

El ensayo diana para la inferencia causal en estudios observacionales

Isaac Núñez, MD,^(1,2) Martín Lajous, MD, ScD.^(3,4)

Núñez I, Lajous M.
El ensayo diana para inferencia causal con estudios observacionales.
Salud Publica Mex. 2025;67:83-90.
<https://doi.org/10.21149/16056>

Núñez I, Lajous M.
The target trial framework for causal inference with observational studies.
Salud Publica Mex. 2025;67:83-90.
<https://doi.org/10.21149/16056>

Resumen

El uso de estudios observacionales para inferencia causal es una necesidad, ya que no siempre se cuenta con ensayos clínicos aleatorizados. Para reducir las fuentes de sesgo presentes en estudios observacionales “clásicos” se ha propuesto utilizar el marco de referencia del ensayo diana. Esto es, primero, definir los siguientes componentes del protocolo del ensayo clínico pragmático (el ensayo diana) que respondería nuestra pregunta de investigación: criterios de elegibilidad, estrategias de tratamiento, métodos de asignación, periodo de seguimiento, desenlace, contrastes causales y plan de análisis. Posteriormente, estos componentes se modifican con base en los datos observacionales disponibles y se utilizan para emular al ensayo diana lo más de cerca posible. Esto resulta en estudios observacionales con menos sesgo y resultados más confiables. Sin embargo, siguen tradándose de estudios observacionales y no de experimentos aleatorizados, lo cual les confiere algunas limitaciones.

Palabras clave: ensayo clínico diana; emulación; ensayos clínicos; inferencia causal; estudio observacional; epidemiología clínica

Abstract

The use of observational studies for causal inference is a necessity, as randomized trials are not always available or possible to carry out. To reduce sources of bias present in “classical” observational studies, the target trial framework has been proposed. First one defines the following components of the pragmatic clinical trial (the target trial) would answer our research question: eligibility criteria, treatment strategies, assignment, follow-up, outcomes, causal contrast, and statistical analysis plan. Then, these components are modified based on available observational data, and used to emulate the target trial as closely as possible. This leads to observational studies that are generally less biased and with more reliable results. Nonetheless, it is important to consider the limitations of this framework given it is still an observational study and not a randomized experiment.

Keywords: target trial; emulation; clinical trials; causal inference; observational study; clinical epidemiology

El uso de estudios observacionales para cuantificar el efecto de una exposición o intervención sobre un desenlace (inferencia causal) es una necesidad en la medicina clínica y en la salud pública (en este texto usamos las palabras *intervención* y *exposición* de manera intercambiable).^{1,2} Los ensayos clínicos aleatorizados se consideran el estándar de oro para evaluar el impacto de

intervenciones sobre desenlaces en salud. Sin embargo, los ensayos clínicos aleatorizados tienen limitaciones. Por ejemplo, hay unos que por razones éticas o logísticas son imposibles de realizar. Hay otros que, aun si existen, no responden alguna pregunta de interés o sus resultados pueden no estar disponibles de manera oportuna para la toma de decisiones.³ Sin embargo incluso en

- (1) Dirección de Investigación, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Ciudad de México, México.
- (2) Department of Epidemiology, Harvard T.H. Chan School of Public Health. Boston, MA, EUA.
- (3) Centro de Investigación en Salud Poblacional, Instituto Nacional de Salud Pública, Ciudad de México, México.
- (4) Department of Global Health and Population, Harvard T.H. Chan School of Public Health. Boston, MA, EUA.

Fecha de recibido: 11 de junio de 2024 • **Fecha de aceptado:** 21 de agosto de 2024 • **Publicado en línea:** 27 de noviembre de 2024
 Autor de correspondencia: Isaac Núñez. Department of Epidemiology, Harvard T.H. Chan School of Public Health, 677 Huntington Ave, 02115 Boston, MA, EUA.
 Correo electrónico: isaac_nunezsaavedra@g.harvard.edu

Licencia: CC BY-NC-SA 4.0

ausencia de ensayos clínicos aleatorizados, el personal clínico y los tomadores de decisiones necesitan actuar. Los estudios observacionales se vuelven necesarios por este motivo.

Frecuentemente se desaconseja el uso de estudios observacionales en medicina debido a la percepción incorrecta de que éstos están intrínsecamente sesgados y, por ende, no son confiables.^{4,5} Esta preocupación emana, principalmente, de la ausencia de aleatorización de los grupos de comparación (*i.e.*, no intercambiabilidad). La falta de aleatorización vuelve más probable que aquellos factores que influyen el recibir una intervención y el desarrollar un desenlace no estén balanceados entre los grupos.⁶ Formalmente, la presencia de causas comunes entre la intervención y el desenlace genera un sesgo (*i.e.*, sesgo de confusión) que impide estimar correctamente el efecto de una intervención. En la bibliografía médica existen casos notables en los cuales hubo diferencias entre los resultados de estudios observacionales y aquellos de ensayos clínicos aleatorizados, los cuales se atribuyeron inicialmente a la falta de aleatorización.⁷ Un ejemplo clásico es el de la terapia hormonal combinada en mujeres posmenopáusicas, la cual se asoció a un menor riesgo de enfermedad coronaria en estudios observacionales, pero a un mayor riesgo en un ensayo clínico aleatorizado.⁷

Más allá de la ausencia de aleatorización, las discrepancias entre estudios observacionales y ensayos clínicos aleatorizados pueden explicarse por deficiencias en el diseño y análisis de los estudios observacionales.^{7,8} Por ejemplo, una ventaja de los ensayos clínicos es que los participantes tienen una fecha clara de inicio de tratamiento y una definición exacta de la intervención (ej. dosis, duración). En contraste, en estudios observacionales frecuentemente se incluyen usuarios de un fármaco sin especificar la fecha de inicio de tratamiento y sin especificar la dosis del mismo.^{9,10} No especificar correctamente la fecha de inicio de tratamiento en los estudios observacionales fue una de las principales causas detrás de los resultados erróneos en el ejemplo de la terapia hormonal combinada.⁷ Para encargarse de discrepancias como ésta, investigadores empezaron a diseñar estudios observacionales bajo los mismos principios que ensayos clínicos aleatorizados.^{7,8} Al comparar los resultados de estos estudios observacionales optimizados con aquéllos de ensayos clínicos existentes, éstos eran muy similares.⁷ Inclusive, en algunos estudios observacionales diseñados de esta manera se obtuvieron resultados que años más tarde fueron corroborados por ensayos clínicos.¹¹⁻¹³ Esto condujo a dos conclusiones principales: 1) en muchos casos, los resultados de un ensayo clínico y un estudio observacional pueden diferir debido a problemas con el diseño del estudio que no se

relacionan a la falta de aleatorización; y 2) al diseñar estudios observacionales bajo los mismos principios que un ensayo clínico, muchas potenciales fuentes de sesgo se vuelven explícitas, lo cual hace más fácil que se puedan reducir y que los resultados sean más fáciles de interpretar.^{3,8,14,15}

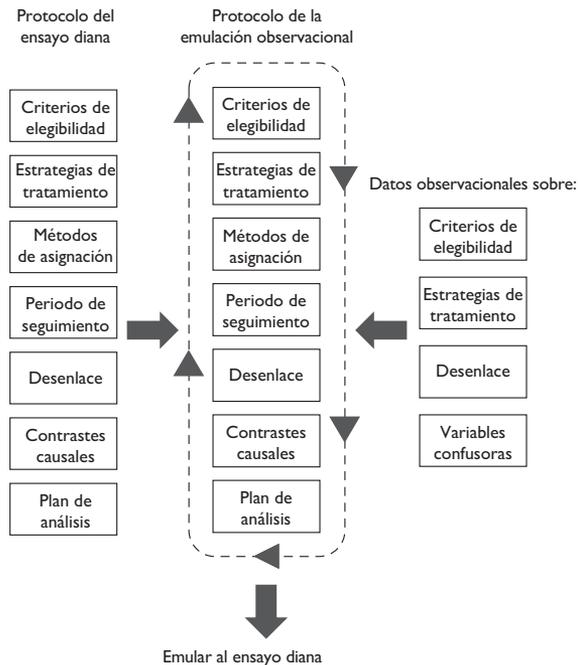
El ensayo diana

El diseño de estudios observacionales análogo al de ensayos clínicos aleatorizados se ha conceptualizado formalmente como el marco de referencia del ensayo diana.^{3,14,16,17} Bajo este marco, los estudios observacionales se conducen buscando emular un ensayo aleatorizado hipotético (el “ensayo diana” o *target trial*, en inglés). Al articular explícitamente el experimento que hubiésemos querido hacer, nuestro intento de emularlo requerirá que tomemos decisiones de diseño y análisis muy similares a las que hubiéramos tomado en dicho experimento. Esto reduciría sesgos inherentes a estudios observacionales “clásicos” y aquéllos que el investigador introduce por sus decisiones analíticas.^{14,18} Las bases de datos observacionales no incluyen el uso de placebo, estrategias para cegar a los pacientes o personal de salud a las intervenciones o tácticas para que los participantes se adhieran a las intervenciones. Por ende, sólo es posible emular ensayos “pragmáticos”, los cuales se llevan a cabo bajo estas condiciones.¹⁹ El incremento en el uso del marco del ensayo diana ha ayudado a que se acepte cada vez más utilizar lenguaje causal en estudios observacionales.^{1,20}

El primer paso para plantear un ensayo diana es especificar sus componentes: criterios de elegibilidad, estrategias de tratamiento, métodos de asignación, periodo de seguimiento, desenlace, contrastes causales y plan de análisis.¹⁶ Dado que el protocolo del ensayo diana es el que respondería nuestra pregunta de interés, este debe especificarse completamente previo al análisis de datos.²¹ Este protocolo se modificará en un proceso iterativo con base en los datos observacionales disponibles para generar el protocolo de la emulación del ensayo diana (figura 1). A continuación, presentamos cada componente del protocolo.

Criterios de elegibilidad

Los ensayos clínicos establecen criterios de elegibilidad que se deben reportar claramente para la aprobación por un comité de ética, cuando se registra el estudio en un repositorio de ensayos clínicos (p.ej. ClinicalTrials.gov) y cuando se publican los resultados.²² Por ende, las emulaciones de ensayos diana también deben tener criterios de elegibilidad claros y reportados apropiada-



El marco del ensayo diana requiere, en primer lugar, especificar el protocolo del ensayo clínico pragmático que respondería la pregunta de interés. Éste se utilizará como la base del protocolo para la emulación observacional. Especificar el protocolo de la emulación observacional es un proceso iterativo, el cual deberá modificarse con base en los datos observacionales disponibles.

FIGURA 1. PROTOCOLO DE LA EMULACIÓN DEL ENSAYO CLÍNICO DIANA

mente.²³ Los criterios de elegibilidad de la emulación deben ser lo más parecidos posible a los del ensayo diana. De lo contrario, se podría terminar respondiendo una pregunta acerca de una población distinta y que podría no ser de interés.

Es frecuente que las bases de datos observacionales no tengan suficiente información para definir los criterios de elegibilidad de la misma manera que en los ensayos clínicos. Por ejemplo, si un valor de laboratorio es parte de los criterios de inclusión, un ensayo clínico lo mediría de manera dirigida antes de reclutar al participante, pero en una emulación dependeríamos de que se hubiera medido de manera “rutinaria”. Esto nos obligaría a hacer supuestos en cuanto a los datos disponibles y muy probablemente a realizar análisis de sensibilidad donde exploremos la robustez de nuestros supuestos. Puede ocurrir que los datos observacionales disponibles no bastan para satisfacer razonablemente criterios de elegibilidad parecidos a los del ensayo diana. En este caso, podrían modificarse pero se tendrá que considerar si los individuos incluidos con estos criterios aún son de interés para el investigador.¹⁶

Los criterios de elegibilidad de la emulación no deben incluir características que ocurran después de haber iniciado el seguimiento o datos que no estarían disponibles en un ensayo clínico real.¹⁴ Por ejemplo, si el ensayo diana tiene como parte de sus criterios de inclusión un laboratorio basal, difícilmente se puede justificar incluir en la emulación a un individuo con base en un valor de laboratorio que se tomó meses después de iniciado el seguimiento.^{14,16} Esto resultaría en sesgo de tiempo inmortal (ver sección de *Seguimiento*).

Estrategias de tratamiento

En los ensayos clínicos las estrategias de tratamiento se especifican claramente. Esto es menos común en el caso de estudios observacionales.^{9,22} En un experimento donde se aleatorizan personas a aspirina, naturalmente se define una dosis específica y una vía de administración. En un estudio observacional se podría considerar que una persona toma aspirina si ella lo reporta y, por ende, se documenta en su historial (ej. entrevista basal en una cohorte prospectiva), habitualmente sin especificar dosis o fecha de inicio. Otras características del tratamiento podrían ser también relevantes para la pregunta del estudio. En un ensayo clínico podría no ser relevante la hora del día en la cual se tome el medicamento (ej. aspirina para prevención de enfermedad coronaria) pero en otro podría ser relevante (ej. lorazepam antes de la hora de dormir para el manejo del insomnio). Una emulación del ensayo diana requiere suficiente detalle en los datos observacionales para poder especificar adecuadamente las características relevantes de la intervención a evaluar, de lo contrario será difícil darle una interpretación causal a los resultados.^{9,10} Incluso en ensayos clínicos, no documentar alguna característica relevante del tratamiento puede llevar a resultados sesgados.²⁴

Métodos de asignación

La clave en la asignación de tratamientos dentro de un ensayo clínico es la aleatorización. En cualquier estudio observacional (incluyendo la emulación de un ensayo diana) la asignación del tratamiento puede depender de muchas variables.^{16,25} Las personas podrían recibir un fármaco debido a su edad, gravedad de su enfermedad, preferencia personal, preferencia del personal de salud, entre otras cosas, dependiendo de cada caso. Algunas de estas variables también influyen en el desenlace, es decir, son causas comunes de recibir un tratamiento en particular y desarrollar el desenlace.²⁶ Una persona con una infección grave tendrá un mayor riesgo de morir y también recibirá un manejo distinto que una persona con una infección más leve. No esperamos que los

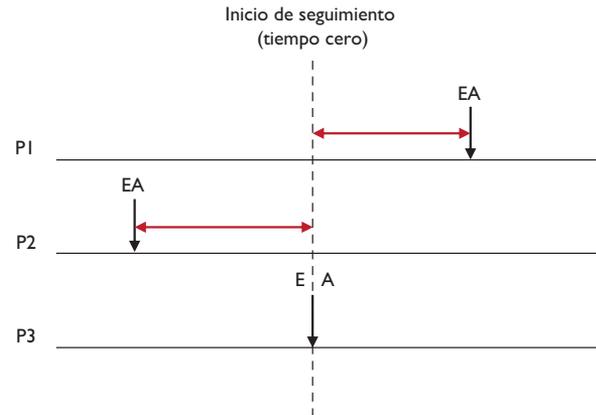
grupos a comparar en un estudio observacional sean intercambiables como en un ensayo clínico aleatorizado: se espera que la distribución de variables confusoras sea diferente entre los grupos.

Emular la aleatorización de un ensayo clínico requeriría controlar/ajustar todas las causas comunes de asignación de tratamiento y el desenlace (*i.e.* todas las variables confusoras).¹⁵ Similarmente, habrá que incluir variables que puedan modificar la probabilidad del desenlace aunque pudieran no afectar el tratamiento recibido. Las variables que requieren ajuste deberán definirse con base en conocimiento experto del tema y la especificación de un modelo causal.^{25,27,28} Idealmente, se requiere tener información sobre todas las variables confusoras para emular perfectamente la aleatorización. Una variable podría ser confusora para una relación intervención-desenlace, pero no para otra. Es decir, ser “confusora” no es una característica intrínseca de una variable: siempre depende del contexto. Además, dentro de un mismo estudio se podrían requerir ajustes distintos en análisis de desenlaces secundarios o de subgrupos.²⁹ Los investigadores deben ser muy críticos en este paso y reconocer si no se tiene información sobre una o más variables confusoras, lo cual resultaría en estimaciones sesgadas.³⁰

Seguimiento

En un ensayo clínico hay tres momentos que naturalmente están alineados: el de elegibilidad (cuando la persona cumple todos los criterios de inclusión para el estudio), el de asignación de tratamiento y el de inicio de seguimiento (el tiempo cero).¹⁴ Los estudios observacionales “clásicos” son propensos a desfazar estos tiempos, lo cual puede resultar en sesgos como el de tiempo inmortal.^{14,31} Esto se muestra en la figura 2. El sesgo de tiempo inmortal ocurre cuando el tiempo cero se fija antes del momento de asignación del tratamiento y/o antes del momento de elegibilidad.¹⁴ Durante el periodo de tiempo que va desde el tiempo cero a los otros momentos, el individuo no puede desarrollar el desenlace y, por ende, se comporta como si fuera “inmortal”. Otra forma de verlo es que sabemos que el individuo sobrevivirá durante el periodo que va del tiempo cero al momento de elegibilidad y/o el de asignación del tratamiento, porque de lo contrario no habría sido incluido en el estudio. Este sesgo no suele ocurrir en ensayos clínicos porque su diseño hace que estos tres momentos coincidan.

Otra fuente de sesgo puede ocurrir si el tiempo cero se fija después de la asignación del tratamiento y de la elegibilidad. Esto puede suceder cuando los datos observacionales tienen información sobre el



El no alinear correctamente el momento de elegibilidad (E), el momento de asignación de tratamiento (A) y el momento de inicio de seguimiento (tiempo cero) resultan en sesgo. En este ejemplo se tienen tres pacientes (P1-P3) y se asume por practicidad que E y A están alineados. En el paciente 1 se representa el sesgo de tiempo inmortal. Durante el intervalo entre el tiempo cero y EA el paciente no puede desarrollar el desenlace (ej. muerte), ya que de lo contrario no habría sido incluido en el estudio. El paciente 2 representa sesgo de selección (ej. de usuario prevalente) ya que el individuo tuvo un largo periodo de tiempo en el cual estuvo utilizando el tratamiento, pero no se observó. Si los desenlaces suelen ocurrir de manera temprana, incluir a ese tipo de pacientes sesgaría los resultados hacia un aparente beneficio de la intervención. En el paciente 3 los tres momentos están alineados y no son fuente de sesgo. Otras fuentes de sesgo resultan cuando E y A no están alineados.¹⁴

FIGURA 2. SESGOS EN ESTUDIOS OBSERVACIONALES “CLÁSICOS”

uso de un tratamiento, pero no sobre cuándo se inició dicho tratamiento. Estos individuos se conocen como usuarios prevalentes. Una proporción de su tiempo en seguimiento no se observó y esto puede resultar en sesgo de selección al incluir sólo a individuos que sobrevivieron lo suficiente para poder ser incluidos. Al intentar emular explícitamente un ensayo diana, será más fácil para los investigadores percatarse si estos momentos no están alineados. Si no lo están, se deberán utilizar estrategias analíticas que busquen reducir este problema. Por ejemplo, en un ensayo clínico que busca comparar a personas que cambian de tratamiento antirretroviral con aquellas que continúan con el mismo, se aleatorizaría a los participantes a uno de los dos brazos. En un estudio observacional, una persona podría ser elegible para cambiar de tratamiento en muchos momentos durante su seguimiento y, a menos que se documente que cambió de tratamiento, continuará siendo elegible para ambas estrategias (cambiar a otro tratamiento o continuar con el mismo). Para manejar esto se pueden emular una serie de ensayos (ej. uno semanal) donde si se observó que el individuo cambió de tratamiento entonces se considera que esa

fue su estrategia asignada, de lo contrario se le asignó la estrategia de continuar con el mismo tratamiento.⁸ Al final se tiene una serie de ensayos emulados donde cada individuo puede ser incluido en varios (hasta que ya no cumpla con los criterios de elegibilidad) y en la fase de análisis se agrupan los datos de todas las emulaciones.³² Existen otras estrategias para manejar diferentes escenarios en los cuales los tres momentos no se alinean en los datos observacionales.¹⁴ Además, hay que considerar que grandes diferencias entre cuando se asigna una intervención y cuando se recibe, también pueden generar problemas.

Desenlace

Documentar desenlaces en un ensayo clínico es un proceso directo. Los investigadores especifican el/los desenlaces de interés y establecen métodos para documentarlos de la manera más imparcial posible.²² Se implementan estrategias para minimizar la pérdida al seguimiento y para registrar información completa en el mayor número de participantes posible. Además, se establecen planes de análisis enfocados en lidiar con la posibilidad de pérdida al seguimiento y datos incompletos.

En bases de datos observacionales es infrecuente que la documentación de desenlaces sea predefinida.^{33,34} Por ende, podría ser necesario definir los desenlaces con base en la información disponible, lo cual podría resultar en documentación incompleta de desenlaces o clasificación errónea de individuos. Por ejemplo, una persona con diagnóstico de “infarto” en una base observacional podría haberse registrado como tal porque a su ingreso a una sala de urgencias esa fue la sospecha diagnóstica inicial, aunque al final se haya descartado el diagnóstico. Por esto se recomienda que se lleven a cabo procesos de validación cuando se plantee utilizar una base observacional para fines de inferencia causal.¹⁶ Los desenlaces en bases de datos observacionales podrían faltar porque las personas se cambiaron de sistema de salud, se mudaron a otra región, murieron y no llenaron datos de una encuesta, o porque el sistema no registraba esos desenlaces en particular, entre muchas otras razones que dependen del contexto y de la fuente de los datos.³⁵ Existen estrategias para lidiar con desenlaces faltantes y es común que se requieran en emulaciones de ensayos diana, aunque siempre es preferible tener datos completos.³⁶ Dichas estrategias suelen requerir supuestos fuertes (por ejemplo, que los datos están perdidos al azar) para poderse implementar.³⁶ Emular un ensayo diana no resuelve por sí mismo las deficiencias que puede haber respecto a desenlaces en una base observacional, pero vuelve estas deficiencias más aparentes para los investigadores.

Efectos a estimar (intención a tratar, por protocolo)

Se pueden estimar diversos efectos en una emulación de un ensayo diana, tales como los análogos observacionales del efecto de intención a tratar y del efecto por protocolo. En un ensayo clínico, el efecto de intención a tratar es aquél de ser asignado a una intervención, aunque posteriormente la persona no la reciba o la suspenda. Es decir, es el efecto de haber sido aleatorizado a una intervención, no de la intervención como tal.³⁷ Para estimarlo se incluyen a todas las personas del estudio que se aleatorizaron. El efecto por protocolo es aquel que se estima cuando todas las personas reciben y se adhieren a su intervención asignada. Para estimarlo, se excluyen a las personas del estudio cuando su estrategia de tratamiento ya no es compatible con la asignada (ej. interrumpen el tratamiento por una causa no permitida por el protocolo del estudio).³⁸ Existen variantes de estos efectos. Por ejemplo, el efecto “cómo fue tratado” clasifica a las personas según la estrategia que recibieron, independientemente del grupo al cual fueron asignados. Cada uno tiene particularidades al momento del análisis y hay ciertas preguntas para las cuales un efecto puede ser de mayor interés.³⁹ Idealmente se estimarían varios en un ensayo clínico para lidiar con problemas como pérdida de seguimiento o diferentes niveles de adherencia al tratamiento entre grupos.³⁷ Con bases de datos observacionales, la información disponible usualmente es la que dicta el efecto que se puede estimar. Por ejemplo, contar con datos sobre el surtimiento de recetas permitiría estimar el análogo observacional del efecto por protocolo, mientras que tener datos sobre prescripción nos dejaría estimar un análogo observacional del efecto por intención a tratar.¹⁹

Plan de análisis

El análisis estadístico deberá estar pensado para emular la aleatorización mediante el ajuste de las variables confusoras, tanto las basales como aquellas que varían durante el periodo de seguimiento (ej. en un análisis por protocolo).¹⁶ Esto requerirá modelos estadísticos que permitan el ajuste de dichas variables. La estandarización por medio de regresión logística es un método comúnmente utilizado cuando únicamente hay variables confusoras basales,⁶ es decir, que se midieron al mismo tiempo o previo al momento de inicio de seguimiento. Sin embargo, el análisis se vuelve más complejo cuando el valor de las variables confusoras se modifica con el tiempo. Por ejemplo, en un estudio que compara un régimen intensivo de insulina contra un régimen más laxo para el desenlace de mortalidad, la presencia de hipoglucemias en el régimen intensivo conducirá a

que el médico disminuya la dosis. Debido a que una hipoglucemia influye a la intervención mediante un ajuste de dosis, y también al desenlace de mortalidad, representa un confusor que varía con el tiempo. Para lidiar con estos confusores suelen requerirse métodos más sofisticados (ej. fórmula g), en los cuales no ahondaremos en este texto y se refiere a los lectores interesados a la literatura apropiada.⁶

Relevancia de buscar emular un ensayo diana

Buscar emular un ensayo diana provee importantes ventajas para la inferencia causal con estudios observacionales, las cuales se discutieron en las secciones previas y se resumen a continuación.

- Al emular el ensayo que querríamos realizar, nos aseguramos de que la pregunta que estamos respondiendo es de interés para informar la toma de decisiones.
- Se logran identificar fuentes de sesgo que están presentes en muchos estudios observacionales “clásicos”, como el sesgo de tiempo inmortal.
- Se facilita la comparación de resultados entre estudios observacionales y ensayos clínicos (pasados o futuros), ya que el diseño de ambos será similar.
- Se pueden utilizar datos existentes para obtener respuestas rápidas a preguntas urgentes, antes de que estén disponibles los resultados de ensayos clínicos aleatorizados. Además, se pueden usar los resultados para orientar la realización de ensayos clínicos. Durante la emergencia sanitaria por Covid-19, un uso más generalizado de este marco pudo haber ayudado a priorizar de mejor manera cuáles fármacos deberían evaluarse con ensayos clínicos.⁴⁰ En lugar de ello, muchos de los fármacos evaluados se eligieron de manera arbitraria o con base en estudios de muy baja calidad, lo cual condujo a que se realizaran numerosos ensayos clínicos con resultados negativos.⁴⁰

Limitaciones

La emulación de ensayos diana tiene limitaciones, la mayoría de ellas presentes en cualquier diseño observacional. Debido a que el tratamiento con placebo y la asignación cegada de tratamiento en una base observacional no existen, no se pueden emular ensayos controlados por placebo o doble ciegos, sólo ensayos clínicos pragmáticos.^{16,19} Si una pregunta de interés no puede ser adecuadamente respondida con un ensayo pragmático, buscar emular uno tampoco será de utilidad.³ El ensayo

diana es un marco para estudios observacionales y los datos disponibles son un determinante importante de la fiabilidad de los resultados. Los investigadores que plantean una emulación deberán evaluar exhaustivamente las características y la calidad de los datos. La presencia de fuentes de sesgo incorregibles, la baja calidad de los datos e información faltante sobre variables confusoras son factores que pueden impedir que una emulación sea posible.¹⁹ Si ante estas limitaciones los investigadores aún consideran valioso realizar el estudio, deberán reconocer las fuentes de sesgo que podrían introducir una “brecha causal” y enfatizar que los resultados deberán interpretarse con precaución.^{25,30,41} De lo contrario, los investigadores tendrían que buscar otras bases de datos de mayor calidad en ausencia de las cuales tendrían que optar por no realizar el estudio.¹⁹

El marco del ensayo diana busca hacer más fácil la identificación de potenciales fuentes de sesgo que no estarían presentes en el ensayo clínico. Aun así, no siempre es posible determinar cuándo una emulación fue exitosa. Si hay un ensayo clínico publicado que buscó responder la misma pregunta de investigación, se vuelve cuestión de comparar los resultados de ambos estudios.⁸ Cuando éstos son lo suficientemente similares en dirección y magnitud, la emulación fue exitosa.⁴² Sin embargo, si no existe un ensayo clínico publicado para comparar resultados, se vuelve cuestión de evaluar al estudio observacional por sus propios méritos. También es habitual y de buena práctica realizar análisis de sensibilidad que exploren el impacto de los supuestos que se implementaron en el estudio.^{16,25,30} Un área de investigación activa es la de comparar ensayos clínicos publicados con sus emulaciones para entender cuáles son los determinantes de éxito o fracaso en una emulación.⁴²

Conclusión

El marco de emulación de ensayos diana es una herramienta valiosa para la inferencia causal con datos observacionales. Al diseñar un estudio observacional bajo los mismos principios que un ensayo clínico aleatorizado se pueden evitar sesgos comúnmente introducidos por el investigador en estudios observacionales “clásicos”. Los estudios diseñados bajo este marco pueden obtener estimaciones útiles y más confiables para guiar la toma de decisiones cuando un ensayo clínico no está disponible, no se puede realizar o no respondió nuestra pregunta de interés.

Agradecimientos

A Vanessa Voelskow, Anthony Matthews, Yanink Caro Vega, Rodrigo Huerta Gutiérrez de Velasco y a un re-

visor anónimo por sus valiosos comentarios, los cuales ayudaron a mejorar el manuscrito.

Declaración de conflicto de intereses. Los autores declararon no tener conflicto de intereses.

Referencias

- Hernán MA. The C-Word: scientific euphemisms do not improve causal inference from observational data. *Am J Public Health*. 2018;108(5):616-9. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2018.304337>
- Hernán MA. A definition of causal effect for epidemiological research. *J Epidemiol Community Health*. 2004;58(4):265-71. <https://doi.org/10.1136/jech.2002.006361>
- Hernán MA. Methods of public health research – Strengthening causal inference from observational data. *N Engl J Med*. 2021;385(15):1345-8. <https://doi.org/10.1056/NEJMp2113319>
- Collins R, Bowman L, Landray M, Peto R. The magic of randomization versus the myth of real-world evidence. *N Engl J Med*. 2020;382(7):674-8. <https://doi.org/10.1056/NEJMs1901642>
- Murad MH, Asi N, Alsawas M, Alahdab F. New evidence pyramid. *Evid Based Med*. 2016;21(4):125-7. <https://doi.org/10.1136/ebmed-2016-110401>
- Hernán MA, Robbins J. Causal inference: what if. Boca Raton: Chapman & Hall/CRC, 2024 [citado mayo, 2024]. Disponible en: https://www.hsph.harvard.edu/miguel-hernan/wp-content/uploads/sites/1268/2024/01/hernanrobins_Whatif_2jan24.pdf
- Hernán MA, Alonso A, Logan R, Grodstein F, Michels K, Willett W, et al. Observational studies analyzed like randomized experiments: an application to postmenopausal hormone therapy and coronary heart disease. *Epidemiology*. 2008;19(6):766-79. <https://doi.org/10.1097/EDE.0b013e3181875e61>
- Dickerman BA, García-Albéniz X, Logan RW, Denaxas S, Hernán MA. Avoidable flaws in observational analyses: an application to statins and cancer. *Nat Med*. 2019;25(10):1601-6. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0597-x>
- Hernán MA, Taubman SL. Does obesity shorten life? The importance of well-defined interventions to answer causal questions. *Int J Obes*. 2008;32(S3):S8-14. <https://doi.org/10.1038/ijo.2008.82>
- Lajous M. Inferencia causal en análisis basados en datos de vigilancia epidemiológica para Covid-19. *Salud Publica Mex*. 2021;63(4):459-60. <https://doi.org/10.21149/12777>
- Lodi S, Phillips A, Logan R, Olson A, Costagliola D, Abgrall S, et al. Comparative effectiveness of immediate antiretroviral therapy versus CD4-based initiation in HIV-positive individuals in high-income countries: observational cohort study. *Lancet HIV*. 2015;2(8):e335-43. [https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(15\)00108-3](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(15)00108-3)
- The HIV-CAUSAL Collaboration. When to initiate combined antiretroviral therapy to reduce mortality and AIDS-defining illness in HIV-infected persons in developed countries: an observational study. *Ann Intern Med*. 2011;154(8):509. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-154-8-201104190-00001>
- The INSIGHT START Study Group. Initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection. *N Engl J Med*. 2015;373(9):795-807. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1506816>
- Hernán MA, Sauer BC, Hernández-Díaz S, Platt R, Shrier I. Specifying a target trial prevents immortal time bias and other self-inflicted injuries in observational analyses. *J Clin Epidemiol*. 2016;79:70-5. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.04.014>
- Matthews AA, Danaei G, Islam N, Kurth T. Target trial emulation: applying principles of randomised trials to observational studies. *BMJ*. 2022;378:e071108. <https://doi.org/10.1136/bmj-2022-071108>
- Hernán MA, Robins JM. Using big data to emulate a target trial when a randomized trial is not available: table 1. *Am J Epidemiol*. 2016;183(8):758-64. <https://doi.org/10.1093/aje/kwv254>
- Danaei G, Rodríguez LAG, Cantero OF, Logan R, Hernán MA. Observational data for comparative effectiveness research: an emulation of randomised trials of statins and primary prevention of coronary heart disease. *Stat Methods Med Res*. 2013;22(1):70-96. <https://doi.org/10.1177/0962280211403603>
- Matthews AA, Young JC, Kurth T. The target trial framework in clinical epidemiology: principles and applications. *J Clin Epidemiol*. 2023;164:112-5. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2023.10.008>
- Ford I, Norrie J. Pragmatic trials. Drazen JM, Harrington DP, McMurray JJV, Ware JH, Woodcock J, eds. *N Engl J Med*. 2016;375(5):454-63. <https://doi.org/10.1056/NEJMr1510059>
- Dahabreh IJ, Bibbins-Domingo K. Causal inference about the effects of interventions from observational studies in medical journals. *JAMA*. 2024;331(21):1845. <https://doi.org/10.1001/jama.2024.7741>
- Dahabreh IJ, Matthews A, Steingrimsson J, Scharfstein D, Stuart EA. Using trial and observational data to assess effectiveness: trial emulation, transportability, benchmarking, and joint analysis. *Epidemiol Rev*. 2023; mxac011. <https://doi.org/10.1093/epirev/mxac011>
- Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomized trials. *BMC Medicine*. 2010;152(11):726-32. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-8-18>
- Hansford HJ, Cashin AG, Jones MD, Swanson SA, Islam N, Douglas SRG, et al. Reporting of observational studies explicitly aiming to emulate randomized trials: a systematic review. *JAMA Netw Open*. 2023;6(9):e2336023. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.36023>
- Núñez I, Soto-Mota A. Uneven resources threaten causal consistency in randomized trials. *Epidemiology*. 2023;34(4):531-4. <https://doi.org/10.1097/EDE.0000000000001616>
- Dang LE, Balzer LB. Start with the target trial protocol, then follow the roadmap for causal inference. *Epidemiology*. 2023;34(5):619-23. <https://doi.org/10.1097/EDE.0000000000001637>
- Núñez I. Canine confounders. *Significance*. 2022;19(4):24-7. <https://doi.org/10.1111/1740-9713.01670>
- VanderWeele TJ, Shpitser I. A new criterion for confounder selection. *Biometrics*. 2011;67(4):1406-13. <https://doi.org/10.1111/j.1541-0420.2011.01619.x>
- Núñez I. The importance of using disease causal models in studies of preventive interventions: learning from preeclampsia research. *Prev Med*. 2023;177:107790. <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2023.107790>
- Núñez I, Belaunzarán-Zamudio PF. Preventable sources of bias in subgroup analyses and secondary outcomes of randomized trials. *Contemp Clin Trials*. 2024;145:107641. <https://doi.org/10.1016/j.cct.2024.107641>
- Rudolph KE, Keyes KM. Voluntary firearm divestment and suicide risk: real-world importance in the absence of causal identification. *Epidemiology*. 2023;34(1):107-10. <https://doi.org/10.1097/EDE.0000000000001548>
- Suissa S. Immortal time bias in pharmacoepidemiology. *Am J Epidemiol*. 2008;167(4):492-9. <https://doi.org/10.1093/aje/kwm324>
- Núñez I, Caro-Vega Y, MacDonald C, Mosqueda JL, Piñeirúa-Menéndez, Matthews AA. Comparative effectiveness of switching to bicitegravir from dolutegravir, efavirenz, or raltegravir-based antiretroviral therapy among virologically suppressed individuals with HIV. *Open Forum Infect Dis*. 2024;11(8):ofae446. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofae446>
- Howe CJ, Cole SR, Lau B, Napravnik S, Eron JJ. Selection bias due to loss to follow up in cohort studies. *Epidemiology*. 2016;27(1):91-7. <https://doi.org/10.1097/EDE.0000000000000409>
- Millard LAC, Fernández-Sanlés A, Carter AR, Hughes RA, Tilling K, Morris TP, et al. Exploring the impact of selection bias in observational studies of COVID-19: a simulation study. *Int J Epidemiol*. 2023;52(1):44-57. <https://doi.org/10.1093/ije/dyac221>

35. Haneuse S, Arterburn D, Daniels MJ. Assessing missing data assumptions in EHR-based studies: a complex and underappreciated task. *JAMA Netw Open*. 2021;4(2):e210184. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.0184>
36. Hughes RA, Heron J, Sterne JAC, Tilling K. Accounting for missing data in statistical analyses: multiple imputation is not always the answer. *Int J Epidemiol*. 2019;48(4):1294-304. <https://doi.org/10.1093/ije/dyz032>
37. Hernán MA, Hernández-Díaz S. Beyond the intention-to-treat in comparative effectiveness research. *Clin Trials*. 2012;9(1):48-55. <https://doi.org/10.1177/1740774511420743>
38. Hernán MA, Robins JM. Per-protocol analyses of pragmatic trials. *N Engl J Med*. 2017;377(14):1391-8. <https://doi.org/10.1056/NEJMsm1605385>
39. Murray EJ, Caniglia EC, Swanson SA, Hernández-Díaz S, Hernán MA. Patients and investigators prefer measures of absolute risk in subgroups for pragmatic randomized trials. *J Clin Epidemiol*. 2018;103:10-21. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2018.06.009>
40. Hernán MA, Del Amo J. Drug repurposing and observational studies: the case of antivirals for the treatment of COVID-19. *Ann Intern Med*. 2023;176(4):556-60. <https://doi.org/10.7326/M22-3582>
41. Swanson SA, Studdert DM, Zhang Y, Prince L, Miller M. Handgun divestment and risk of suicide. *Epidemiology*. 2023;34(1):99-106. <https://doi.org/10.1097/EDE.0000000000001549>
42. Matthews AA, Dahabreh IJ, Fröbert O, Lindahl B, James S, Feychting M, et al. Benchmarking observational analyses before using them to address questions trials do not answer: an application to coronary thrombus aspiration. *Am J Epidemiol*. 2022;191(9):1652-65. <https://doi.org/10.1093/aje/kwac098>