de la bajada intensa de glucosa encontró que una reducción del 1% en los niveles de HbA1c se asoció con una reducción del 6% (IC 95%, -10% a 20%) de la ceguera o pérdida grave de la visión en 4,1 años, bastante menos de lo esperado a partir de estudios como el *Ensayo clínico Control de la Diabetes y sus Complicaciones*, que utilizó la progresión de la escala de la ETDRS como una variable principal.

### **Factores correlacionados**

Los incrementos en las tasas de excreción de albúmina y en las concentraciones de proteína C reactiva se asocian con la enfermedad cardiovascular actual y futura y se han utilizado para la estratificación del riesgo, a pesar de que no hay evidencia de su participación directa en la patología. La microalbuminuria también se ha utilizado como un presunto predictor de la respuesta protectora renal para la diabetes y la hipertensión en estudios de

---

<sup>2</sup> ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (Estudio Precoz del Tratamiento de la Retinopatía Diabética).

diabetes tipo 1 y tipo 2, con la suposición de que la reducción del riesgo de microalbuminuria es aproximadamente equivalente a la reducción del riesgo de insuficiencia renal terminal.

Sin embargo, el estudio ACCORD encontró que la intensificación del control glucémico redujo en un 21% la incidencia de microalbuminuria, mientras que la enfermedad renal terminal se redujo sólo el 5%. En un metaanálisis de los cuatro estudios principales de la reducción intensiva de la glucemia, los niveles que bajaron más del 1% en la HbA1c se asociaron con una reducción del 12% (-11% a 30%) en incidencia de trasplante renal, insuficiencia renal o muerte por causa renal en 4 años, y una revisión Cochrane encontró una reducción en insuficiencia renal terminal del 13% (-6% a 29%) en 10 años. Por lo tanto, a pesar de los estudios de más de 27.000 pacientes tratados durante más de cuatro años, no está claro si la intensificación del control de glucosa previene la enfermedad renal. Al igual que con la morfología de la retina, el efecto sobre una subrogada ha dado falsas esperanzas a los pacientes.

A pesar de sus deficiencias, estos marcadores de riesgo se han investido de una importancia clínica nueva. La microalbuminuria ha llegado a postularse como garantía de tratamiento por derecho propio y, más recientemente, se ha convertido en un objetivo en sí mismo (target) para la prevención. El estudio ROADMAP asignó aleatoriamente a pacientes diabéticos tipo 2 con albuminuria normal al grupo de olmesartán o al grupo placebo para prevenir la microalbuminuria. El estudio mostró una reducción en la incidencia de microalbuminuria del 9,8% al 8,2% con olmesartán. Las medidas de seguimiento, sin embargo, se tomaron mientras los pacientes seguían tomando el medicamento, y por lo tanto no está claro si esta reducción es el resultado de un efecto sobre los procesos patológicos responsables de la microalbuminuria, o sobre los que están vinculados con la insuficiencia renal o con enfermedades cardiovasculares. Los datos sugieren una reducción del 1,6% de microalbuminuria en 3,2 años de tratamiento, evitando por tanto la duplicación del riesgo cardiovascular. Sin embargo, se produjo un aumento absoluto de muertes por causa cardiovascular del 0,54% en el grupo del olmesartán respecto a placebo.

Otro problema surge cuando las variables duras se combinan con subrogadas en una variable combinada para mejorar la potencia estadística de un estudio. En tales casos, las subrogadas por lo general acumulan el mayor número de eventos y muestran el mayor efecto de la intervención, mientras que los variables más importantes para los pacientes acumulan pocos eventos con efectos del tratamiento mucho más pequeños. Así, aunque la subrogada enriquece la variable combinada para permitir la realización de un ensayo clínico más rápido y con un menor tamaño de muestra, induce a error por reflejar el efecto del tratamiento sobre todo en las subrogadas y no en las variables importantes.

Los marcadores subrogados no son intrínsecamente defectuosos. Cuando se interpretan adecuadamente, pueden ser útiles para el tratamiento y para la

estratificación del riesgo. Sin embargo, son más adecuadas para identificar a los pacientes de alto riesgo en los que más probable que la intervención obtenga un beneficio, que un comodín para todos los objetivos del tratamiento y medidas globales de riesgo.

## **Falsos ídolos**

¿Por qué los médicos emplean tanto los marcadores subrogados? La razón principal es que la base de la evidencia se construye a partir de ensayos que centran su efecto sobre las subrogadas. Dado que responden antes que los resultados importantes para los pacientes, las subrogadas se adaptan bien como variables en ensayos clínicos rápidos y poco costosos. Pero la evidencia que se construye por este camino da forma a la práctica y gestión clínicas. En consecuencia, los médicos ven esta evidencia convertida en guías de práctica clínica, medidas de la calidad y pagos por la consecución de objetivos. Podríamos especular sobre el hecho de que los objetivos a corto plazo de la industria farmacéutica contribuyen al predominio de las subrogadas en la práctica clínica. Sin embargo esto es un análisis demasiado simplista. Una visión histórica más amplia apunta a una alianza de defensores de la salud pública, científicos, médicos, sociedades profesionales y compañías de análisis y tratamientos, todos los cuales ven coincidir sus intereses.

La idolatría por las variables subrogadas ha situado a los médicos lejos del foco de la terapia centrada en el paciente, basada en los resultados en salud. Los pacientes con diabetes pueden ser asintomáticos, pero son tratados con el objetivo de alcanzar los niveles de un conjunto de subrogadas establecidos por los comités. Cuando los objetivos sin tratamiento no se alcanzan, los pacientes inician sus tratamientos con medicamentos autorizados porque han mostrado que afectan a las subrogadas en lugar de afectar a resultados más relevantes, cuya promoción depende fuertemente de esos efectos. Y es sólo después de que el exceso de riesgo de enfermedad vascular o cáncer se pongan de manifiesto, cuando nuevos fármacos maravillosos ocupan el lugar de los anteriores, momento en el cual pueden haber perdido su patente. Mientras tanto, el paciente sigue un tratamiento con medicamentos nuevos para alcanzar los objetivos de las subrogadas o tal vez para prevenir la aparición de nuevos factores de riesgo como la microalbuminuria. Estas decisiones se toman generalmente para el mejor interés del paciente, pero a menudo sin su participación. Las subrogadas no llevan información con la que el paciente pueda relacionarse, eliminando así la posterior discusión del paciente

## **Nuevo enfoque**

La tendencia creciente apunta a que las subrogadas dominen la investigación y los programas clínicos de enfermedades no transmisibles, con la connivencia de la salud pública, sociedades profesionales y las compañías farmacéuticas.

Nosotros sostenemos que es importante revisar la falta de conexión entre las subrogadas y los resultados en salud en términos del grado de beneficio o daño. Se necesitan cambios en los criterios actuales para el registro de nuevos fármacos dirigidos a reducir el riesgo de complicaciones y en las fórmulas actuales para medir la calidad y el pago por objetivo a los médicos.

Este nuevo enfoque está comenzando a emerger. En la estela de la saga de la rosiglitazona, la FDA ha impulsado la exigencia de que los nuevos hipoglucemiantes demuestren que no tienen ningún efecto nocivo en las tasas de eventos cardiovasculares (aunque no muestren beneficios). Estas propuestas significan que los estudios de las variables principales duras tienen que hacerse durante y no después, del desarrollo de fármacos, haciéndose cargo de los costes y duración, y las compañías farmacéuticas pueden ser compensadas mediante la ampliación de la vida de su patente. Se cita frecuentemente el riesgo de dificultar la innovación como una razón de conveniencia, sin embargo el coste de falsas innovaciones positivas para los pacientes y para la sociedad podría ser superior a su valor, especialmente cuando ya están disponibles tratamientos efectivos.

Finalmente, son necesarios los estudios de las variables duras para practicar una medicina verdaderamente centrada en los pacientes, porque debemos entender cómo afectan las terapias en los resultados que son importantes para ellos, para hacerles partícipes plenamente en las decisiones del tratamiento. Las variables subrogadas no nos proporcionan estas respuestas.