



Preprint

Pertenencia institucional

Resumen

Correspondencia

Palabras clave:

ORCID

Abstract

Key words:

Título: El ensayo clínico diana para inferencia causal con estudios observacionales

Título abreviado: Ensayo clínico diana

Autores: Isaac Núñez^{1,2*}; Martín Lajous³

Afiliación de los autores:

1. Departamento de Educación Médica, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Vasco de Quiroga #15, Belisario Domínguez Sección XVI, Tlalpan, Ciudad de México, México, 14080. Email: isaac.nunezs@incmnsz.mx
2. División de Estudios de Posgrado, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México, México.
3. Instituto Nacional de Salud Pública, Ciudad de México, México.

*Autor de correspondencia

Palabras clave: ensayo clínico diana, emulación, ensayos clínicos, inferencia causal.

Número de palabras: 2576

Tablas: 0

Figuras: 1

Abstract (140 palabras)

El uso de estudios observacionales para inferencia causal es una necesidad, ya que no hay ensayos clínicos aleatorizados disponibles siempre. Para reducir fuentes de sesgo presentes en estudios observacionales “clásicos”, se ha propuesto utilizar el marco del ensayo clínico diana. Bajo este marco, se definen al menos los siguientes componentes del protocolo del ensayo clínico pragmático que hubiéramos querido realizar: criterios de elegibilidad, estrategias de tratamiento, métodos de asignación, periodo de seguimiento, desenlace, contrastes causales y plan de análisis. Posteriormente, estos se modifican en base a los datos observacionales disponibles y se utilizan para emular el ensayo clínico diana lo más de cerca posible. Esto resulta en estudios observacionales con menos sesgo y resultados más confiables. Sin embargo, es importante considerar las limitaciones de este enfoque, ya que sigue tratándose de un estudio observacional y no de un experimento aleatorizado.

Introducción

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 la salud pública.^{1,2} Si bien los ensayos clínicos aleatorizados se consideran el estándar de oro para inferencia causal, podríamos no contar con alguno que responda a nuestra pregunta de interés, podría ser imposible realizarlos, o sus resultados podrían no estar disponibles oportunamente.³ Aún en ausencia de ensayos clínicos aleatorizados, hay decisiones que deberán tomarse. Es aquí donde estudios observacionales son necesarios para determinar la magnitud de un efecto causal e informar la toma de decisiones.

El uso de estudios observacionales para inferencia causal se ha disuadido debido a una percepción incorrecta de que están intrínsecamente sesgados y, por ende, no son confiables.^{4,5} La base teórica de esta preocupación es que, sin aleatorización, los estudios observacionales sufren de sesgo por confusión (también llamado sesgo de causas comunes). Esto quiere decir que los resultados obtenidos podrían no ser debido a la intervención/exposición, sino por otras variables que influyen sobre la probabilidad de recibir una intervención o tener la exposición y la probabilidad de desarrollar el desenlace.⁶ Este argumento tomó fuerza gracias a casos notables en los cuales hubo diferencias entre los resultados de estudios observacionales y aquellos de ensayos clínicos aleatorizados.⁷

Algunas investigadoras notaron que cuando ocurrían estas diferencias entre estudios observacionales y ensayos clínicos aleatorizados, el estudio observacional tenía deficiencias en su diseño que podían explicar las discrepancias.^{7,8} Por ejemplo, el ensayo clínico podría tener una fecha clara de inicio de tratamiento y una definición exacta de la intervención incluyendo la dosis, mientras que el estudio observacional incluyó personas que estaban utilizando un fármaco sin especificar fecha de inicio y no aclaró la dosis del medicamento.^{9,10} Basándose en estas observaciones, las investigadoras empezaron a diseñar estudios observacionales bajo los mismos principios que los ensayos clínicos.^{7,8} Al comparar los resultados de estos estudios observacionales optimizados con aquellos de ensayos clínicos existentes, los resultados eran muy similares.⁷ Inclusive, estos estudios observacionales obtenían resultados que años después eran 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 fuentes de sesgo se pueden reducir y los resultados son más confiables.^{3,8,14,15}

El ensayo clínico diana

El diseño de estudios observacionales análogo al de ensayos clínicos se ha conceptualizado formalmente como el marco del ensayo clínico diana.^{3,14,16,17} Bajo este marco, la inferencia causal mediante estudios observacionales se considera como un

intento de emular un ensayo clínico hipotético (el “ensayo clínico diana” o “target trial” en inglés). Este ensayo clínico diana es el que quisiéramos llevar a cabo, y los datos observacionales se utilizan para emular este ensayo clínico diana lo más parecido posible. El fundamento de esto radica en que, al reconocer de manera explícita el experimento que quisiéramos realizar, nuestro intento de emularlo requerirá que hagamos decisiones de diseño y análisis muy similares. Esto reduciría sesgos inherentes a estudios observacionales “clásicos” y aquellos que el investigador introduce gracias a sus decisiones analíticas.^{14,18}

Hernán y Robins especificaron un mínimo de siete componentes de un ensayo clínico que se deben establecer cuando se utiliza el marco del ensayo clínico diana: criterios de elegibilidad, estrategias de tratamiento, métodos de asignación, periodo de seguimiento, desenlace, contrastes causales y plan de análisis.¹⁶ El primer paso es especificar estos componentes para el ensayo clínico diana, que en conjunto forman el protocolo del ensayo clínico diana. Este protocolo se modifica en base a los datos observacionales disponibles para generar el protocolo de la emulación del ensayo clínico diana (**Figura 1**).¹⁶ Dado que el protocolo del ensayo diana es el que respondería nuestra pregunta de interés, debe definirse completamente previo a que se construya el protocolo de la emulación y se analicen los datos.¹⁹ A continuación se discute brevemente cada componente del protocolo.

Criterios de elegibilidad

Los ensayos clínicos requieren criterios de elegibilidad bien establecidos y estos se solicitan durante múltiples momentos de su desarrollo: para la aprobación por un comité de ética, cuando se registran en un repositorio de ensayos clínicos (p.ej. ClinicalTrials.gov) y cuando se van a publicar los resultados del estudio.²⁰ Por ende, las emulaciones de ensayos diana también deben tener criterios de elegibilidad fijados y reportados apropiadamente.²¹ Además, estos deberán ser representativos de la misma población de interés que los del ensayo diana. De no ser así, se estaría emulando un estudio distinto.

Es frecuente que las bases de datos observacionales no tengan suficiente información para definir los criterios de elegibilidad de la misma manera que 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, pero para la emulación dependeríamos de que se hubiera medido de manera “rutinaria”. Esto nos obligaría a hacer suposiciones en cuanto a los datos disponibles y muy probablemente a realizar análisis de sensibilidad donde exploremos lo robustas que son nuestras suposiciones. Puede ocurrir que los datos observacionales disponibles no permitirían una emulación ya que los criterios de elegibilidad no podrían asemejar a los del ensayo clínico diana. En este caso, la pregunta de investigación podría modificarse para ser referente a otra población de estudio.¹⁶

Es importante recalcar que 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 clínico diana tiene como parte de sus criterios de inclusión un laboratorio basal, difícilmente se puede justificar usar un valor que se tomó dos meses después de que inició el seguimiento para la emulación ya que tal individuo no se incluiría en un ensayo clínico.^{14,16}

Estrategias de tratamiento

Los ensayos clínicos comúnmente especifican las estrategias de tratamiento muy claramente, cosa que es menos común en el caso de estudios observacionales.^{9,20} Un experimento aleatorizado restringe las características del tratamiento a (por ejemplo) un fármaco en particular, una dosis específica, una vía de administración particular, entre otras características relevantes. No todos los detalles de la intervención se tienen que especificar, y se debe utilizar el conocimiento del tema para determinar cuáles características si deben especificarse. Para un ensayo clínico podría no importar la hora del día en la cual se tome el medicamento (por ejemplo, aspirina para prevención de infarto) pero para otro si pudiera ser relevante (por ejemplo, lorazepam para el manejo del insomnio). Incluso en ensayos clínicos, no documentar alguna característica relevante del tratamiento puede llevar a resultados sesgados.²²

Para una emulación exitosa del ensayo diana, los datos observacionales deberán contener suficiente detalle para poder especificar adecuadamente las características relevantes de la intervención a evaluar. Esto permitirá que nuestro estudio sea capaz de arrojar resultados con una interpretación causal.^{9,10} Por ejemplo, la comparación “inicio de penicilina G cristalina a una dosis de 24 millones de unidades intravenosas diarias al diagnóstico de neurosífilis comparado con el inicio de ceftriaxona 2 gramos intravenosas diarias” tiene una interpretación causal y es lo que se esperaría ver en un ensayo clínico. Sin embargo, la comparación “inicio de una penicilina comparado con el inicio de una cefalosporina” no la tiene. Si los datos observacionales solo permiten la segunda comparación, la emulación fallará.

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 clínico diana) la asignación del tratamiento puede depender de muchas variables confusoras.^{16,23} Las personas podrían recibir un fármaco debido a su edad, la 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.²⁴ Por ende, no se espera que los grupos a comparar en un estudio observacional sean intercambiables como en un ensayo clínico aleatorizado. Para emular la aleatorización de un ensayo clínico se requeriría controlar/ajustar todas las causas comunes de asignación de tratamiento y el desenlace.¹⁵ Las variables que requieren ajuste deberán seleccionarse en base a conocimiento experto del tema y la

especificación de un modelo causal.^{23,25,26} Esto significa que para una emulación exitosa se requiere información sobre todas estas variables confusoras. Si no se cuenta con una de estas variables, pero se tiene una variable muy fuertemente asociada a la misma, se puede ajustar esta variable subrogada. Los investigadores deben ser muy críticos en este paso y reconocer si no se tienen datos sobre una de las variables confusoras (o una variable subrogada), lo cual resultaría en sesgo por causas comunes irremediable.²⁷

Seguimiento

Hay tres momentos en el tiempo que deben estar (idealmente) alineados en ensayos clínicos: el momento de elegibilidad completa (cuando la persona cumple todos los criterios de inclusión para el estudio), el momento de asignación de tratamiento y el momento 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 inmortalidad.^{14,28} El sesgo de inmortalidad (o sesgo de tiempo inmortal) es siempre generado por el investigador. Ocurre cuando el tiempo cero se fija antes del momento de asignación del tratamiento y/o antes del momento de elegibilidad completa.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 considera “inmortal”. Este sesgo no suele ocurrir en ensayos clínicos porque los tres momentos suelen estar bien alineados. Sin embargo, es común que ocurra en estudios observacionales ya que es infrecuente que los investigadores lo traten de remediar. 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 datos sobre el 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 solo a individuos que sobrevivieron lo suficiente para poder ser incluidos.

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.²⁰ Se implementan estrategias para minimizar la pérdida al seguimiento y para registrar información completa para 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 pre-definida.^{29,30} Por ende, podría ser necesario definir a los desenlaces en base a 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 u otros tipos de estudios.¹⁶ Los desenlaces en datos observacionales podrían faltar porque la persona se cambió de sistema de salud, se mudaron a otra región, murieron y no llenaron datos de una encuesta, el sistema no registraba esos desenlaces en particular, entre muchas otras razones que dependen del contexto y de la fuente de datos.³¹ 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.³² Dichas estrategias suelen requerir supuestos fuertes (por ejemplo, que los datos están perdidos al azar) para poderse implementar.³²

Contrastes causales

Se pueden estimar diversos efectos para la emulación de un ensayo diana, tales como los análogos observacionales del efecto de intención a tratar y del efecto por protocolo. Idealmente se estimarían ambos en un ensayo clínico para lidiar con problemas como pérdida de seguimiento o adherencia diferente entre grupos.³³ Con bases de datos observacionales, la información disponible usualmente es la que dicta el efecto que se puede estimar. Datos sobre dispensación de medicamentos permitiría estimar el efecto por protocolo, mientras que información sobre prescripción nos dejaría estimar un efecto por intención a tratar.¹⁸

Plan de análisis

El análisis estadístico deberá estar pensado para emular la aleatorización mediante el control de las variables confusoras, tanto las basales como aquellas que varían durante el tiempo de seguimiento.¹⁶ Estrategias de regresión habituales pueden utilizarse cuando no hay variables confusoras más allá de las basales. Sin embargo, cuando las variables confusoras cambian con el tiempo suelen requerirse métodos más sofisticados (por ejemplo, métodos g).⁶

Limitaciones al emular un ensayo clínico diana

La emulación de ensayos clínicos diana tiene limitaciones. Debido a que uno no encontraría asignación a placebo o cegamiento en una base observacional, uno no puede emular ensayos controlados por placebo o doble ciegos, solo ensayos clínicos pragmáticos.^{16,18} El ensayo clínico 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. Fuentes de sesgo incorregibles, baja calidad de los datos, e información faltante sobre variables confusoras son factores que pueden impedir que una emulación sea posible.¹⁸ Sin embargo, en estos casos el marco del ensayo diana sigue siendo útil como punto de partida. Si los investigadores aún consideran valioso realizar el estudio, deberán reconocer que hay fuentes importantes de

sesgo que introducen una “brecha causal” y que los resultados deberán interpretarse con precaución.^{23,27,34} Por otra parte, los investigadores podrían buscar otras bases de datos de mayor calidad que ayuden a cerrar esta brecha causal.¹⁸

Una interrogante adicional es cómo determinar cuándo una emulación falló. 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 los resultados son lo suficientemente similares para considerar que la emulación fue exitosa, se puede empatar el estudio observacional.³⁵ Un área de investigación activa busca utilizar la emulación del ensayo diana que se empató con el ensayo clínico existente para responder preguntas que el estudio original no hizo o no respondió (por ejemplo, en subgrupos infrarrepresentados en el ensayo clínico o desenlaces a largo plazo).¹⁹ Sin embargo, si no existe un ensayo clínico publicado para comparar resultados, es imposible saber si hay sesgo por confusión que no se detectó (como en cualquier estudio observacional).^{16,23} Realizar análisis de sensibilidad exhaustivos que exploran el impacto de los supuestos que hicimos en el estudio continúa siendo clave para aumentar la confianza en nuestros resultados.^{16,23,27}

Conclusión

El marco de emulación de ensayos diana es una herramienta valiosa para la inferencia causal a partir de datos observacionales. Al diseñar un estudio observacional con 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 o no se puede realizar.

Agradecimientos: Agradecemos enormemente a Vanessa Voelskow y a Anthony Matthews por sus valiosos comentarios que ayudaron a mejorar el manuscrito.

References

1. Hernán MA. The C-Word: Scientific Euphemisms Do Not Improve Causal Inference From Observational Data. *Am J Public Health*. 2018;108(5):616-619. doi:10.2105/AJPH.2018.304337
2. Hernan MA. A definition of causal effect for epidemiological research. *J Epidemiol Community Health*. 2004;58(4):265-271. doi:10.1136/jech.2002.006361
3. Hernán MA. Methods of Public Health Research — Strengthening Causal Inference from Observational Data. *N Engl J Med*. 2021;385(15):1345-1348. doi:10.1056/NEJMp2113319
4. 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):674-678. doi:10.1056/NEJMs1901642

5. Murad MH, Asi N, Alsawas M, Alahdab F. New evidence pyramid. *Evid Based Med*. 2016;21(4):125-127. doi:10.1136/ebmed-2016-110401
6. Hernán MA, Robbins J. *Causal Inference: What If*. Boca Raton: Chapman & Hall/CRC
7. Hernán MA, Alonso A, Logan R, et al. Observational Studies Analyzed Like Randomized Experiments: An Application to Postmenopausal Hormone Therapy and Coronary Heart Disease. *Epidemiology*. 2008;19(6):766-779. doi:10.1097/EDE.0b013e3181875e61
8. 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):1601-1606. doi:10.1038/s41591-019-0597-x
9. 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-S14. doi:10.1038/ijo.2008.82
10. Lajous M. Inferencia causal en análisis basados en datos de vigilancia epidemiológica para Covid-19. *Salud Pública México*. 2021;63(4):459-460. doi:10.21149/12777
11. Lodi S, Phillips A, Logan R, 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-e343. doi:10.1016/S2352-3018(15)00108-3
12. 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. doi:10.7326/0003-4819-154-8-201104190-00001
13. The INSIGHT START Study Group. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. *N Engl J Med*. 2015;373(9):795-807. doi:10.1056/NEJMoa1506816
14. 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;79:70-75. doi:10.1016/j.jclinepi.2016.04.014
15. Matthews AA, Danaei G, Islam N, Kurth T. Target trial emulation: applying principles of randomised trials to observational studies. *BMJ*. Published online August 30, 2022:e071108. doi:10.1136/bmj-2022-071108
16. 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):758-764. doi:10.1093/aje/kwv254
17. 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. doi:10.1177/0962280211403603
18. Matthews AA, Young JC, Kurth T. The target trial framework in clinical epidemiology: principles and applications. *J Clin Epidemiol*. 2023;164:112-115. doi:10.1016/j.jclinepi.2023.10.008

19. Dahabreh IJ, Matthews A, Steingrimsdottir J, Scharfstein D, Stuart EA. Using Trial and Observational Data to Assess Effectiveness: Trial Emulation, Transportability, Benchmarking, and Joint Analysis. *Epidemiol Rev.*
20. Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 Statement: Updated Guidelines for Reporting Parallel Group Randomized Trials. *Ann Intern Med.* 2010;152(11):726-732.
21. Hansford HJ, Cashin AG, Jones MD, et al. Reporting of Observational Studies Explicitly Aiming to Emulate Randomized Trials: A Systematic Review. *JAMA Netw Open.* 2023;6(9):e2336023. doi:10.1001/jamanetworkopen.2023.36023
22. Núñez I, Soto-Mota A. Uneven Resources Threaten Causal Consistency in Randomized Trials. *Epidemiology.* 2023;34(4):531-534. doi:10.1097/EDE.0000000000001616
23. Dang LE, Balzer LB. Start with the Target Trial Protocol, Then Follow the Roadmap for Causal Inference. *Epidemiology.* 2023;34(5):619-623. doi:10.1097/EDE.0000000000001637
24. Núñez I. Canine Confounders. *Significance.* 2022;19(4):24-27. doi:10.1111/1740-9713.01670
25. VanderWeele TJ, Shpitser I. A New Criterion for Confounder Selection. *Biometrics.* 2011;67(4):1406-1413. doi:10.1111/j.1541-0420.2011.01619.x
26. Núñez I. The importance of using disease causal models in studies of preventive interventions: Learning from preeclampsia research. *Prev Med.* 2023;177:107790. doi:10.1016/j.ypmed.2023.107790
27. Rudolph KE, Keyes KM. Voluntary Firearm Divestment and Suicide Risk: Real- World Importance in the Absence of Causal Identification. 2023;34(1).
28. Suissa S. Immortal Time Bias in Pharmacoepidemiology. *Am J Epidemiol.* 2008;167(4):492-499. doi:10.1093/aje/kwm324
29. 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):91-97. doi:10.1097/EDE.0000000000000409
30. Millard LAC, Fernández-Sanlés A, Carter AR, 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. doi:10.1093/ije/dyac221
31. 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. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.0184
32. 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):1294-1304. doi:10.1093/ije/dyz032
33. Hernán MA, Hernández-Díaz S. Beyond the intention-to-treat in comparative effectiveness research. *Clin Trials.* 2012;9(1):48-55. doi:10.1177/1740774511420743

34. Swanson SA, Studdert DM, Zhang Y, Prince L, Miller M. Handgun Divestment and Risk of Suicide. *Epidemiology*. 2023;34(1):99-106. doi:10.1097/EDE.0000000000001549
35. Matthews AA, Dahabreh IJ, Fröbert O, 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):1652-1665. doi:10.1093/aje/kwac098

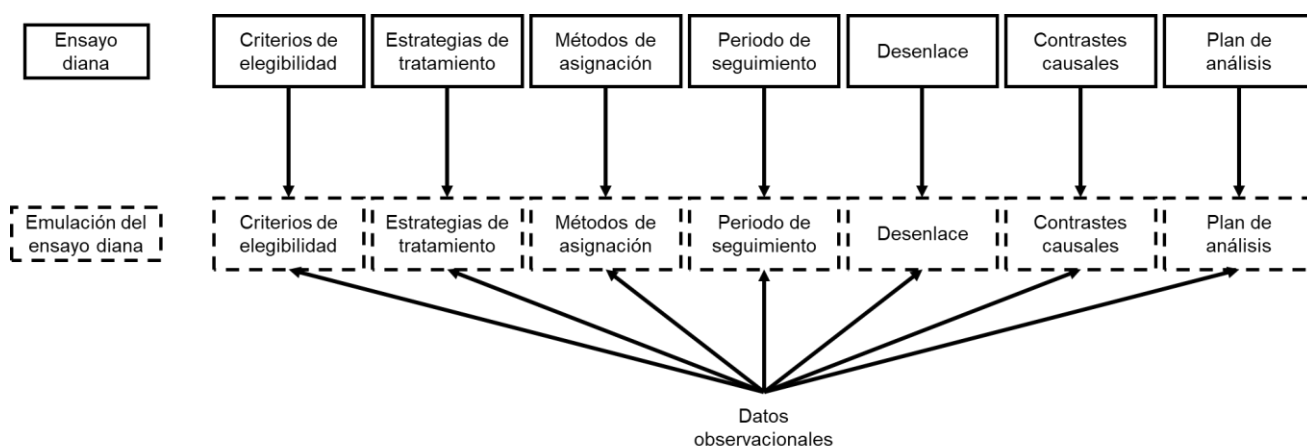


Figura 1. El marco del ensayo clínico diana.