

Sumario

INTERPRETANDO LA LITERATURA MÉDICA: ¿QUÉ NECESITO SABER?

PARTE I

■ INTRODUCCIÓN

■ ¿SOBRE QUÉ SE INVESTIGA?

El papel de la industria y de las agencias reguladoras

■ ¿QUÉ SE PUBLICA DE LO QUE SE INVESTIGA? Sesgo de publicación y sesgo en la presentación de resultados

■ UNA VEZ PUBLICADO, ¿ES RELEVANTE EL ENSAYO? ¿PUEDE SER ÚTIL PARA MI PRÁCTICA CLÍNICA?

■ ¿ES EL ENSAYO METODOLÓGICAMENTE CORRECTO?

PARTE II

■ RELEVANCIA CLÍNICA: ¿QUÉ NOS DICEN LOS NÚMEROS?

- ¿Qué es la *p*?
- ¿Qué es el intervalo de confianza?
- Métodos más frecuentes de expresar los resultados

■ ANÁLISIS DE SUBGRUPOS

■ LA PROLIFERACIÓN DE NUEVOS TIPOS DE SESGOS: CONSEJOS PARA SOBREVIVIR EN EL INTENTO

INTERPRETANDO LA LITERATURA MÉDICA: ¿QUÉ NECESITO SABER?

PARTE I

INTRODUCCIÓN

El volumen de la literatura médica que se genera continuamente es inabarcable. Cada año Medline cataloga 560.000 artículos nuevos y Cochrane Central añade aproximadamente 20.000 ensayos aleatorizados nuevos. Estar al día se ha convertido en un verdadero reto para el profesional sanitario. Además, no toda la información disponible es relevante, válida y fiable¹. Aun suponiendo que hemos identificado la información útil, persiste el desafío de interpretarla adecuadamente, de forma que nos permita tomar las decisiones apropiadas en un contexto clínico concreto.

Un caso particular es el del ensayo clínico aleatorizado (ECA) que, junto con las revisiones sistemáticas, se considera el patrón de oro para medir la eficacia de una intervención (farmacológica o no farmacológica).

¿Qué es un ensayo clínico?

Un ensayo clínico aleatorizado es un **estudio experimental** en el que se aplica una intervención (por ejemplo un fármaco para reducir el colesterol o un programa estructurado de ejercicio físico) a un grupo de pacientes (grupo experimental) y el resultado (ej. los niveles de colesterol o la frecuencia de infartos) se compara con el obtenido en un grupo idéntico de pacientes (grupo control) que recibe otra intervención (ej. otro fármaco, un placebo o un consejo no estructurado de ejercicio físico). Los pacientes son **asignados de forma aleatoria y simultánea** al grupo experimental y al grupo control con la misma probabilidad (como lanzar una moneda al aire), de forma que **ambos grupos sean similares en todo** (características de los pacientes, factores pronósticos, otros tratamientos recibidos, etc.) **excepto en la intervención que reciben**. De esta forma, **la diferencia observada podrá atribuirse al tratamiento recibido**, con un margen de error preestablecido y siempre que el ensayo esté bien realizado.

A menudo, la más que razonable actitud de basar las decisiones de manejo de los pacientes en los resultados de la investigación clínica se convierte en una verdadera carrera de obstáculos, al encontrarnos con distintos tipos de limitaciones, a veces referidas a los ya "clásicos" sesgos en el método, y otras, quizás más sutiles, relacionadas con la relevancia de la pregunta de investigación y con la forma en que se presentan los resultados².

A lo largo de este doble boletín intentaremos describir los sesgos más frecuentes que podemos encontrar en relación con los ensayos clínicos. Asimismo propondremos algunas claves para facilitar la interpretación de los resultados de un ECA (¡sin necesidad de ser un experto en estadística!).

¿SOBRE QUÉ SE INVESTIGA? EL PAPEL DE LA INDUSTRIA Y DE LAS AGENCIAS REGULADORAS

La selección de temas y objetivos por el promotor predetermina en buena parte el conocimiento disponible, ya que sólo dispondremos de la “evidencia” cuando alguien haya querido que algo sea “evidente”². En la CAPV alrededor del 80% de los ensayos clínicos multicéntricos que se realizan están patrocinados por la industria farmacéutica. Probablemente esto se debe a que la realización de ECA es un requisito legal para poder registrar y comercializar un nuevo fármaco o para autorizar una nueva indicación.

La consecuencia inmediata es que la investigación a través de ECA está desproporcionadamente enfocada a nuevos

fármacos u otras tecnologías de valor comercial, frente a terapias no farmacológicas (estilos de vida, dieta, ejercicio) o fármacos no rentables (destinados a enfermedades raras o prevalentes en países subdesarrollados, fármacos “viejos”, etc.)². Los ensayos están diseñados para evaluar fármacos, más que para evaluar pacientes o situaciones clínicas o para responder a preguntas relevantes que se presentan en la práctica clínica.

El “sesgo de patrocinio” se refiere a la posibilidad de que el financiador del ensayo pueda influir en su diseño, desarrollo, análisis o publicación, para presentar los resultados del estudio en forma favorable a sus intereses.

¿QUÉ SE PUBLICA DE LO QUE SE INVESTIGA? SESGO DE PUBLICACIÓN Y SESGO EN LA PRESENTACIÓN DE LOS RESULTADOS

No todos los ensayos clínicos se publican, y la no-publicación no se distribuye al azar. Los autores tienden a no enviar los resultados estadísticamente no significativos (también llamados, de forma ciertamente desafortunada, “estudios negativos”) y a los editores no les gustan los trabajos con resultados negativos².

En un estudio realizado para valorar el sesgo de publicación³ los autores hicieron un seguimiento de los 42 ensayos clínicos de 5 diferentes antidepresivos ISRS que habían sido presentados a la Agencia Sueca del Medicamento entre 1983-1994. De los 21 ensayos en que el fármaco fue más eficaz que placebo, 19 fueron publicados como ECA, mientras que de los otros 21 ensayos que no mostraron diferencias, sólo 6 fueron publicados.

El sesgo de publicación también puede darse a la inversa, publicando los trabajos varias veces (en varias revistas, separatas, realizando distintos metaanálisis con los mismos estudios, etc.), o mediante publicaciones fragmentadas (“publicaciones en salami”), provocando la sensación

de que existe más evidencia de la que realmente hay^{1,2,4}.

Por otro lado, las revisiones sistemáticas han demostrado que los ECA financiados por compañías farmacéuticas tienen 4-5 veces mayor probabilidad de obtener resultados favorables a la intervención que los ensayos con otras fuentes de financiación (organismos públicos o entidades sin ánimo de lucro)^{5,6}, siendo excepcionales los ensayos financiados por la industria que favorecen a la terapia tradicional frente a sus productos⁴.

Esta clara tendencia a favorecer al producto investigado por la industria farmacéutica no se debe a una peor calidad de los estudios, al menos en lo que se refiere a aspectos metodológicos como el tamaño de la muestra, la aleatorización o el enmascaramiento⁵. Los motivos están más relacionados con el propio objetivo del estudio (se trata de plantearse la pregunta de investigación de forma “adecuada” para obtener los resultados “deseados”), por ejemplo comparándose frente a placebo, o midiendo múltiples resultados y publicando sólo los favorables^{4,5}.

UNA VEZ PUBLICADO, ¿ES RELEVANTE EL ENSAYO? ¿PUEDE SER ÚTIL PARA MI PRÁCTICA CLÍNICA?

Antes de leer un artículo con detenimiento nos tendremos que preguntar si el tiempo que vamos a dedicarle va a merecer la pena y si podremos aplicarlo a nuestros pacientes⁷. Este ejercicio implica el plantearse hasta qué punto los Pacientes a estudio y las Intervenciones que se van a

Comparar se parecen a nuestros pacientes y a las terapias de que disponemos, y si el Outcome o Resultado que mide el estudio es importante para nuestros pacientes (acrónimo PICO). Ver Tabla 1.

Tabla 1. La pregunta clínica con sus componentes (PICO)

P	Pacientes	¿Son los pacientes a estudio razonablemente similares a los míos?
		Es necesario valorar si son pacientes ambulatorios u hospitalarios, o factores como la edad, gravedad o comorbilidad. Habitualmente los ECA tienden a excluir a niños, pacientes muy ancianos o con comorbilidad importante o que toman varios fármacos simultáneamente ² . Conviene leer con detenimiento los criterios de inclusión y exclusión de los pacientes ¹ .
I	Intervención	¿Cuáles son la intervención a estudio y el comparador?
C	Comparador	<ul style="list-style-type: none">– Si nos encontramos un ECA sobre reflexoterapia en el dolor de espalda, nos preguntaremos si podremos ofrecerlo a nuestros pacientes.– ¿Es importante un ECA de desloratadina frente a placebo en la rinitis?– ¿Es adecuado comparar 20 mg de simvastatina con 20 mg de atorvastatina?
O	Outcome o resultado	¿Qué variables de resultado utiliza?: ¿Intermedias o finales?; ¿variable principal o secundarias?; ¿variable agregada?; ¿durante cuánto tiempo se mide?
		<ul style="list-style-type: none">– ¿Densidad mineral ósea, fractura vertebral o fractura de cadera?– ¿Síntomas, pico flujo o crisis de asma?– 12 semanas puede ser tiempo suficiente para valorar el efecto de un COX-2 sobre el dolor, pero ¿y para valorar el riesgo de infarto agudo de miocardio?

¿Es adecuado el comparador?

Es ampliamente aceptado que los posibles beneficios y riesgos de cualquier procedimiento nuevo deberían ser evaluados mediante su comparación con los mejores métodos preventivos, diagnósticos y terapéuticos disponibles. Siguiendo este principio, el uso del placebo estaría justificado sólo cuando no hay terapias eficaces con las que comparar (como el caso de las enfermedades “huérfanas” o condiciones clínicas refractarias a tratamientos previos).

Si echamos un vistazo a fármacos comercializados recientemente en base a ensayos frente a placebo (ranelato de estroncio, levocetirizina, buprenorfina transdérmica...), probablemente concluyamos que hubiera sido preferible utilizar un comparador activo (bisfosfonatos, cetirizina, morfina...) de eficacia demostrada.

Otros métodos para diseñar estudios que favorezcan al producto experimental consisten en comparar el fármaco frente a uno que ya de antemano se prevea inferior (losartan frente a atenolol: estudio LIFE), frente a una dosis baja del competidor (atorvastatina 80 mg vs pravastatina 40 mg, estudio PROVE IT_TIME y REVERSAL), o frente a una dosis alta del competidor cuando se trata de demostrar un mejor perfil de efectos adversos (risperidona frente a dosis altas de haloperidol –20 mg–, para valorar efectos extrapiramidales)⁴.

Variable final o “dura” versus intermedia o “subrogada”

Una variable subrogada es un resultado, relativamente sencillo de obtener (densidad mineral ósea, datos endoscópicos o concentraciones de colesterol), que se usa cuando los eventos clínicos importantes, llamados variables finales o “duras” son difíciles de observar, implicando con frecuencia estudios de larga duración (fractura de cadera, sangrado gastrointestinal, infarto de miocardio o muerte)⁷. El valor de una variable subrogada dependerá de la medida en que sea buena predictora de la variable final. Habitualmente las variables orientadas al paciente (VOP) son las duras y las orientadas a la enfermedad (VOE) suelen ser subrogadas. En los siguientes ejemplos puede observarse que los distintos tipos de variables pueden proporcionar diferente información¹:

Doxazosina para la hipertensión

VOE: reduce la presión arterial en pacientes hipertensos de raza negra

VOP: aumenta los eventos cardiovasculares en comparación con clortalidona

THS para la prevención de eventos cardiovasculares

VOE: reduce el LDL-colesterol y aumenta el HDL-colesterol

VOP: no disminuye la mortalidad cardiovascular ni la mortalidad por cualquier causa; aumenta los eventos cardiovasculares en mujeres de más de 60

Variable de resultado (“endpoint”) primaria o principal vs. variable secundaria

Los ensayos clínicos están diseñados para responder a una pregunta concreta (por ejemplo, si un fármaco es más eficaz que otro en prevenir un evento específico), que se denomina variable de resultado principal¹. La variable principal nos indica el objetivo principal del estudio y, por tanto, el tamaño de la muestra se calcula en función de éste.

Sería raro que una sola variable abarcara todos los aspectos que interesan a los investigadores, por lo que habitualmente los ensayos miden varios resultados simultáneamente, siendo importante distinguir la variable principal de las secundarias (son variables de interés, con fines más descriptivos). En la tabla 2 se presentan los aspectos que debemos de tener en cuenta al valorar los resultados de una variable secundaria¹.

Tabla 2. Valoración de las variables secundarias

- Debe estar contemplada en el diseño del estudio, y su inclusión debería estar adecuadamente justificada.
- Es probable que el estudio no tenga una potencia estadística adecuada para las variables secundarias.
- Las comparaciones múltiples: cuantas más variables se midan, mayor es la probabilidad de encontrar algún resultado estadísticamente significativo debido al azar.
- Si el resultado principal no es significativo, la precaución al interpretar los resultados de una variable secundaria ha de ser aún mayor (¿podría ser otra forma de “salvar” el estudio cuando la hipótesis principal no ha conseguido demostrar lo esperado!).

Variable de resultado simple vs. variable “agregada” o compuesta (“composite endpoint”)

Las variables agregadas engloban distintos efectos y requieren menor tamaño de muestra y menor tiempo de seguimiento. La validez de una variable agregada depende de que la intervención afecte de igual forma a todos los componentes, de la frecuencia con la que ocurren y de la importancia clínica que tengan para los pacientes⁷.

Por ejemplo, una variable agregada cardiovascular puede ser definida como muerte, infarto de miocardio no fatal y hospitalización por síndrome coronario agudo. Para valorar la idoneidad de esta variable agregada nos podemos guiar por la Tabla 3. La muerte y el infarto tendrán mayor importancia clínica que las hospitalizaciones por síndrome coronario, aunque éstas últimas sean las que ocurran con mayor frecuencia.

Tabla 3. Guía para interpretar las variables agregadas^a

1. ¿Los distintos componentes tienen la misma importancia clínica?
2. ¿Ocurren los resultados con similar frecuencia?
3. ¿El efecto del tratamiento sobre los distintos componentes es similar?

¿ES EL ENSAYO METODOLÓGICAMENTE CORRECTO?^{7,9}

Los aspectos más “técnicos” de los ECA son probablemente los más difundidos en los libros sobre metodología de la investigación; además, en los últimos años ha mejorado considerablemente la calidad metodológica de los ensayos.

Aleatorización

La fortaleza principal de un ensayo clínico para poder demostrar una relación de causa-efecto es la adecuada aleatorización, ya que garantiza, siempre que el tamaño de muestra sea suficiente, que los grupos sean comparables antes de iniciar el tratamiento.

Es importante que haya Ocultación de la Secuencia de Aleatorización (“OSA”), es decir, que el investigador no pueda saber a qué rama va a ser asignado un paciente ni pueda alterar el orden de aleatorización.

Enmascaramiento

Idealmente, en un ECA ni el paciente ni el investigador deberían saber qué tratamiento están recibiendo el grupo experimental o el grupo control, lo que se conoce como “doble ciego”. Técnicamente implica que las dos opciones a comparar sean idénticas en apariencia y se administren de la misma forma.

El enmascaramiento es especialmente importante cuando las variables que se miden son subjetivas (como calidad de vida, dolor...) o cuando es posible que, al margen de la intervención a estudio, puedan añadirse otros tratamientos concomitantes (el investigador podría añadirlos de forma desigual al grupo experimental y al control).

Si por razones éticas o técnicas el ensayo no puede ser doble ciego (ej. intervenciones quirúrgicas, educativas, tratamientos parenterales, programa de ejercicio físico...), al menos el evaluador de los resultados debería desconocer la intervención asignada (“evaluación ciega por terceros”), y utilizar medidas de resultado objetivas (como los resultados de laboratorio, mortalidad, infarto...).

El seguimiento de los pacientes

Siempre se deben cuantificar y describir las causas de la pérdida de pacientes. Es importante que los motivos de las pér-

didias afecten de la misma forma al grupo experimental y al control. Si en una de las ramas hay más abandonos debido a efectos adversos o a falta de eficacia, los resultados estarán sesgados.

También es importante que, al analizar los resultados, se siga el principio del “análisis por intención de tratar” (ITT), de forma que todos los pacientes se contabilicen en la rama a la que fueron aleatorizados (aunque no completen el estudio). Se considera que el ITT ofrece unos resultados más parecidos a los de la realidad (donde no todos los pacientes cumplen con sus tratamientos) y es más conservador. La excepción a esta regla son los estudios de equivalencia y de no inferioridad, donde se deben presentar tanto el ITT como el análisis por protocolo.

¿Tiene el estudio un número suficiente de pacientes? Potencia estadística

La potencia estadística es la probabilidad de detectar una diferencia significativa real, no debida al azar. Arbitrariamente se considera adecuado un poder estadístico del 80% para la mayoría de los estudios. Antes de realizar un ensayo, se debe realizar el cálculo del tamaño de muestra, teniendo en cuenta la magnitud del efecto que se pretende observar y las pérdidas de seguimiento que se esperan. Es posible pecar por defecto (si el número de pacientes es demasiado pequeño es muy posible que no encontremos diferencias significativas, aunque éstas realmente existan) o por exceso (aumentando desproporcionadamente el tamaño de muestra casi siempre será posible demostrar una diferencia estadísticamente significativa, aunque clínicamente sea irrelevante).

Continúa en Volumen 14 nº 8, PARTE II

Galdera, iradokizun edo parte-hartze lanak nori zuzendu / Para consultas, sugerencias y aportaciones dirigirse a: zure komarkako farmazialaria / el farmacéutico de su comarca o CEVIME/MIEZ - tel. 945 01 92 66 - E-mail: cevime-san@ej-gv.es

Idazkuntza Batzordea / Consejo de Redacción: José Ramón Agirrezabala, Inigo Aizpuru, Miren Albizuri, Iciar Alfonso, María Armendáriz, Arrate Bengoa, Aribxu Etxeberria, Julia Fernández, Susana Fernández, Anabel Giménez, Juan José Iglesias, Josune Iribar, Jesús Iturralde, Nekane Jaio, Itxasne Lekue, M^o José López, Javier Martínez, Carmela Mozo, Elena Olloquegi, Elena Ruiz de Velasco, Rita Sainz de Rozas, Elena Valverde.

ISSN: 1575054-X
D.L.: BI-587-99



Osakidetza
Servicio vasco de salud



Eusko Jaurlaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia
Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco