

Análisis crítico de un artículo científico



Javier González de Dios
Servicio de Pediatría. Hospital General Universitario de Alicante
Universidad Miguel Hernández. Alicante

Co-director de “Evidencias en Pediatría”



**VI Jornadas de Formación para Residentes
de Pediatría**

Murcia, 5 de abril 2011

Objetivos

❖ OBJETIVO GENERAL:

- Adquirir los conocimientos teóricos básicos sobre lectura crítica de artículos de intervenciones terapéuticas

❖ OBJETIVO ESPECÍFICOS:

- Conocer los fundamentos del ensayo clínico
- Manejar los cuestionarios sobre validez, importancia y aplicabilidad
- Adquirir los conocimientos teóricos básicos sobre medidas de efecto de una intervención terapéutica

Guión

❖ Teoría:

- De cómo llegar a ser pediatra sin morir en el intento
- Manual de supervivencia en MBE: pasos a seguir
- El ensayo clínico

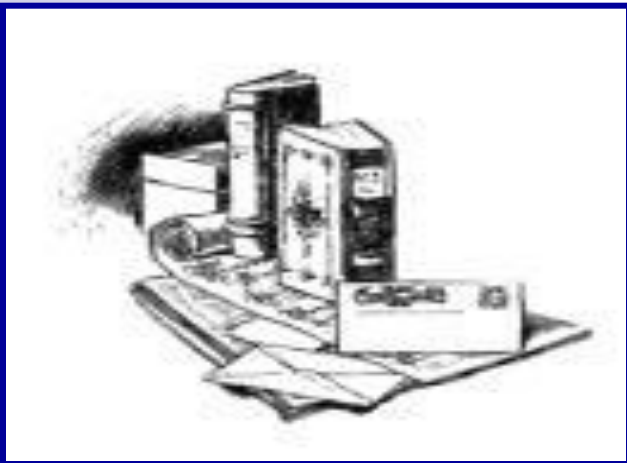
60 min

❖ Práctica:

- TALLER DE LECTURA CRÍTICA de un ensayo clínico

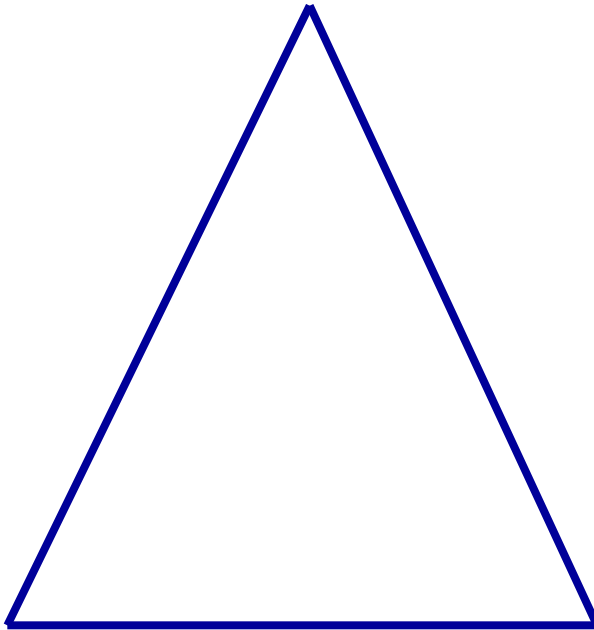
60 min

De cómo llegar a ser pediatra sin morir en el intento...



La Facultad de Medicina

Conocimientos —// //→ **Examen MIR**

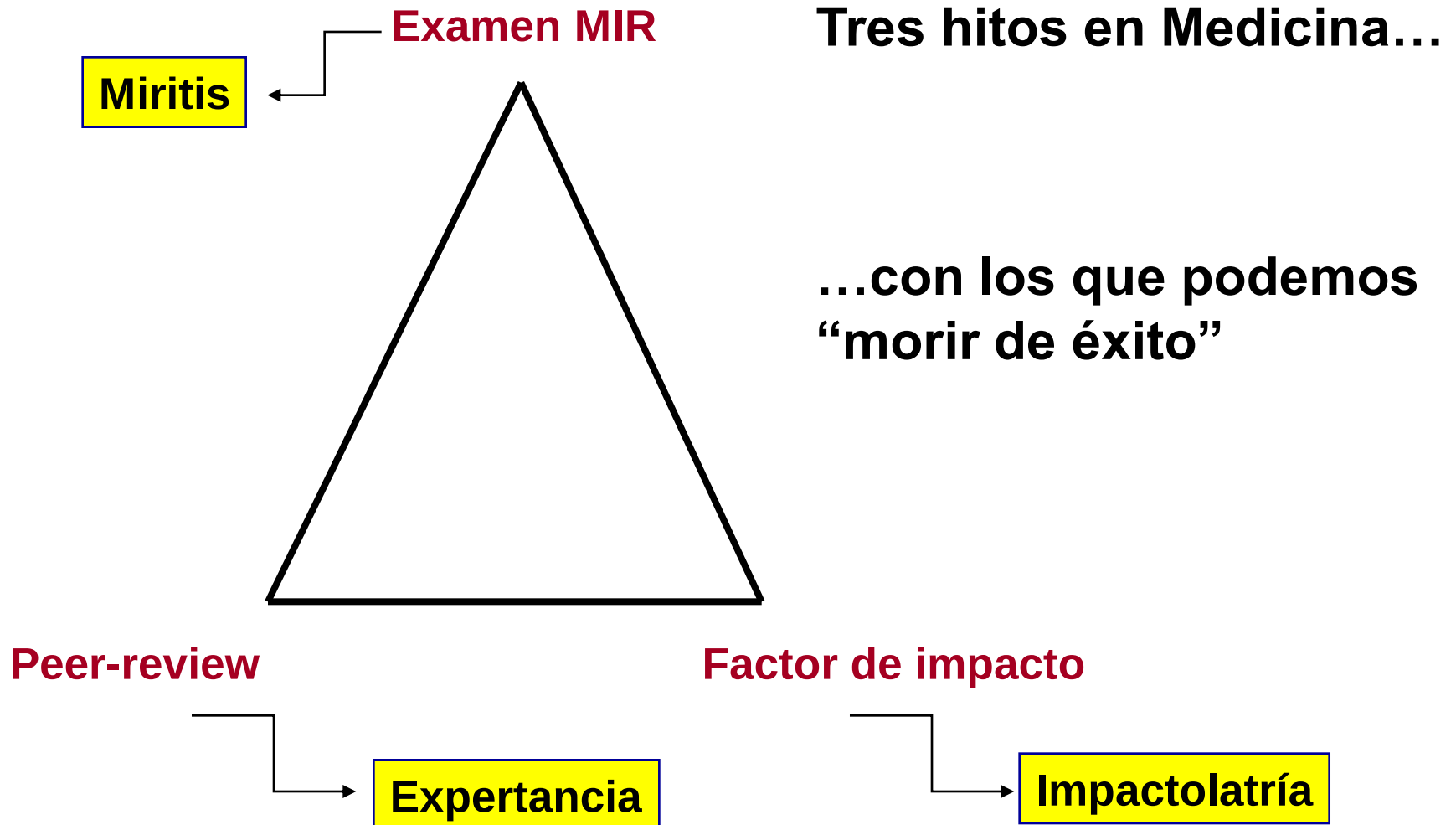


Habilidades

Aptitudes

Teoría / Práctica

El entorno de la Medicina



La práctica de la Pediatría

Pensamiento fisiopatológico

inductivo

deductivo

**Toma de decisiones
en la práctica clínica**

Objetivo: conseguir el
mejor acto médico

**Variabilidad en la
práctica clínica**

lícita

ilícita

**Información
biomédica**

cantidad

calidad

“Infoxicación”

Caso clínico (1):

Lactante de 8 meses con dermatitis atópica leve-moderada en cara, tronco y hueso poplíteo, que precisa corticoides tópicos para el control de sus eccemas

Pimecrolimus

Mejoría de la sintomatología clínica

Caso clínico (2):

**Lactante de 12 meses con febrícula, vómitos esporádicos y deposiciones líquidas (8 al día) de 3 días de evolución.
Leves signos de deshidratación**

Rocecadotril

Disminución de la diarrea (en frecuencia y/o cantidad)

Caso clínico (3):

RN a término nacido por cesárea urgente, efectuada por pérdida de bienestar fetal por procidencia de cordón.

Cianótico al nacimiento, hipotónico, FC 100 lpm y escasos movimientos respiratorios. Apgar 3 al minuto de vida.

Reanimación sin oxigenoterapia

Efectividad a corto, medio y largo plazo en relación con la reanimación tradicional con oxigenoterapia

Caso clínico (4):

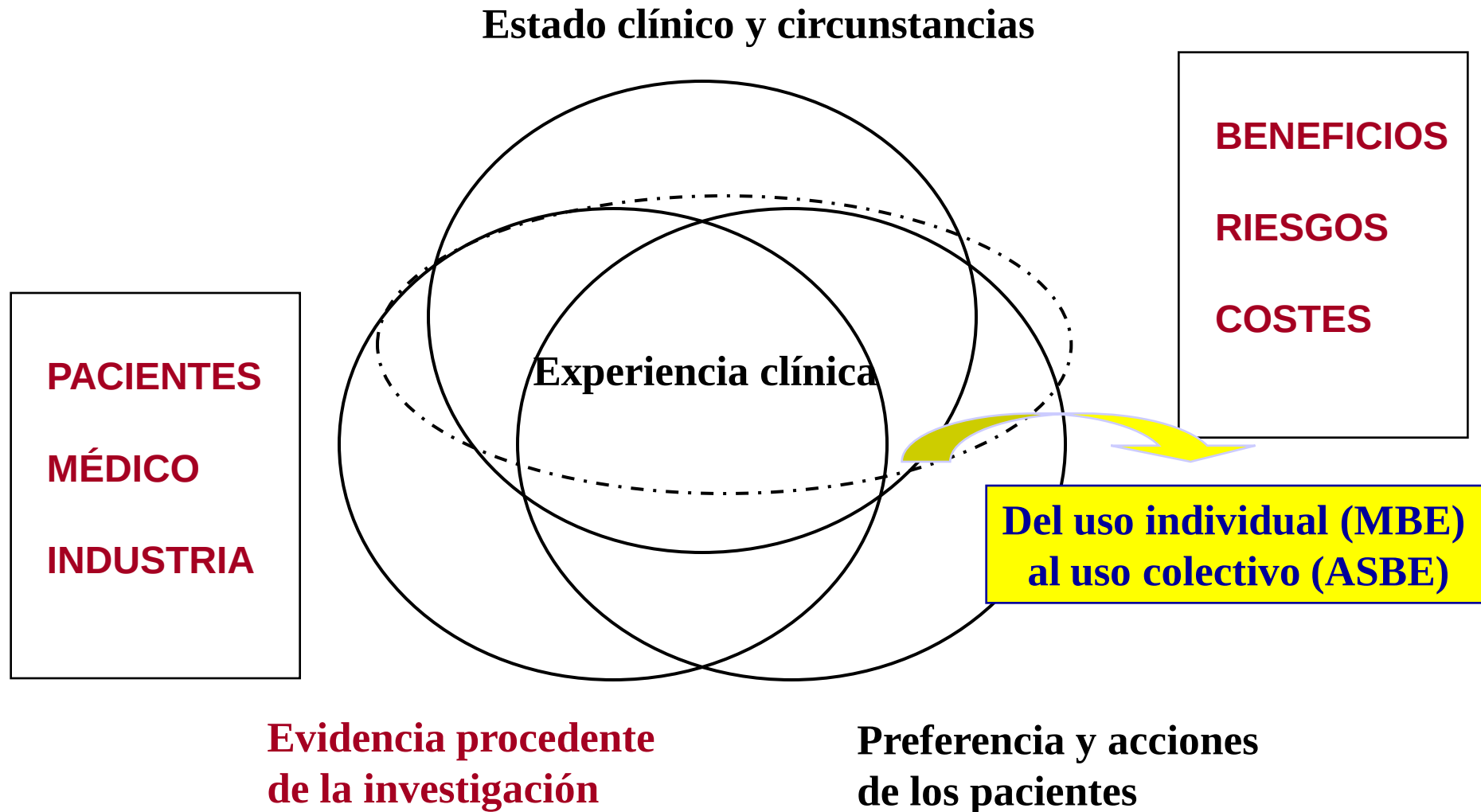
Prematuro de 33 semanas de gestación, afecto de EMH leve (VM 3 días, $\text{FiO}_2 > 0,21$ durante 5 días).

Dado de alta en noviembre, a las tres semanas de vida

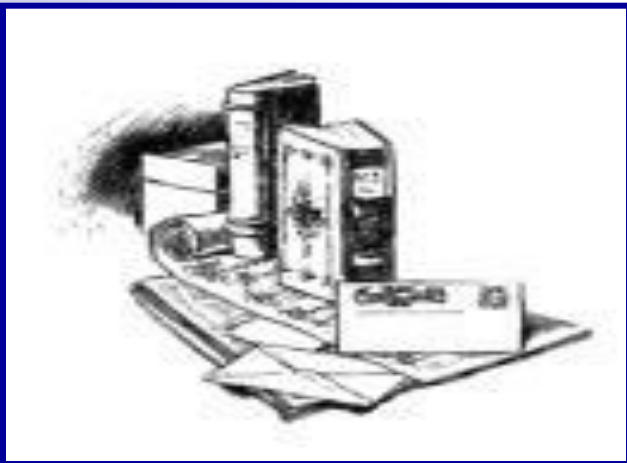
Palivizumab

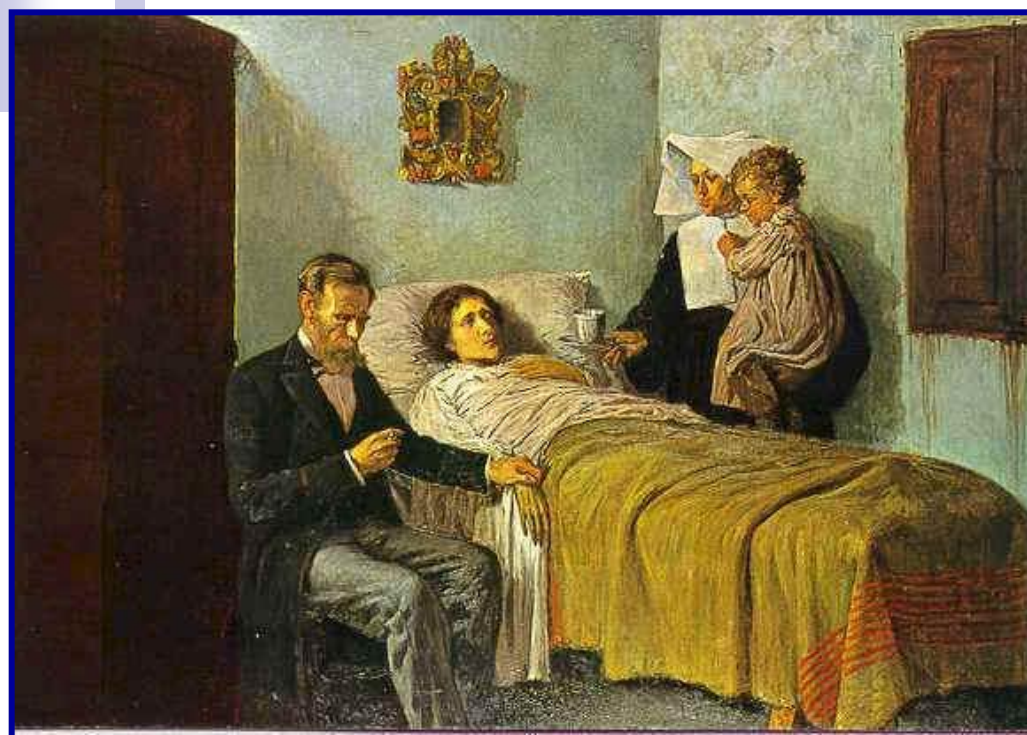
Prevención de la morbi-mortalidad por bronquiolitis

Modelo actualizado en la toma de decisiones basada en pruebas



Manual de supervivencia en MBE: Pasos a seguir





¿Arte?



¿Ciencia?



La Biblioteca Cochrane Plus



Tesis doctorales



MEDICAL SUBJECT HEADINGS



“INFOXICACIÓN”

PUBMED SEARCH STRATEGIES



¿Es la MBE la solución?

Primer paso: Formular una PREGUNTA clara a partir del problema clínico a analizar

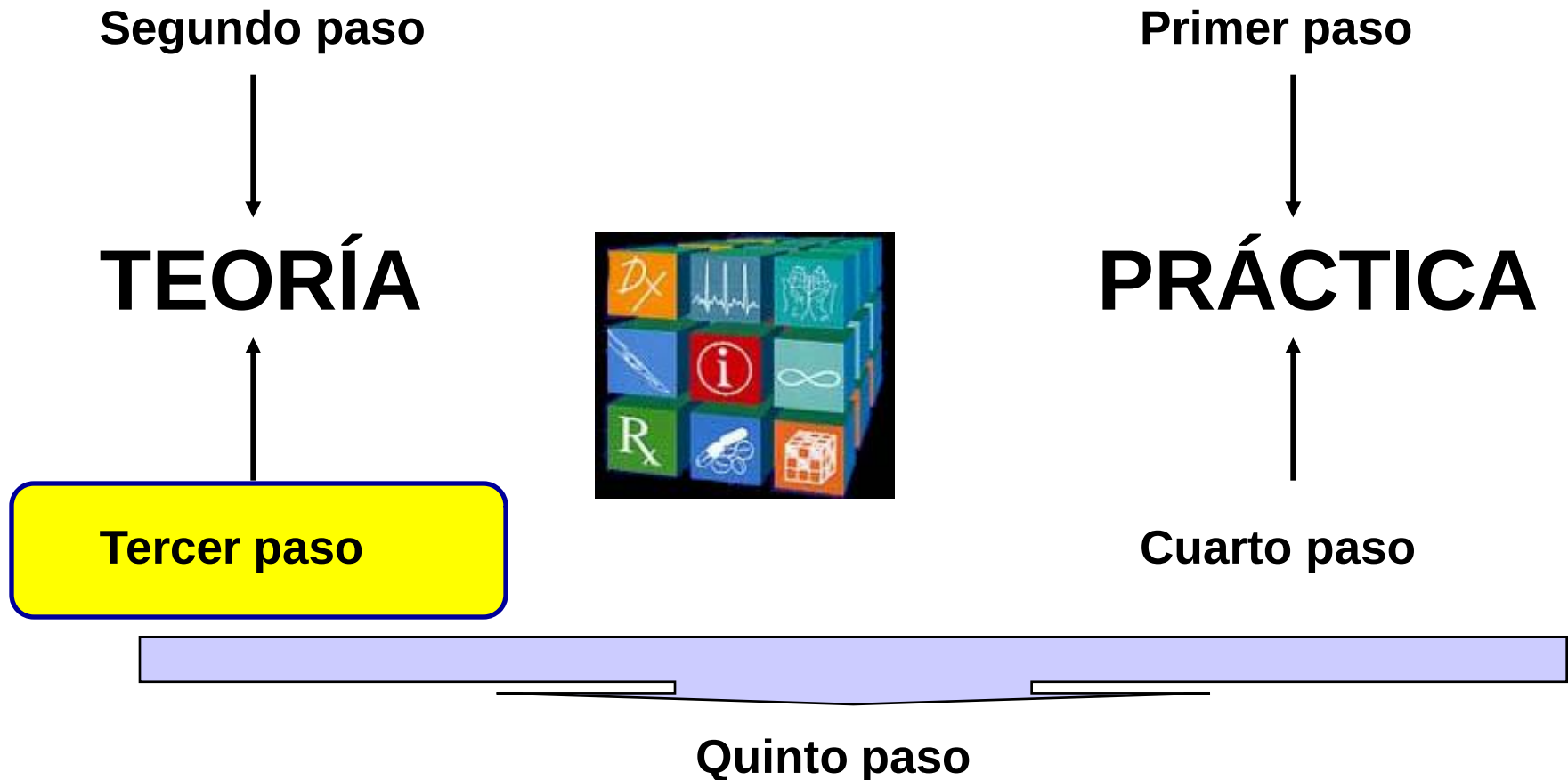
Segundo paso: BÚSQUEDA sistemática de la MEJORES PRUEBAS disponibles en la bibliografía

Tercer paso: VALORACIÓN CRÍTICA de las evidencias científicas encontradas

Cuarto paso: APLICABILIDAD de los resultados de la valoración a nuestra práctica clínica

Quinto paso: ADECUACIÓN de la práctica clínica a la evidencia científica

¿Medicina basada en la evidencia?



“La MBE pretende aportar más ciencia al arte de la medicina”

Primer paso:

Pregunta clínica estructurada

Lo que bien empieza...

OBJETIVOS: aprender a formular PCE bien construidas y susceptibles de respuesta

FUNDAMENTOS:

- conocer los elementos básicos de una PCE: PIO o PEcOt
- relacionar el tipo de pregunta con el diseño epidemiológico
- obtener de la PCE las palabras clave para la búsqueda

Segundo paso:

Búsqueda bibliográfica eficiente

El poder de Internet...

OBJETIVOS: realizar una búsqueda eficiente a través de las distintas fuentes de información

FUNDAMENTOS:

- conocer las ventajas e inconvenientes de Internet para gestionar con seguridad la “infoxicación”
- estrategias de búsqueda útiles en las distintas fuentes de información (primarias, secundarias y terciarias)
- estrategias para mantenerse actualizado

Tercer paso:

Valoración crítica de documentos

Eje central de la MBE...

OBJETIVOS: aprender a juzgar si las pruebas son válidas, importantes y aplicables

FUNDAMENTOS:

- conocer las bases teóricas del EBMWG, CASP y GT-PBE
- habituarse a la dinámica de los talleres de lectura crítica
- diferenciar la validez interna y la validez externa de los estudios
- manejar los conceptos metodológicos básicos útiles en MBE

Cuarto paso:

Aplicabilidad en práctica clínica

El objetivo final...

OBJETIVOS: integrar la evidencia con nuestra práctica clínica e incorporarla a la asistencia de nuestro paciente

FUNDAMENTOS:

- reconocer los problemas existentes para generar, acceder y aplicar las pruebas científicas
- estrategias para conseguir una Asistencia sanitaria basada en la evidencia

Quinto paso:

Adecuación de la práctica clínica a la evidencia científica

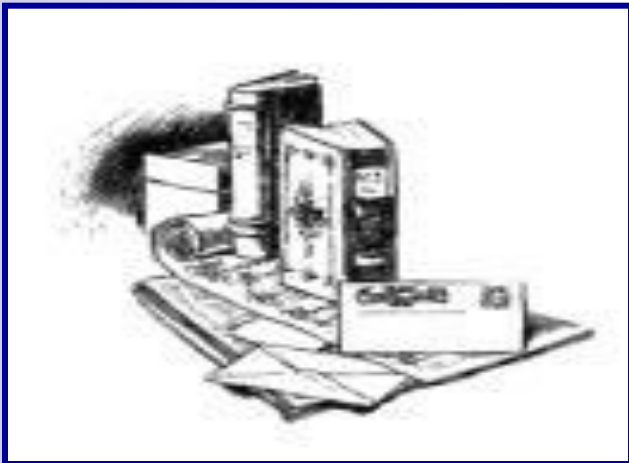
Evitar nadar para morir en la playa...

OBJETIVOS: reconocer que este paso es el fundamento para la utilidad de la MBE

FUNDAMENTOS:

- conocer la estrategia de los estudios sobre variabilidad e idoneidad
- concretar áreas y acciones de mejora

El ensayo clínico



**Todo lo que conviene saber
sobre estudios de
intervención terapéutica**

Tipos de estudios epidemiológicos



Experimentales

**Manipulación
Aleatorización**

Cuasi-experimentales

**Manipulación
No aleatorización**

No experimentales

**No manipulación
No aleatorización**

Decriptivos:

1. Base poblacional:

- Estudios ecológicos

2. Base individual:

- Transversales / prevalencia
- Series de casos
- Casos único

Analíticos:

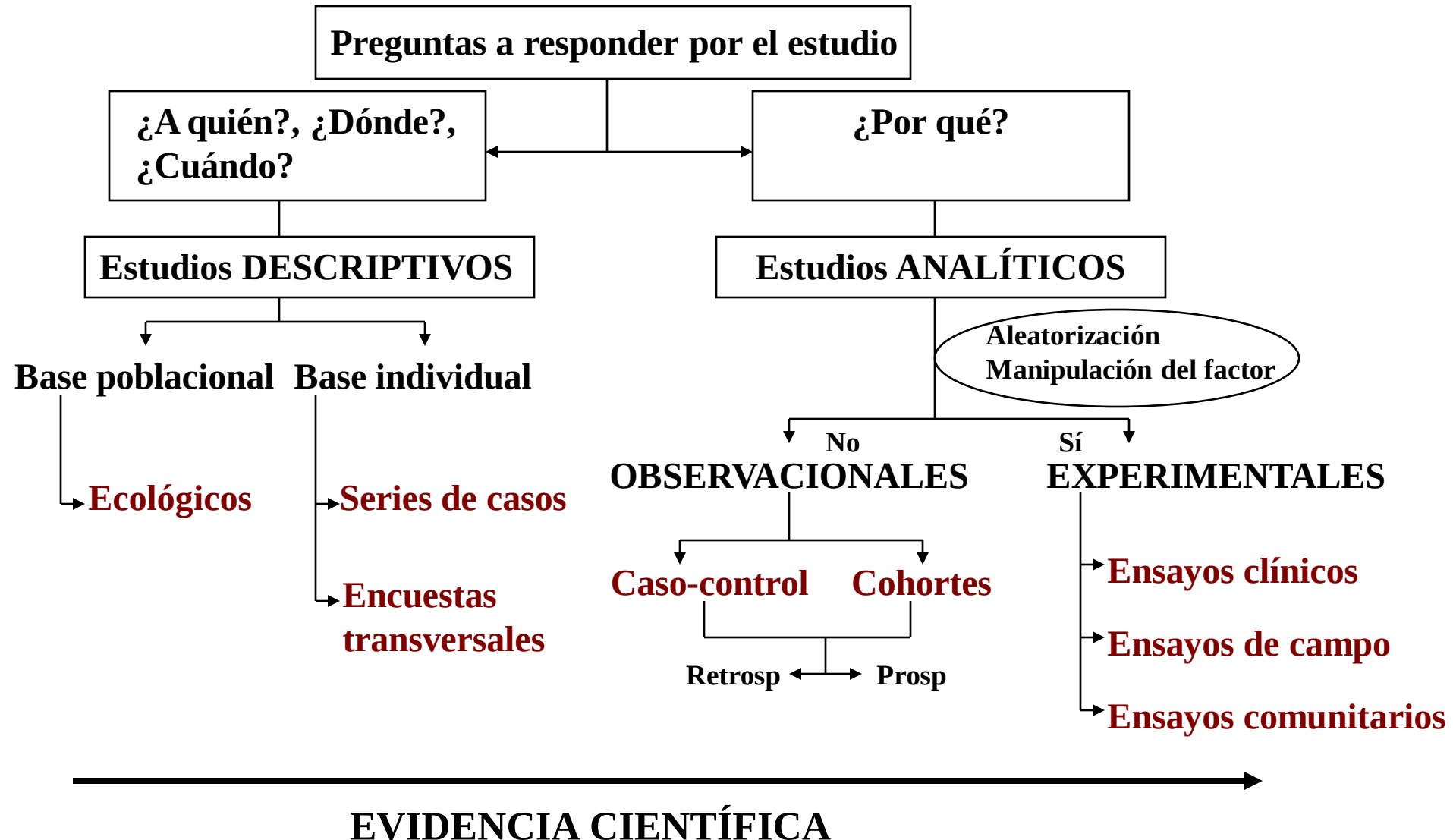
1. Observacionales:

- Estudios de casos y controles
- Estudios de cohortes

2. Experimentales:

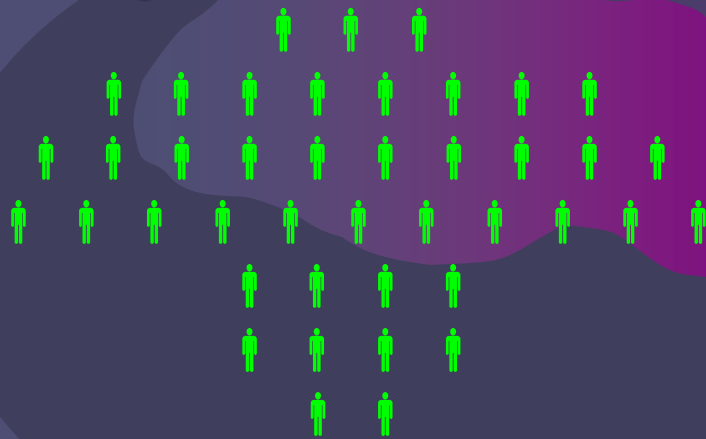
- Ensayo clínico
- Ensayo de campo
- Ensayo comunitario

Calidad de la evidencia científica: Tipos de diseño



Estudios de cohortes

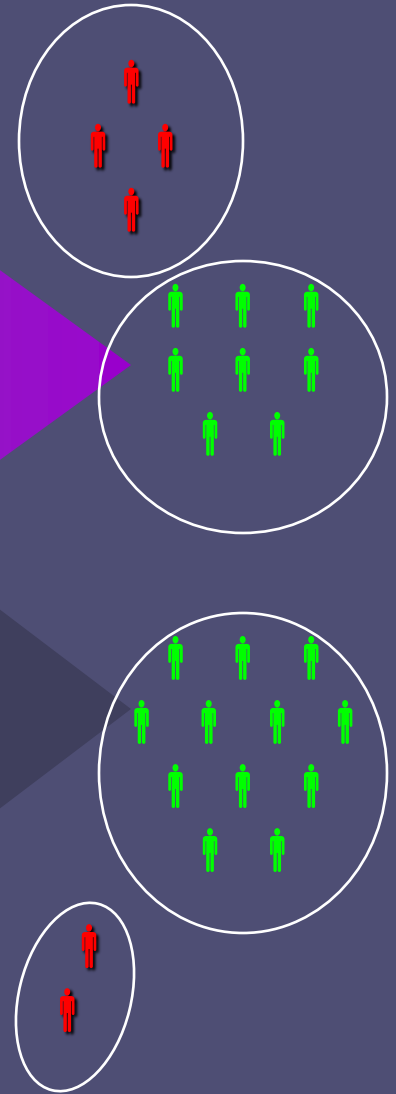
Población en
Riesgo.



Expuestos

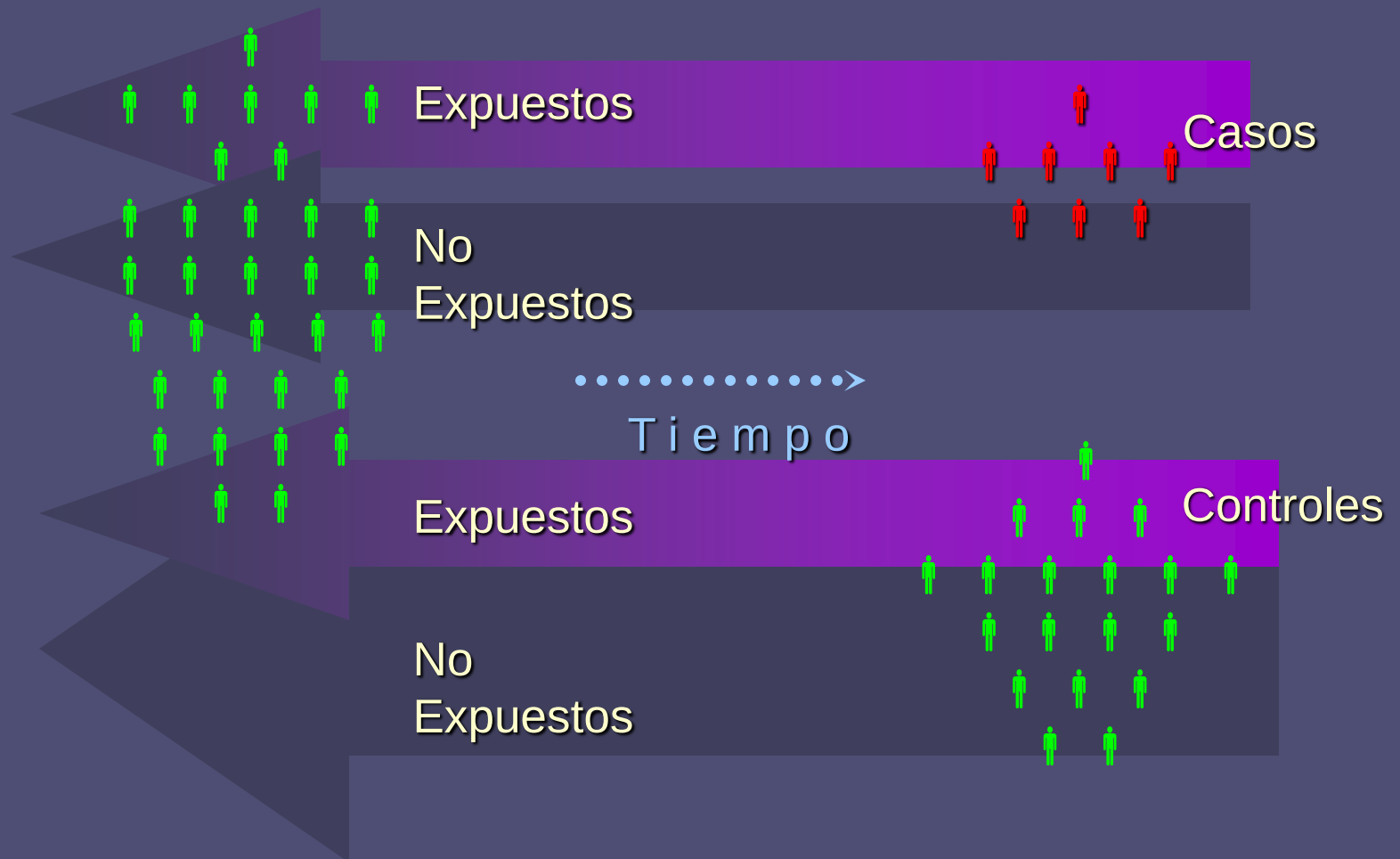
Tiempo
.....>

No Expuestos



Diseño apropiado para estudios de ...
PRONÓSTICO
... RIESGOS

Estudios de Casos-control

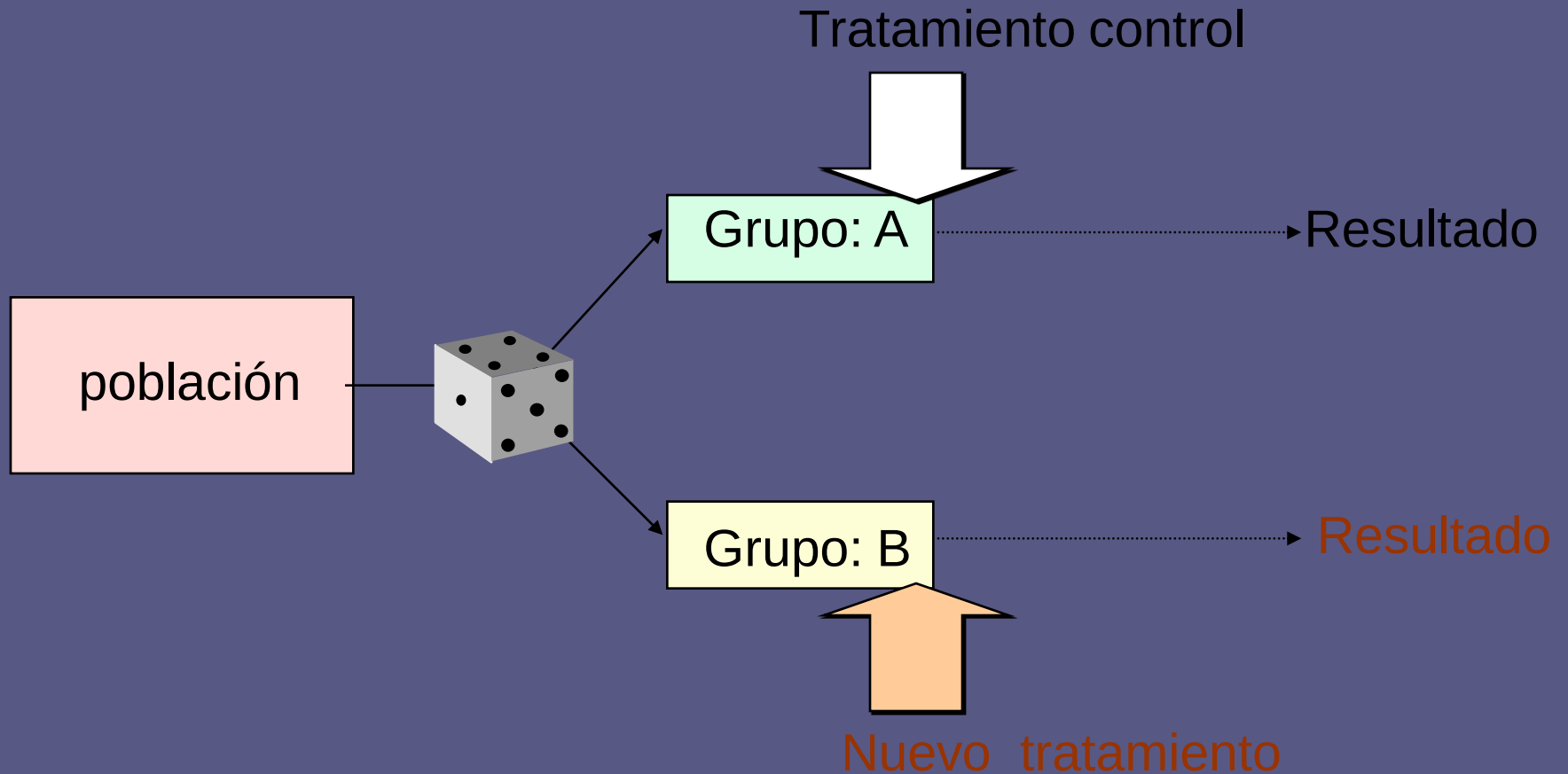


Diseño apropiado para estudios sobre CAUSALIDAD

Punto de
Partida

ECA

ensayos clínicos controlados aleatorizados



Características del ensayo clínico



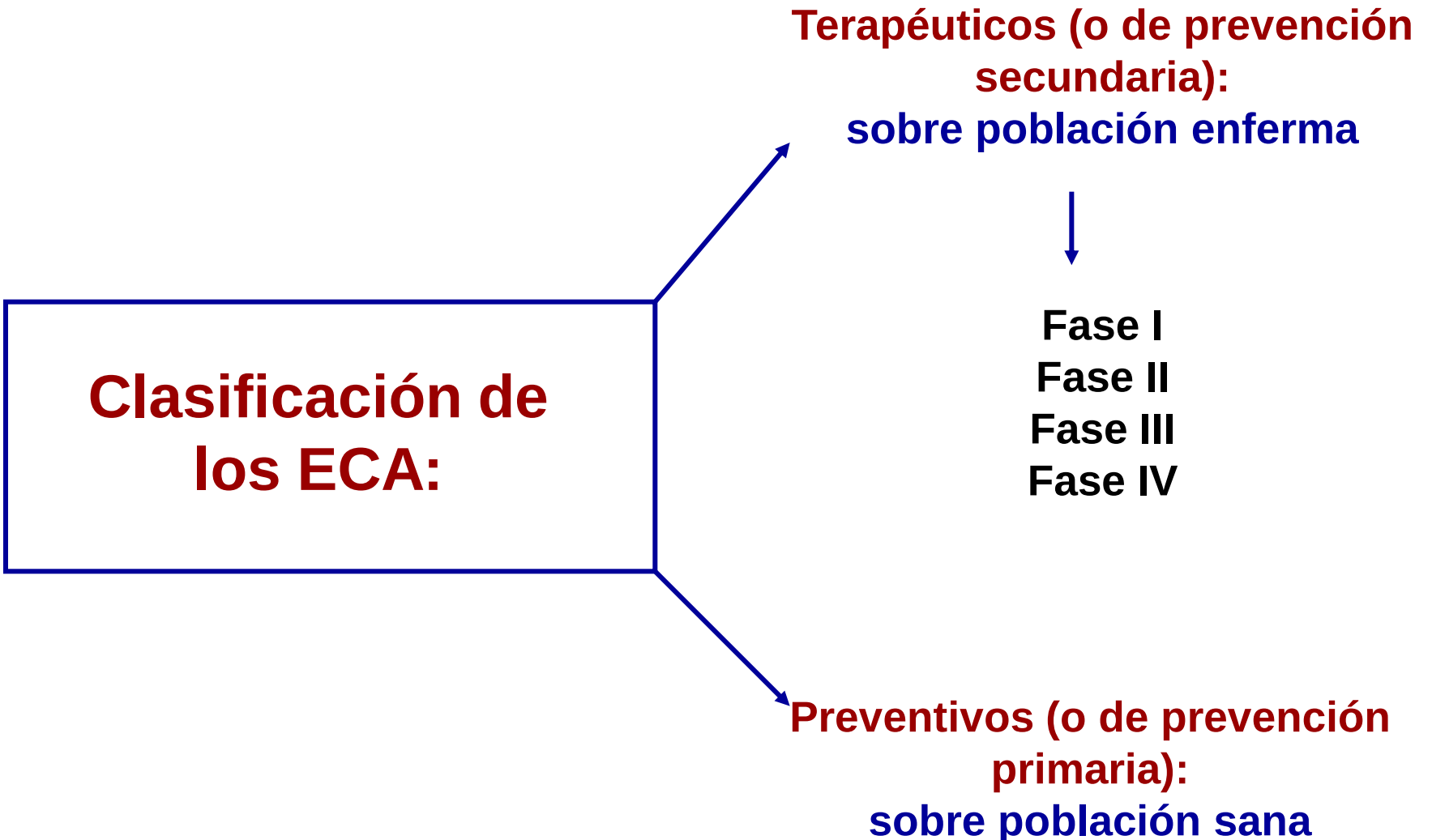
Los elementos más importantes del ECA son:

```
graph LR; A[Los elementos más importantes del ECA son:] --> B[MANIPULACIÓN: que sólo difieran en la intervención que estamos estudiando]; A --> C[ALEATORIZACIÓN: que las poblaciones sean lo más similares posibles]
```

MANIPULACIÓN:
que sólo difieran en la
intervención que estamos
estudiando

ALEATORIZACIÓN:
que las poblaciones sean lo
más similares posibles

Clasificación de los ECA:



**Terapéuticos (o de prevención
secundaria):
sobre población enferma**



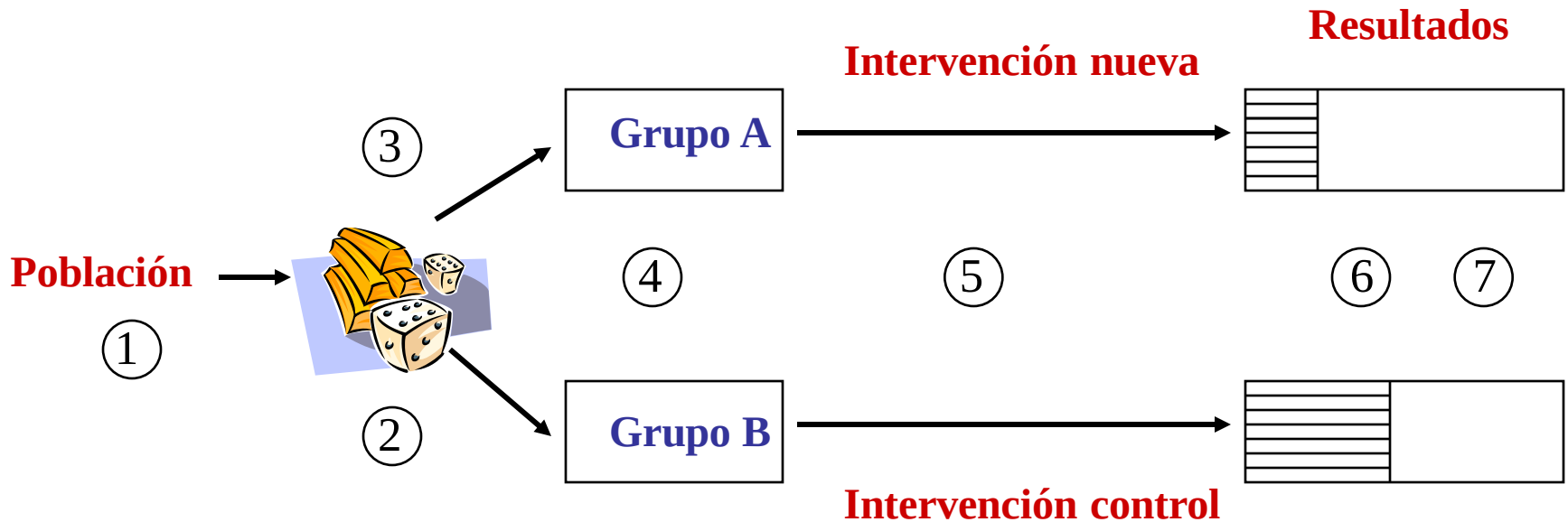
**Fase I
Fase II
Fase III
Fase IV**

**Preventivos (o de prevención
primaria):
sobre población sana**

- **ECA fase I:**
 - Primera administración en humanos
 - Muestra: inferior a 100 (gte hombres jóvenes)
 - Objetivo: buscar la dosis máxima tolerada y se suelen medir aspectos farmacocinéticos
- **ECA fase II:**
 - Primera administración en enfermos
 - Muestra: 100 a 200
 - Objetivo: comparar con mejor tratamiento (o placebo en su defecto) para establecer relación preliminar de eficacia/toxicidad y dosis óptima
- **ECA fase III:**
 - Administración en enfermos
 - Muestra: cientos o miles de pacientes
 - Objetivo: relación eficacia/toxicidad
- **ECA fase IV** (estudios de farmacovigilancia):
 - Seguimiento del fármaco tras su comercialización
 - Muestra: cientos o miles de pacientes
 - Objetivo: detectar eficacia/toxicidad a largo plazo; pte efectos adversos con frecuencia $< 1:1000$

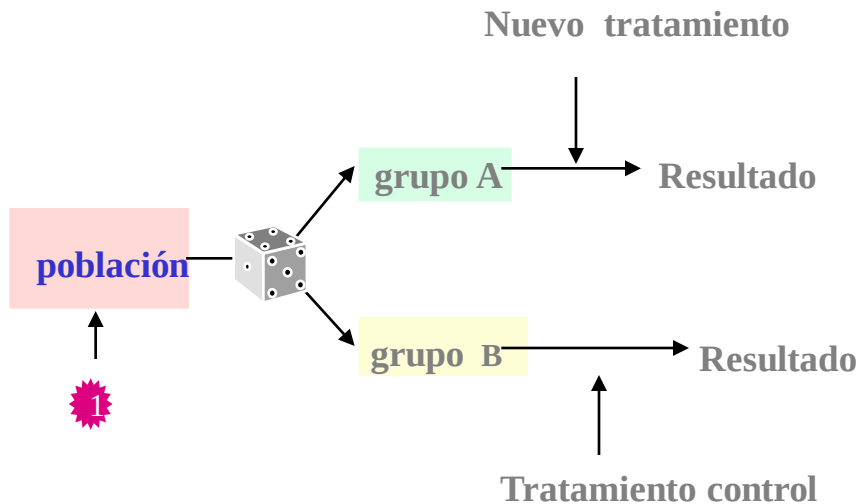
Fundamentos y metodología del ensayo clínico: 7 pasos a seguir





- 1.- Pregunta clínica estructurada
- 2.- Aleatorización
- 3.- Secuencia de aleatorización oculta
- 4.- Enmascaramiento
- 5.- Seguimiento completo
- 6.- Resultados: análisis por intención de tratar
- 7.- Resultados: expresión

1.- La pregunta estructurada



- Permite saber si el ensayo puede responder a nuestra pregunta clínica.
- Se diseña para responder a una pregunta formulada **a priori**.
- Preferible enfoque a **una pregunta concreta** y no a muchas diferentes.

El acrónimo PEcOt

P

- el paciente o problema de interés

E

- la exposición o intervención que se va estudiar

c

- la comparación con otra intervención (si procede)

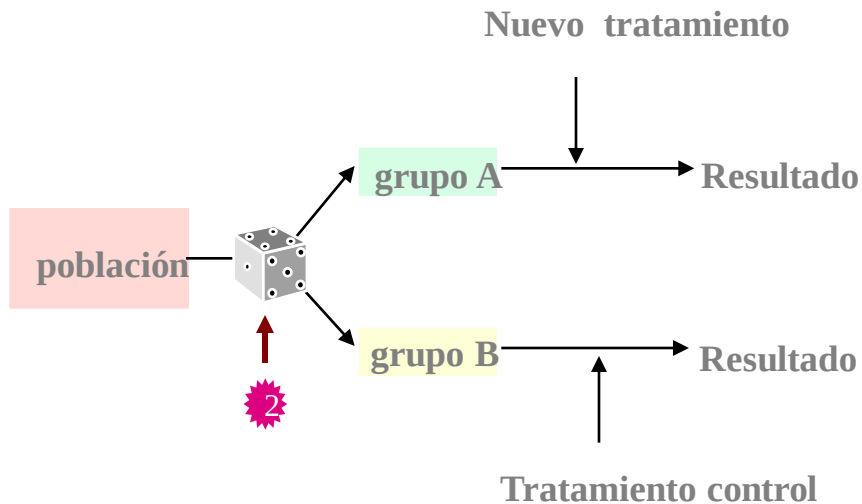
O

- la variable(s) que se valoran

t

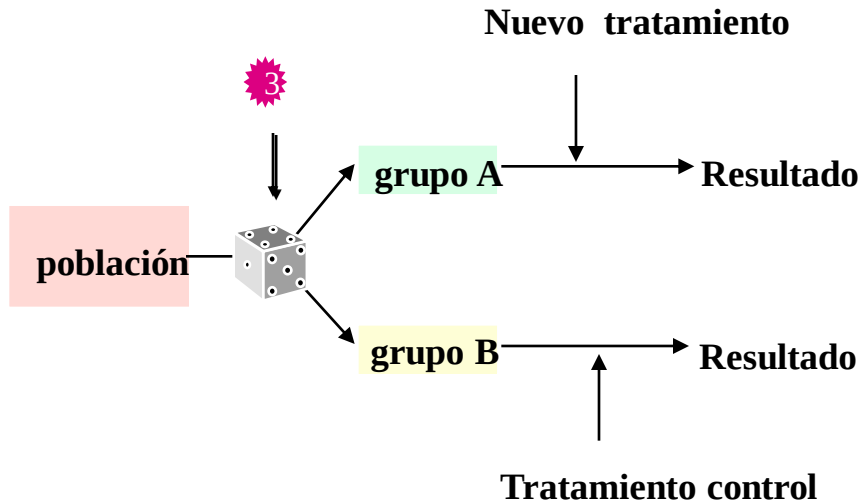
- el tiempo de seguimiento

2.- Aleatorización



- En muestras grandes tiende a equiparar las características basales de los grupos
- ...Tanto las observables como las **desconocidas**.

3.- Secuencia oculta aleatorización



- Ideal: comunicación indirecta o a distancia entre investigador y central de aleatorización.
- Evita: **tendencia** (consciente o no) a incluir ciertos pacientes, **(st f los de mejor pronóstico)** en el ttº experimental.

• ***Previene el sesgo de selección !***

Medidas de ocultación de la aleatorización

Medidas de ocultación **apropiadas**:

- Esquema aleatorio centralizado

- Envases numerados o codificados

- Sistema informatizado en el centro de investigación o codificado

- Sobres de asignación (especificando detalles)

Medidas de ocultación **confusas**:

- Uso de sobres

- Asignación aleatoria correcta (pero sin detalles)

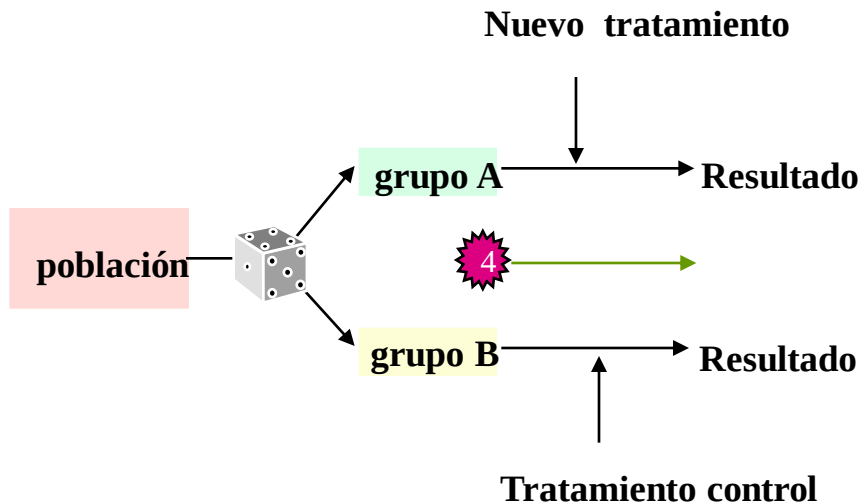
Medidas de ocultación **inapropiadas**:

- Alternancia

- Número de historia, fechas de nacimiento, días de la semana, etc

- Procedimiento de asignación totalmente transparente

4.- Cegamiento (enmascaramiento)



- Evita las **cointervenciones** diferenciales y la **evaluación subjetiva** de los resultados.
- A veces: no es posible (pe. en cirugía, etc.)

...intentar al menos en la evaluación de resultados.

- ***Previene el sesgo de detección !***

Beneficios del cegamiento

Pacientes:

- Menor posibilidad de una respuesta (física o psíquica) debida al tto
- Mejor cumplimiento
- Menor posibilidad de que busque cointervenciones adicionales
- Menos probable de que abandone el estudio

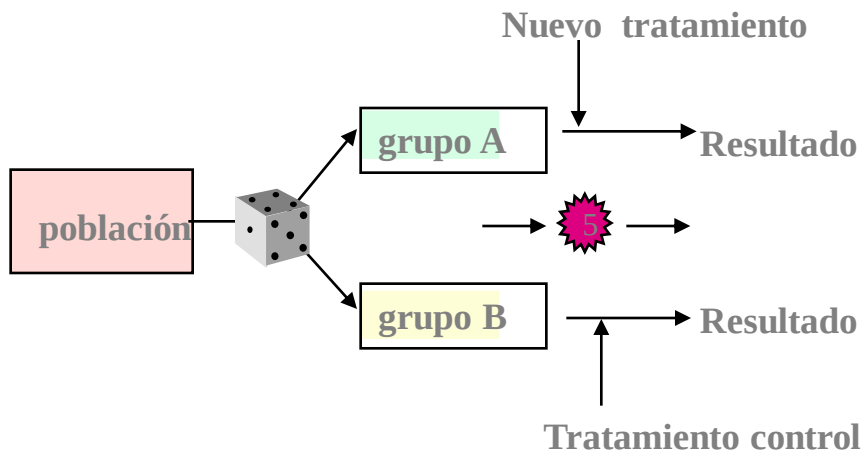
Investigadores:

- Menor posibilidad de que transfieran sus preferencias o actitudes a los pacientes
- Menor probabilidad de administración diferencial de cointervenciones
- Menor probabilidad de ajustar dosis o retirar pacientes de manera diferenciada
- Menor probabilidad de animar o desanimar a los participantes para que continúen en el estudio

Evaluadores:

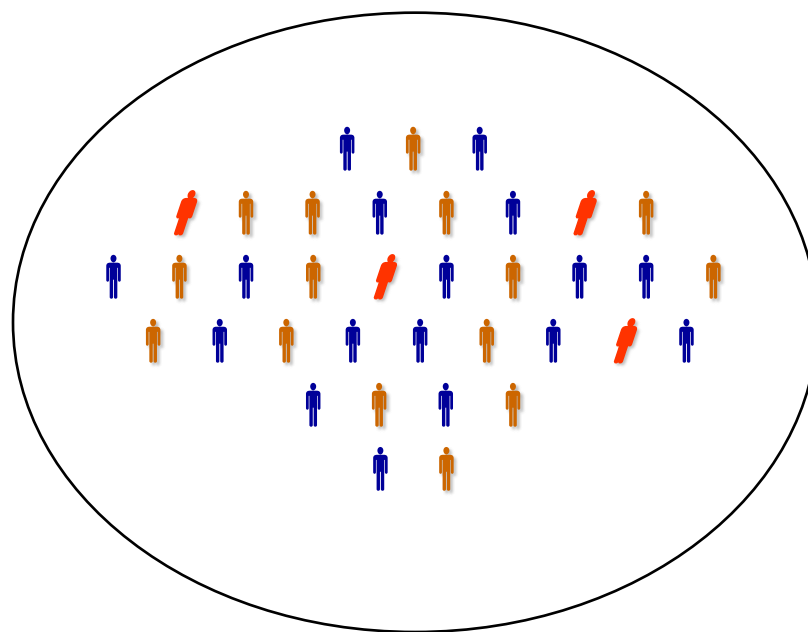
- Menor posibilidad de una evaluación sesgada de las variables (pte de las subjetivas)

5.- Seguimiento completo



- El resultado de los **pacientes perdidos** podría haber cambiado el resultado global del estudio.
- Más grave si hay una $\neq$ imp. en el nº de pérdidas en los dos grupos.
- Análisis de sensibilidad

• ***Previene el sesgo de desgaste !***



Riesgo



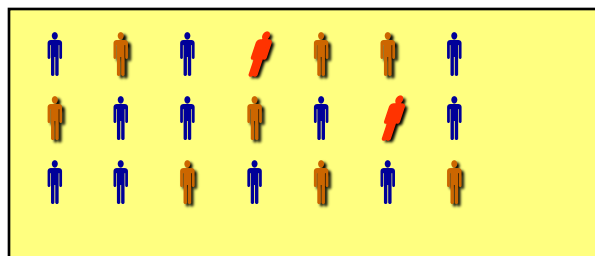
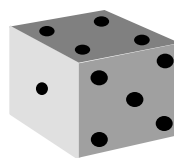
Bajo



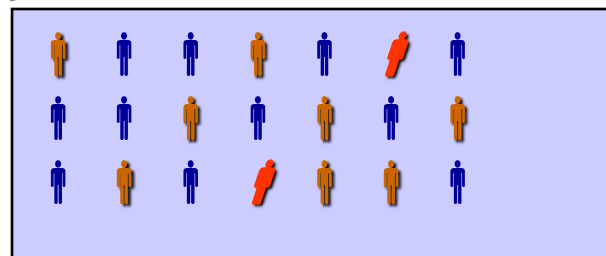
Medio



Alto



Nuevo tt^o !!



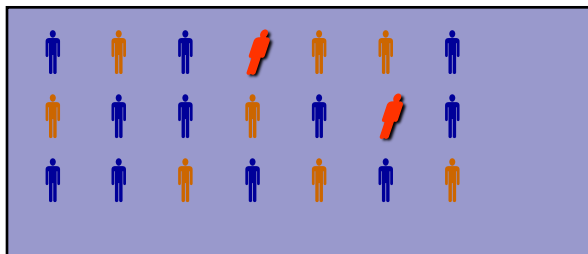
Tt^o convencional

Algunos pacientes NO recibieron el tt^o asignado aleatoriamente

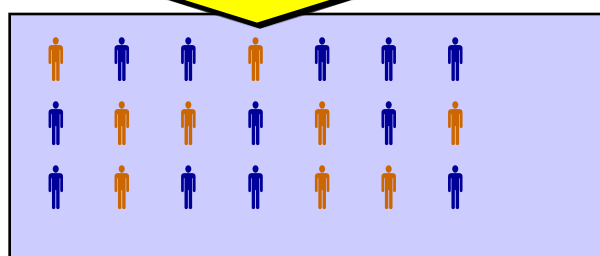
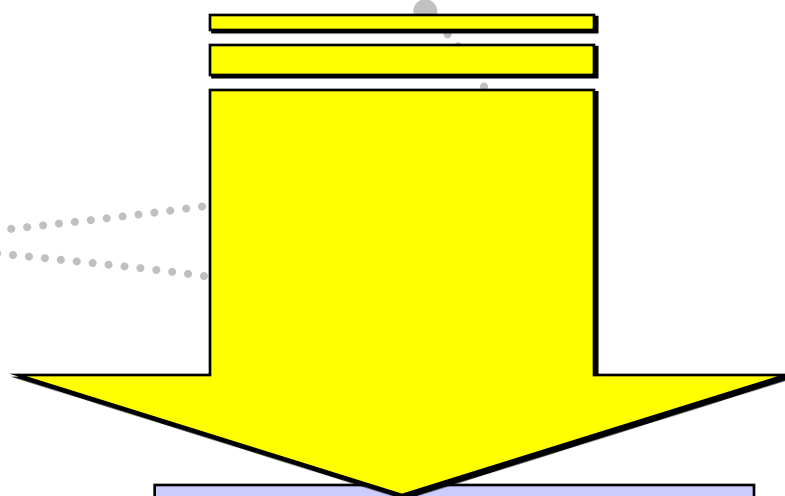
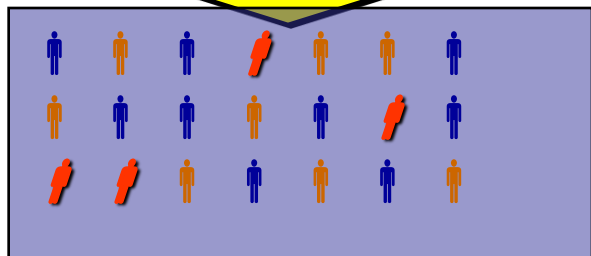
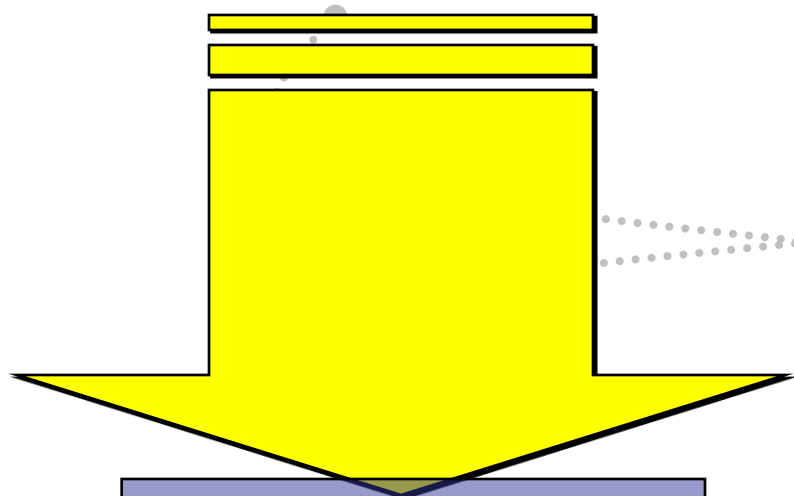
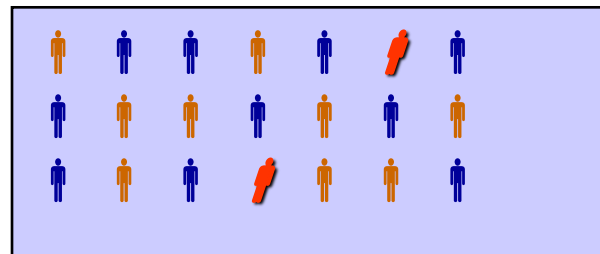
Riesgo

-  Bajo
-  Medio
-  Alto

Nuevo tt^o



Tt^o convencional

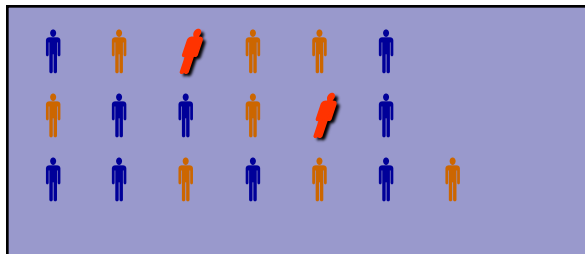
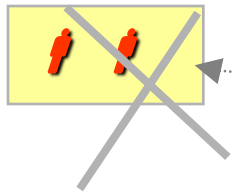
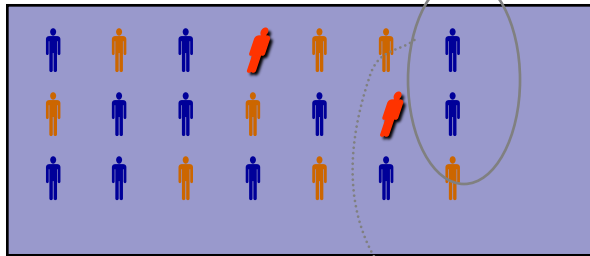


Estrategias del manejo de las pérdidas

- **1. Rechazar el estudio**
- **2. Exclusión**
- **3. Análisis por tratamiento**
- **4. Análisis por intención de tratar**

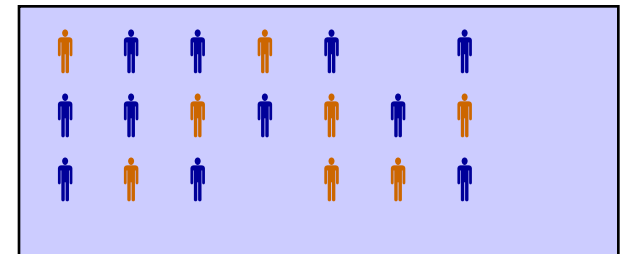
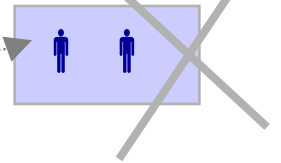
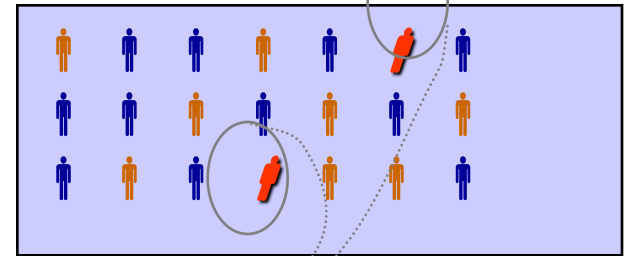
Estrategia de exclusión

Nuevo tt^0

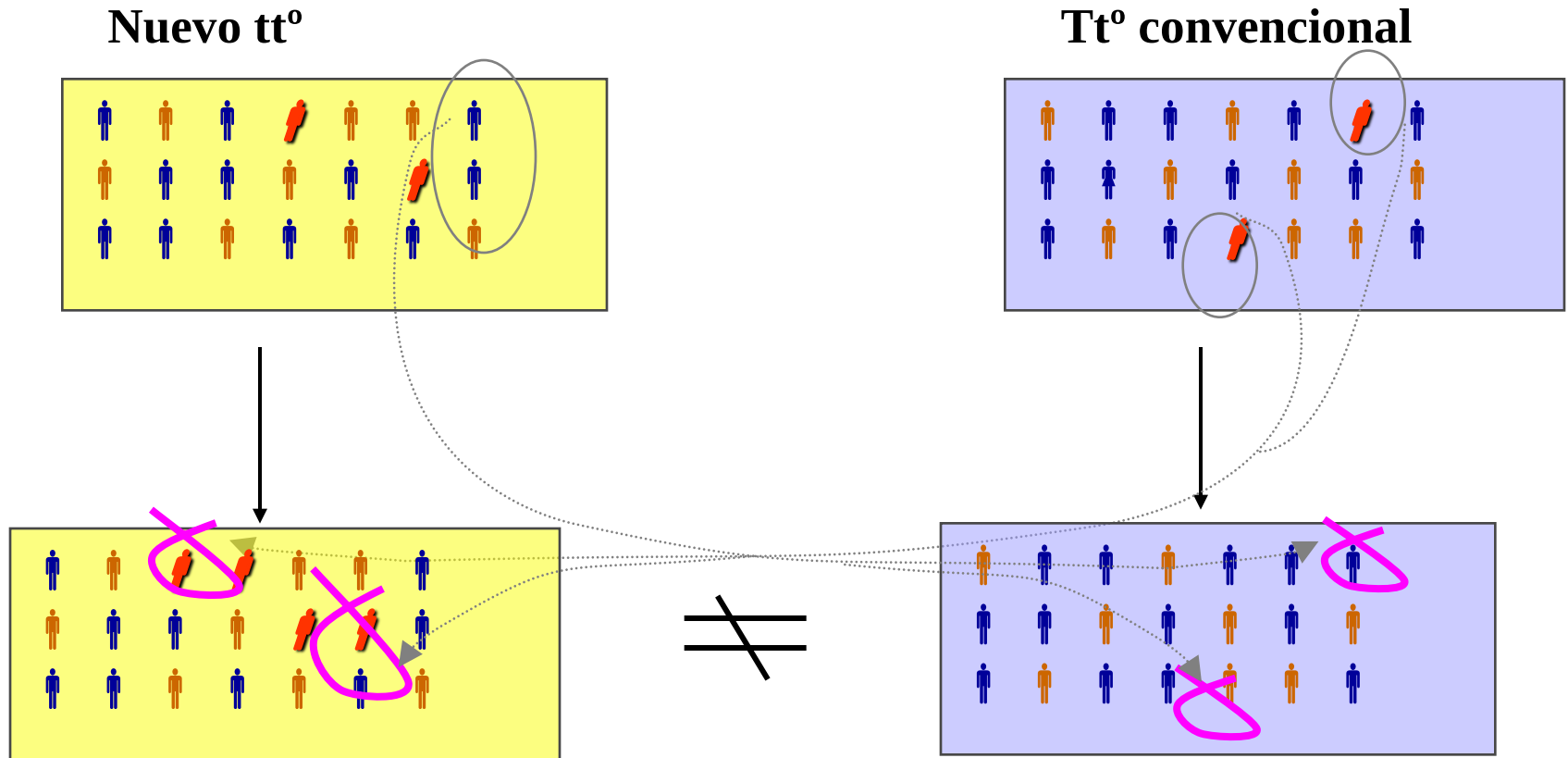


$\neq$

Tt^0 convencional

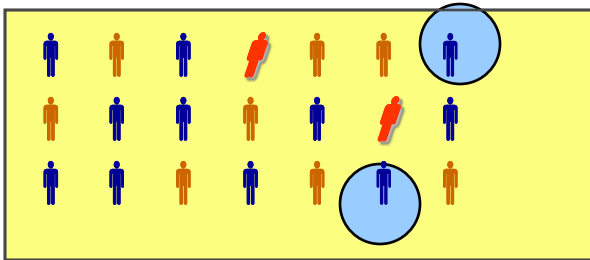


Estrategia de análisis por tratamiento

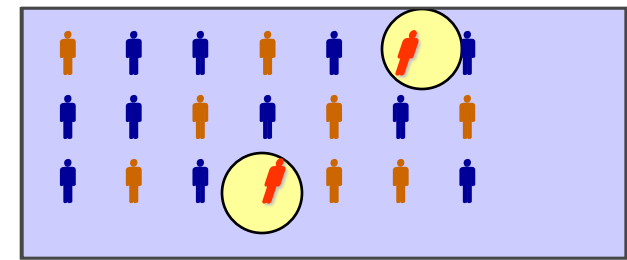


6.- Análisis por intención de tratar

Nuevo tt^0



Tt^0 convencional



Se analizan los pacientes como pertenecientes al grupo que les tocó (independientemente de que hayan abandonado, cambiado, etc...)

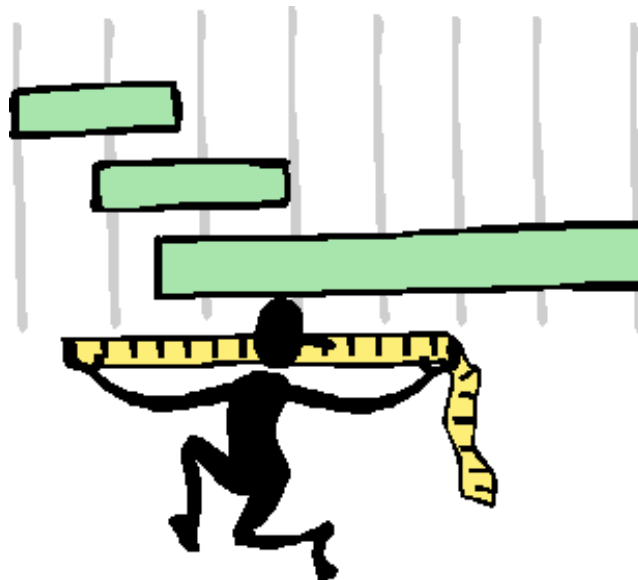
VENTAJAS:

- Única estrategia que conserva las ventajas que se adquieren por la asignación aleatoria de los participantes.
- se aproxima a la realidad de la práctica clínica
(APROXIMA A LA EFECTIVIDAD)

7.- Expresión de los resultados

La “p”
y

el “IC”



Muera la “p”...

Valor de p:

- $P < 0.05$ valor convencional
- Indica que la diferencia detectada tiene menos del 5% de posibilidades de que se haya producido por azar
- Arbitrariamente se le atribuye el valor de que la diferencia encontrada “es estadísticamente significativa”

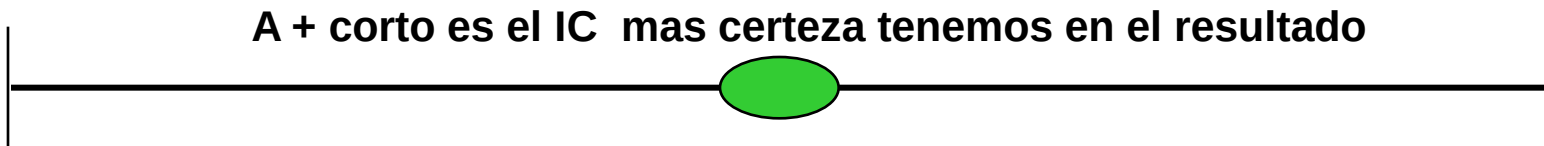
¡¡ No indica para nada que la diferencia sea clínicamente importante !!

Mejor utilizar IC

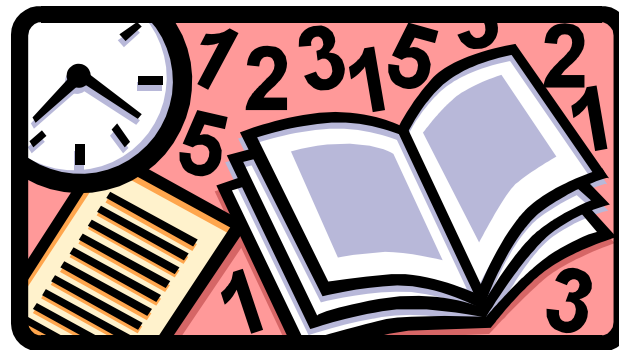
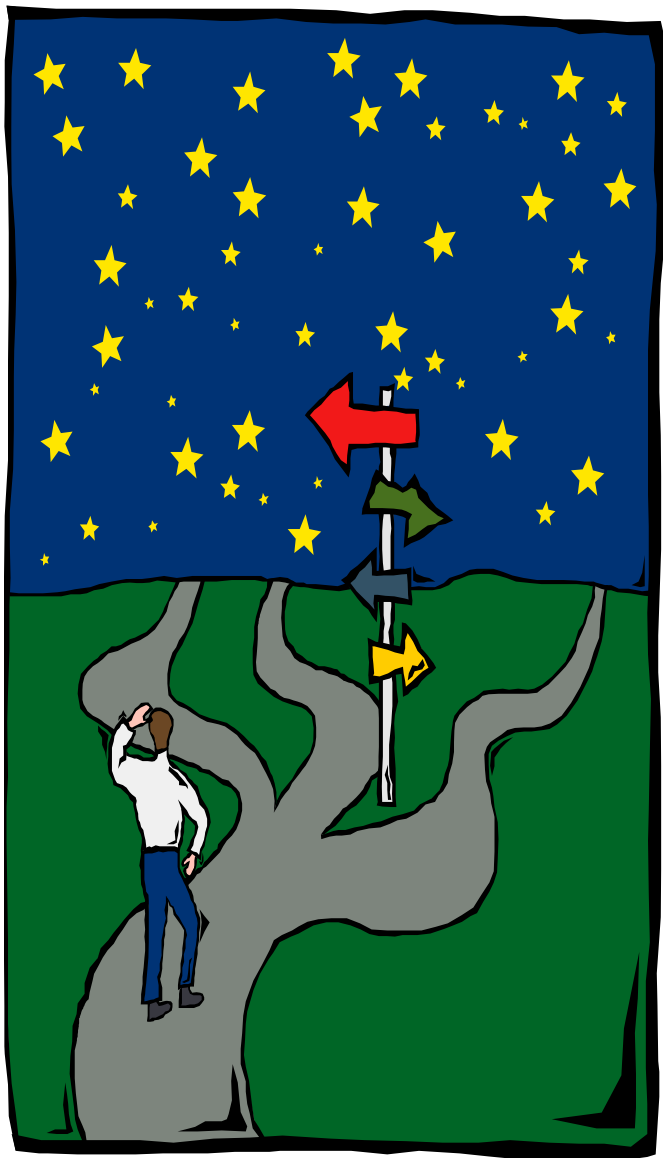
... viva el “intervalo de confianza”

- 95% IC (intervalo de confianza)

**Rango dentro del cual está el valor real
(con un 95% de confianza)**



Si el IC cruza la línea del 1 ($\Rightarrow$ no efecto terapéutico), la intervención podría no ser beneficiosa y, en cambio, tener efectos perjudiciales.



¡ Los números !

Ttº: expresión de resultados

(N= 200)

	+	No ev	Tot
Experim.	3	97	100
Control	5	95	100

Tratamiento nuevo que reduce el ingreso en niños con asma persistente

Reduce un 40% el riesgo en estos pacientes

En algunos pocos casos se ha detectado una leve a moderada afectación de la función renal

Ttº: expresión de resultados

(N= 200)

	+	No ev	Tot		RA: Riesgo Absol.
Experim.	3	97	100	3/100	0.03 RA exp.
Control	5	95	100	5/100	0.05 RA ctrl.

$$3 \times 95 = 285$$

$$5 \times 97 = 485$$

Riesgo Relativo (RR)

Cuanto es un 3% respecto 5%?
 $0,03 / 0,05 = 0.6$ (60%)

RAR: Reducción Absoluta de Riesgo
 $0.05 - 0.03 = 0.02$

Cuanto se ha reducido el riesgo?

$$RRR = RAR / RA \text{ ctrl}; \quad 2\% / 5\% \sim 40\%$$

Odds (suerte, probabilidad)

- Cuanto es 3 respecto 97?; $3 / 97 = 0,031$
- Cuanto es 5 respecto 95?; $5 / 95 = 0,053$

Odds Ratio (OR)

$$0,031 / 0,053 = 0.058$$

>> Interpretable como RR si prevalencia baja

Ttº: expresión de resultados

(N= 200)

	+	No ev	Tot	RA:	Riesgo Absol.
Experim.	3	97	100 3/100	0.03	RA exp.
Control	5	95	100 5/100	0.05	RA ctrl.

↓

RAR: $0.05 - 0.03 = 0.02$	Reducción Absoluta de Riesgo
-------------------------------------	-------------------------------------

↓

NNT: 1/ RAR; $1/0.02 = 50$	Nº Necesario a Tratar
---	------------------------------

Si de 100 he salvado 2; para salvar a 1 ¿cuantos hubiera tenido que tratar?

Nº de personas que se necesitaría tratar
 para producir, o evitar, la aparición de un evento determinado

por ejemplo: Nº de niños con asma persistente que han de recibir el nuevo tratamiento para prevenir 1 ingreso

RR, RRR, RAR y NNT

Evento		Rexp/Rc	Rc-Rexp/Rc	[Rexp-Rc]	1/RAR
Control	Exp				
Rc	Rexp	RR	RRR	RAR	NNT

RR, RRR, RAR y NNT

	Evento		Rexp/Rc	Rc-Rexp/Rc	[Rexp-Rc]	1/RAR
	Control	Exp				
Medida	Rc	Rexp	RR	RRR	RAR	NNT
Muertes	0 ' 65	0 ' 21	0 ' 32	0 ' 67	0 ' 44	2

RR, RRR, RAR y NNT

	Evento		Rexp/Rc	Rc-Rexp/Rc	[Rexp-Rc]	1/RAR
	Control	Exp				
Medida	Rc	Rexp	RR	RRR	RAR	NNT
Muertes	0 ' 65	0 ' 21	0 ' 32	0 ' 67	- 0 ' 44	2



65%



21%

RR, RRR, RAR y NNT

	Evento		Rexp/Rc	RRR	RAR	1/RAR
	Control	Exp				
Medida	Rc	Rexp	RR			NNT
Muertes	0'65	0'21	0'32	0'67	-0'44	2

Hay aprox. la tercera parte de muertes en el grupo experimental que en el control

65%

21%

RR, RRR, RAR y NNT

La disminución relativa de mortalidad es de 67,8%

	Control	Exp	RR	RRR	RAR	NNT
Medida	Rc	Rexp	RR	RRR	RAR	NNT
Muertes	0'65	0'21	0'323	0'678	- 0'44	2

65%

21%

RR, RRR, RAR y NNT

	Evento		Rexp/Rc	RRR	RRR-1	1/RAR
	Control	Exp				
Medida	Rc	Rexp	RR	RRR	RRR-1	NNT
Muertes	0'65	0'21	0'323	0'678	-0'44	2

Hay un 44% menos de muertes en el grupo experimental que en el control

65%

21%

RR, RRR, RAR, NNT

Por cada 2 pacientes que trate con el fármaco experimental evitaré 1 muerte más que si tratara con el fármaco control

	Evento		Control			1/RAR
	Control	Exp	Rexp	Rc]		
Medida	Rc	Rexp	RR	RRR	RAR	NNT
Muertes	0 ' 65	0 ' 21	0 ' 323	0 ' 678	- 0 ' 44	2

65%

21%

Utilidad del NNT

	Muerte		RR = Rexp/Rc	RRR = Rc-Rexp/Rc	RAR = [Rexp-Rc]	NNT = 1/RAR
	Control	Exp				
Fco A	0'20	0'12	0 ' 6	0 ' 4	0 ' 08	12

Utilidad del NNT

Laupacis A, Sackett DL, Roberts RS. NEJM 1988; 1728-1733

	Muerte		RR = R _{exp} /R _c	RRR = R _c -R _{exp} /R _c	RAR = [R _{exp} -R _c]	NNT = 1/RAR
	Control	Exp				
Fco A	0'20	0'12	0 ' 6	0 ' 4	0 ' 08	12
Fco B	0'015	0'009	0 ' 6	0 ' 4	0 ' 006	167

Para medir la eficiencia clínica: NNT

Relación entre resultados y verdadera diferencia

CONSTRASTE DE HIPOTESIS

Decir que SI hay diferencia
... cuando NO LA HAY

		Diferencia (Ho falsa) Presente	Verdadera (Ho verdadera) Ausente
Conclusión de la prueba estadística	Resultado diferente (tto OK) Rechazamos Ho	No error (correcto)	Error tipo I (α)
	Resultado no diferente Aceptamos Ho	Error tipo II (β)	No error (correcto)

Decir que NO hay diferencia
... cuando SI LA HAY

Precisión y validez (interna y externa) del ensayo clínico



**Meta investigación:
agudeza en la
medición**

```
graph LR; A[Meta investigación:  
agudeza en la  
medición] --> B[PRECISIÓN:  
carencia de ERROR  
ALEATORIO]; A --> C[VALIDEZ:  
carencia de ERROR  
SISTEMÁTICO];
```

PRECISIÓN:
carencia de ERROR
ALEATORIO

VALIDEZ:
carencia de ERROR
SISTEMÁTICO

	Error aleatorio (PRECISIÓN)	Error sistemático (VALIDEZ)
Estrategias en la fase de análisis	Calcular la significación estadística o los intervalos de confianza	Tener buen criterio: leer un texto de epidemiología clínica (ver bibliografía)
Estrategias en la fase de diseño	Aumentar el tamaño de la muestra o incrementar la precisión	Mejorar el diseño

a) Validez interna

Es la respuesta a la pregunta:

¿son correctas las conclusiones del estudio para los pacientes que están siendo estudiados?

Para conseguir una buena calidad se deben minimizar los:

- **Errores aleatorios: por azar**
- **Errores sistemáticos (o sesgos): por diseño o medición imperfectos**

SESGOS potenciales en los EC ⁽¹⁾

- **Asignación a los grupos de tratamiento:**

- Asignación no aleatoria
- Asignación pseudoaleatoria
- Falta de ocultación de la asignación

- **Enmascaramiento:**

- Falta de enmascaramiento o enmascaramiento incompleto del observador
- Falta de enmascaramiento o enmascaramiento incompleto del paciente
- Análisis estadístico no enmascarado

- **Seguimiento de los participantes:**

- Insuficiente descripción de los retirados y los abandonados

- **Análisis estadístico:**

- Análisis que no respeta la asignación a los tratamientos
- Aplicación de técnicas estadísticas incorrectas
- Análisis de subgrupos sobrevalorados

SESGOS potenciales en los EC (2)

- **Otros aspectos del diseño:**

- Uso de variables intermedias o “subrogadas”, en lugar de variables clínicas
- Ensayos cruzados

- **Aplicabilidad:**

- Insuficiente aplicación de sistemas de monitorización y de garantía de calidad
- Ensayos unicéntricos en lugar de multicéntricos
- Publicación en revistas de menor difusión
- Ensayos financiados por la industria farmacéutica publicados en suplementos de revistas médicas

Algunos errores sistemáticos y su solución

- **Sesgo de selección:**
 - Diferencias sistemáticas de los grupos a comparar
 - **Solución: ASIGNACION ALEATORIA Y OCULTA**
- **Sesgo de realización:**
 - Diferencias en la atención sanitaria proporcionada independiente de la intervención en estudio.
 - **Solución: CIEGO**
- **Sesgo de desgaste:**
 - Diferencias sistemáticas en el tratamiento de las pérdidas.
 - **Solución: Descripción explícita de lo ocurrido con las pérdidas
ITT - Análisis de sensibilidad.**
- **Sesgo de detección:**
 - Diferencias sistemáticas en la evaluación de los resultados
 - **Solución: CIEGO**

b) Validez externa

Es la respuesta a la pregunta:

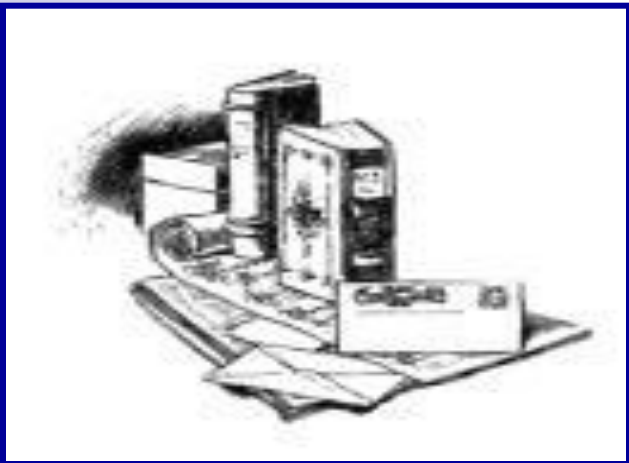
¿son aplicables las conclusiones del estudio para mis pacientes?

Es el grado en que los resultados y conclusiones de un estudio clínico pueden ser aplicados (extrapolados o generalizados) a otros contextos

IMPORTANTE:

Cada estudio está condicionado por sus elementos básicos: población, exposición, comparación, *outcomes* (efectos o resultados) y tiempo de seguimiento (**PEcOt**). Esos elementos de un estudio nunca serán idénticos en cualquier otra situación. Por eso cuanto más generales o amplios hayan sido en el estudio, en más diferentes contextos serán aplicables sus conclusiones

TALLER DE LECTURA CRÍTICA



Herramientas útiles en el ensayo clínico: CONSORT, GATE, CASPe, EvP



CONSORT



CONSORT

TRANSPARENT REPORTING of TRIALS

Support CONSORT

Search:

Go

[Home](#)

[CONSORT Statement](#)

[Extensions](#)

[About CONSORT](#)

[Resources](#)

[News](#)

Contact us

Your comments, questions and ideas are welcome

EQUATOR Network



Resources for reporting health research studies



Welcome to the CONSORT Statement Website

CONSORT, which stands for Consolidated Standards of Reporting Trials, encompasses various initiatives developed by the CONSORT Group to alleviate the problems arising from inadequate reporting of randomized controlled trials (RCTs).

The main product of CONSORT is the [CONSORT Statement](#), which is an evidence-based, minimum set of recommendations for reporting RCTs. It offers a standard way for authors to prepare reports of trial findings, facilitating their complete and transparent reporting, and aiding their critical appraisal and interpretation.

The CONSORT Statement comprises a 25-item [checklist](#) and a [flow diagram](#), along with some brief descriptive text. The checklist items focus on reporting how the trial was designed, analyzed, and interpreted; the flow diagram displays the progress of all participants through the trial.

Considered an evolving document, the CONSORT Statement is subject to periodic changes as new evidence emerges. This

News

Instructions for Authors of UK NIHR Health Technology Assessment programme (HTA) reports

The UK HTA programme has released a guidance and resources for authors. It provides very specific requirements on reporting and refer very clearly to the use of appropriate guidelines, including CONSORT. [Read more](#)

CONSORT Translations

Several translations of the CONSORT 2010 statement are

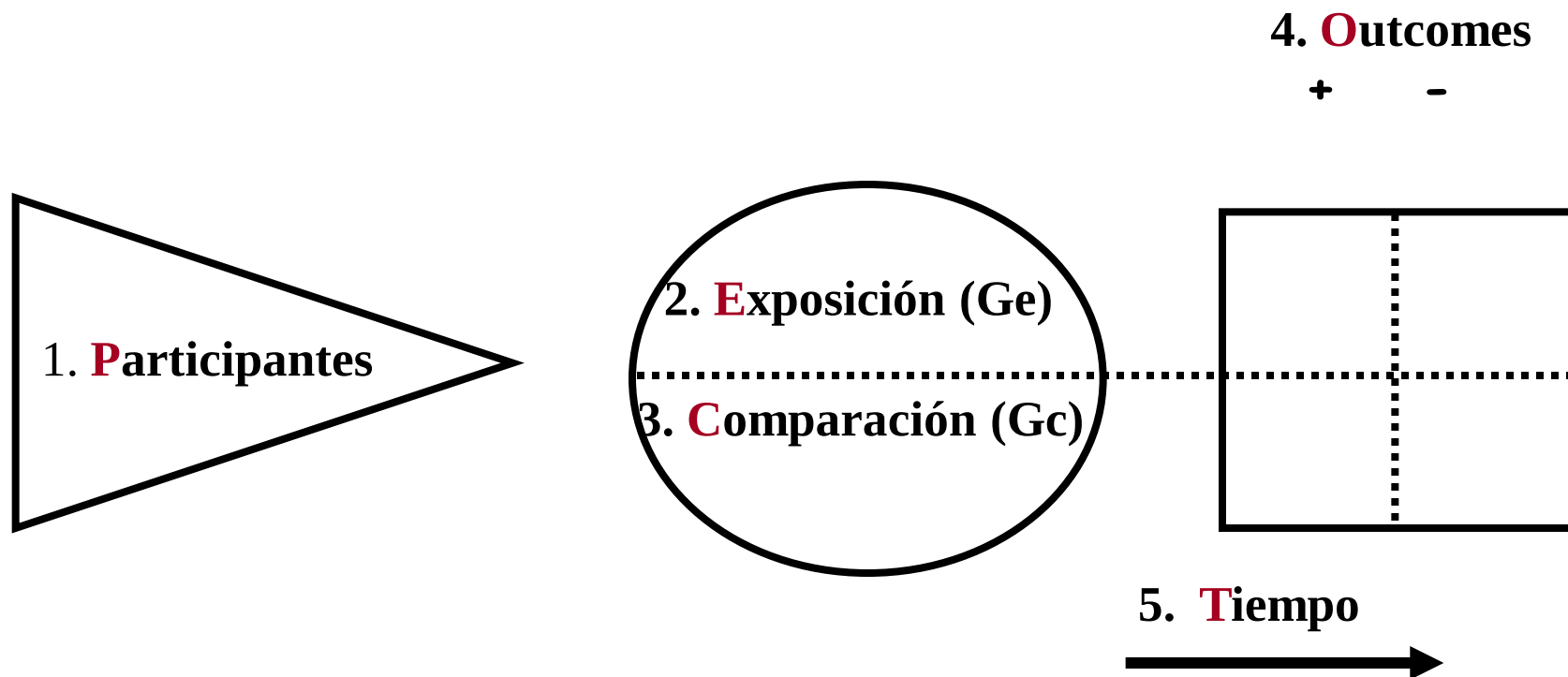
Propuesta CONSORT para la evaluación de ensayos clínicos

- Título
- Resumen
- Introducción
- Métodos: Protocolo
 - Aleatorización
 - Enmascaramiento
 - Método estadístico
- Resultados: Flujo de pacientes
 - Análisis estadístico
 - Efectos adversos
- Discusión: Interpretación
 - Generalización
 - Nivel de evidencia



GATE

Generic Appraisal Tool for Epidemiology (Rod Jackson)

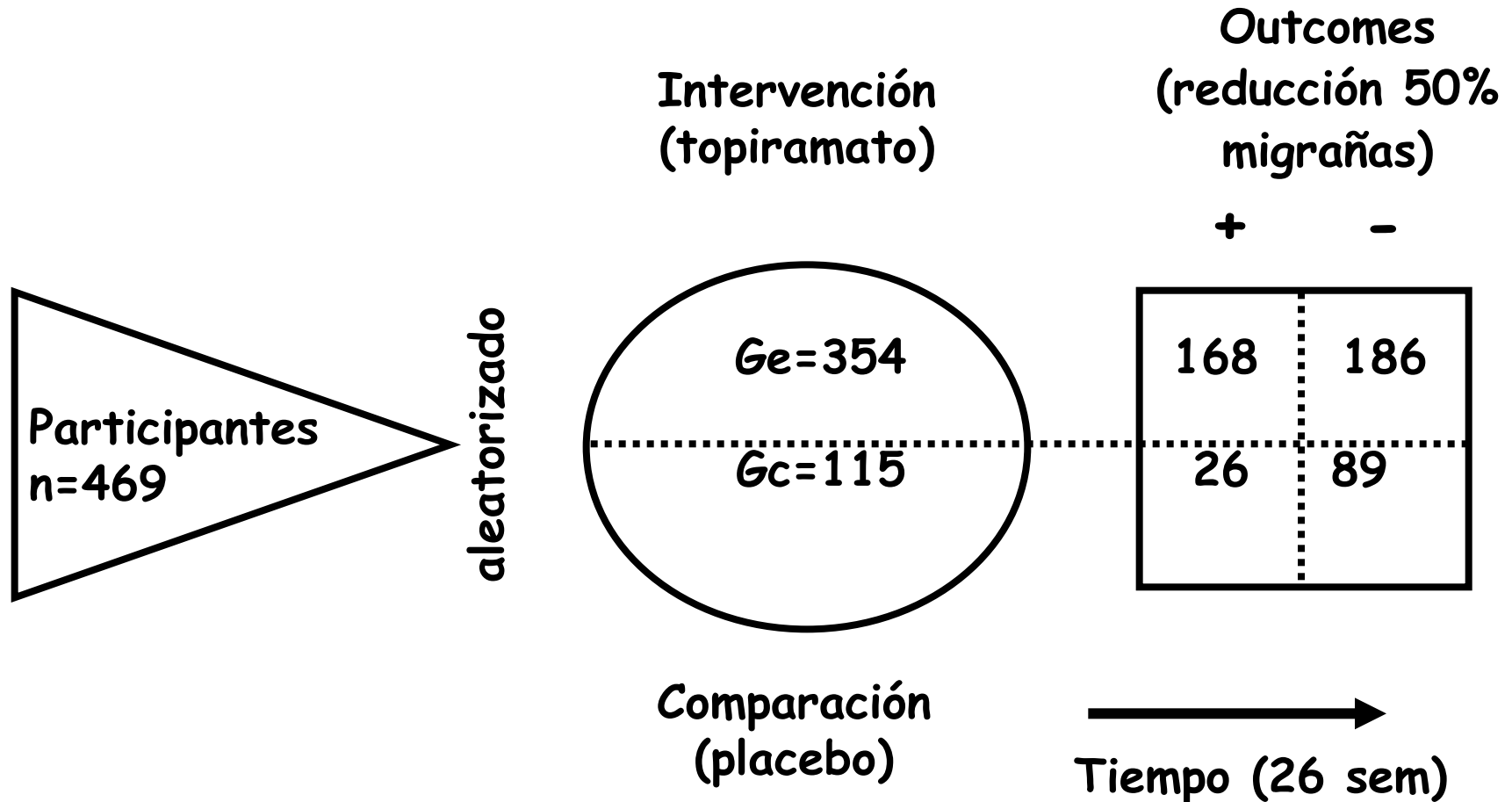


Valoración crítica con dibujos: los 5 elementos de PECOT

GATE: ensayos clínicos

”Topiramate in migraine prevention. Results of a large controlled trial”.

Arch Neurol. 2004; 61:409-6



CASPe



CASPe

Critical Appraisal Skills Programme Español

Inicio

CASPe

¿Qué hacemos?

¿Quiénes somos?

Bienvenidos a la nueva web de CASPe

Después de unos meses de arduo trabajo, por fin tenemos la nueva web de CASPe funcionando. Esperamos que os sea de mucha utilidad. En ella podréis consultar la información que veníamos manejando en la antigua, esperamos que con una mayor soltura y comodidad.

Como la página es un poco más moderna podéis utilizar, por ejemplo, su servicio de noticias [RSS](#) y colocarlo en vuestro agregador de noticias preferido. En él aparecerán los talleres nuevos que se vayan dando de alta y en breve también las noticias de CASPe.

Un saludo,

Coordinación CASPe

PREGUNTAS para valoración crítica de artículos sobre TRATAMIENTO

A.- ¿Son válidos los resultados del ensayo clínico? VALIDEZ

Preguntas de eliminación:

- 1.-¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida?
- 2.-¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos?
- 3.-¿Fueron adecuadamente considerados hasta el final del estudio todos los pacientes que entraron en él?

Preguntas de detalle:

- 4.-¿Se mantuvieron ciegos al tratamiento los pacientes, los clínicos y el personal del estudio?
- 5.-¿Fueron similares los grupos al comienzo del ensayo?
- 6.-¿Al margen de la intervención en estudio los grupos fueron tratados de igual modo?

B.- ¿Cuáles son los resultados? IMPORTANCIA

- 7.-¿Cómo de grande fue el efecto del tratamiento?
- 8.-¿Cómo es la precisión de la estimación del efecto del tratamiento?

C.- ¿Pueden ayudarnos estos resultados? APLICABILIDAD

- 9.-¿Pueden aplicarse estos resultados en tu medio o población local?
- 10.-¿Se tuvieron en cuenta todos los resultados de importancia clínica?
- 11.-¿Los beneficios a obtener justifican los riesgos y los costes?

GT-PBE-EvP

Toma de decisiones clínicas basadas en pruebas científicas

EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA



Buscar

[Inicio](#) [Número actual](#) [Números anteriores](#) [Temas](#) [Normas de publicación](#) [La revista](#)

[Biblioteca](#)

[RSS](#)

La elección del Editor

Influencia de la atención al parto y al nacimiento sobre la lactancia, con especial atención a las cesáreas

Aguayo Maldonado J, Romero Escós D, Hernández Aguilar MT.



[Portada](#)



[Últimos artículos](#)



[Comentarios a los autores](#)

EVIDENCIAS
EN PEDIATRÍA

Marzo 2011. Volumen 7. Número 1.

ED | ¿Existen beneficios asociados a la asistencia a guardería?

Ochoa Sangrador C. ¿Existen beneficios asociados a la asistencia a guardería? Evid Pediatr. 2011;7:1.

[Artículo completo](#) | [PDF](#)

AAP | [En niños con cólico del lactante, los](#)



Suscripción gratuita al boletín de novedades

Reciba periódicamente por correo electrónico los últimos artículos publicados



[Suscribirse](#)



[Más leídos](#)



[Mejor valorado](#)

¿Existen beneficios asociados a la asistencia a guardería?

Ochoa Sangrador C



Suscripción gratuita al boletín de novedades

Email:

Confirmar Email:

Inserte el código de la imagen
(tal como aparece, respetando
mayúsculas y minúsculas):



Suscribirse

Baja

Ejemplo de taller de lectura crítica

Ho VC, Gupta A, Kaufmann R, Todd G, Vanaclocha F, Takaoka R, et al.

Safety and Efficacy of nonsteroid pimecrolimus cream 1% in the treatment of atopic dermatitis in infants.

J Pediatr 2003; 25: 201-6



Acude a tu centro de salud una madre con su hijo de **15 meses de edad**, afecto de una **dermatitis atópica** desde los 4 meses de vida. La madre refiere adecuado control clínico con los hábitos higiénicos sugeridos y el tratamiento emoliente habitual (crema hidratante), pero este invierno ha tenido frecuentes brotes de placas eccematosas en cara, tronco y dorso de manos. La intensidad y extensión de la dermatitis atópica se puede clasificar como **leve-moderada** en base al índice SCORAD modificado. Con la utilización de una crema de corticoides de potencia leve consigue la normalización de los eccemas en 3-5 días, si bien reaparecen las lesiones al cabo de 2 a 3 semanas después.

La madre está algo preocupada por el curso que sigue la dermatitis atópica de su hijo, así como por la frecuente **necesidad de corticoides**. Una vecina que tiene un hijo con una dermatitis similar le ha dicho que su pediatra le ha recomendado una nueva crema que va muy bien para este problema y que, además, no es un corticoide. Te imaginas que la madre habla de alguno de los nuevos inmunosupresores tópicos, **inhibidores de la calcineurina**, y te planteas si el lactante se beneficiaría con su aplicación.

Curiosamente, un representante te dejó la semana pasada un **artículo** relacionado con el tema y que ahora tienes encima de la mesa, con un sugestivo título, bastante apropiado para el caso de nuestro paciente.

Ho VC, Gupta A, Kaufmann R, Todd G, Vanaclocha F,
Takaoka R, et al.

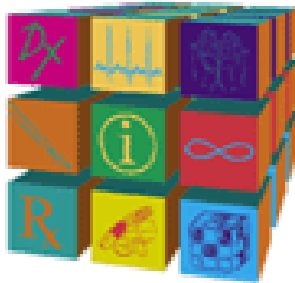
**Safety and efficacy of nonsteroid pimecrolimus cream
1% in the treatment of atopic dermatitis in infants.**

J Pediatr 2003; 25: 201-6

Lee el artículo y contesta a las siguientes preguntas:

- **¿El pimecrolimus es eficaz en lactantes con dermatitis atópica?**
- **¿Lo usarías en tu paciente?**

VALORACIÓN CRÍTICA



VALIDEZ

IMPORTANCIA

APLICABILIDAD

Preguntas sobre VALIDEZ (1)

Preguntas de eliminación (criterios primarios):

- ¿Se orienta el EC a una pregunta claramente definida?

Una pregunta debe definirse en términos de:

- (P) población de estudio
- (E) exposición realizada
- (O) resultados considerados

Mejor una sola pregunta, y *end point* fuerte

- ¿Se ha realizado de forma aleatoria la asignación de los tratamientos a los pacientes?

¿Se mantuvo oculta la secuencia de aleatorización?

- ¿ Se han mantenido en cuenta adecuadamente todos los pacientes incluidos en el EC y se los ha considerado a la conclusión del mismo?, ¿se ha realizado un seguimiento completo?

Pérdidas prealeatorización

Pérdidas postaleatorización (abandonos –*drop out*- y retiradas –*withdrawal*-)

< 20 %

1 ¿Se orienta el EC a una pregunta claramente definida?

ants. We describe in this report the results of a multicenter, controlled study of the efficacy and safety of pimecrolimus cream in infants with AD.

METHODS

Study Design and Patients

Enrolled subjects met the following inclusion criteria: age, 3 to 23 months; written consent of legal guardian; clear diagnosis of AD,²² affecting $\geq 5\%$ of total body surface area and with a baseline Investigator's Global Assessment (IGA) of 2 (mild) or 3 (moderate), based on the degree of erythema and infiltration/papulation. The following were reasons for exclusion: immunocompromised subject, other concurrent or active skin disease or viral skin infections, or a known hypersensitivity to study drug. Also excluded were subjects who received phototherapy or systemic treatments known to affect AD (eg, corticosteroids, leukotriene antagonists) within the previous month, topical therapy within the previous week, or sedative antihistamines to treat pruritus within the previous week. Patients were recruited between April and July 2000 at a total of 25 centers in Australia, Brazil, Canada, Germany, South Africa, and Spain. The study design received approval by the Institutional Review Boards, and the study was conducted according to standards of Good Clinical Practice.²³

patients receiving open-label pimecrolimus cream 1%. To progress to the open-label phase, a patient must have met one of the following criteria: completion of the full 6-week double-blind phase, achievement of total disease clearance before completion of the double-blind phase, or unsatisfactory therapeutic response after ≥ 3 weeks of pimecrolimus or vehicle in the double-blind phase. During the open-label phase, visits were scheduled at the beginning of week 11 (day 71) and at weeks 15 and 21; a final poststudy visit was scheduled for week 27 (day 183). Efficacy assessments and adverse events were recorded at each open-label phase visit and on day 183.

Treatment and Assessments

Patients were randomly assigned to pimecrolimus cream 1% (Elidel, Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland) or corresponding placebo/control vehicle for 6 weeks. Study medication or vehicle was applied by the primary care giver to affected areas as a thin film twice daily, approximately 12 hours apart (typically 8:00 AM and 8:00 PM). The first application was made at the clinical center under the supervision of the investigator or a study nurse to ensure that the care giver was provided with the instructions for proper application. Un-affected areas or affected skin areas that had cleared were not treated with study medication. During the double-blind phase, bland emollients were permitted only on areas untreat-

1 ¿Se orienta el EC a una pregunta claramente definida?

ed with study medication. In the 20-week open-label phase, emollients were permitted on all skin areas and were applied to treated areas after study medication had been fully absorbed.

The primary efficacy parameter was the IGA, an overall evaluation of dermatitis performed at every visit. It used a 6-point scale, ranging from 0 (clear) to 5 (very severe disease), which measures disease severity based on morphology, without reference to the baseline state. A score of 0 (clear) or 1 (almost clear) was a statistical end point that indicated treatment success. Patients who were rated as almost clear (IGA = 1) had just-perceptible erythema and infiltration papulation. Investigators received standardized instruction on efficacy evaluations at a multicenter investigator's meeting held before the start of the study.

A secondary efficacy parameter was the Eczema Area and Severity Index (EASI) score. EASI is a validated tool for objectively assessing dermatitis severity; it takes into account surface area involvement.²⁴ This index assigns proportionate values to 4 body regions, with each region assessed separately for signs and severity of AD. The overall EASI score ranges from 0 (no signs of disease present) to 72 (all signs of disease rated severe and present over 100% skin surface).

Other secondary efficacy parameters were severity of pruritus and an assessment of disease control by the subject's primary care giver. The intensity of overall itching/scratching in the 24 hours before a visit was assessed using values ranging from 0 (no itching/scratching) to 3 (itching/scratching that disturbs sleep). The care giver's assessment provided an overall subjective ranking of AD disease control over the 7 days before a visit, using a score ranging from 0 (complete control) to

Table 1. Baseline demographics and disease characteristics

	Pimecrolimus 1% (n = 123)	Vehicle (n = 63)
Age (mo) (mean ± SD)	12.6 ± 6.25	12.7 ± 6.29
Male, n (%)	68 (55.3)	34 (54.0)
Race, n (%)		
White	65 (52.8)	44 (69.8)
Black	16 (13.0)	4 (6.3)
Asian	3 (2.4)	1 (1.6)
Other	39 (31.7)	14 (22.2)
Height (cm) (mean ± SD)	74.7 ± 7.54	75.0 ± 8.52
Weight (kg) (mean ± SD)	9.5 ± 1.94	9.8 ± 1.84
IGA score, n (%)		
2 (mild)	40 (32.5)	21 (33.3)
3 (moderate)	83 (67.5)	42 (66.7)
EASI score (mean ± SD)	11.2 ± 7.75	10.2 ± 7.88

study medications. Discontinuation because of worsening of underlying disease was recorded as unsatisfactory therapeutic effect and not as an adverse event, unless the investigator suspected a causal link between the study drug and exacerbation.

Statistical Analysis

Treatment success was defined as an IGA score of 0 (clear) or 1 (almost clear) at day 43. A claim of superiority for pimecrolimus cream 1% over the vehicle control was made if the proportion of patients achieving success in the pime-

2 ¿Se ha realizado de forma aleatoria la asignación de los tratamientos a los pacientes?

ants. We describe in this report the results of a multicenter, controlled study of the efficacy and safety of pimecrolimus cream in infants with AD.

METHODS

Study Design and Patients

Enrolled subjects met the following inclusion criteria: age, 3 to 23 months; written consent of legal guardian; clear diagnosis of AD,²² affecting $\geq 5\%$ of total body surface area and with a baseline Investigator's Global Assessment (IGA) of 2 (mild) or 3 (moderate), based on the degree of erythema and infiltration/papulation. The following were reasons for exclusion: immunocompromised subject, other concurrent or active skin disease or viral skin infections, or a known hypersensitivity to study drug. Also excluded were subjects who received phototherapy or systemic treatments known to affect AD (eg, corticosteroids, leukotriene antagonists) within the previous month, topical therapy within the previous week, or sedative antihistamines to treat pruritus within the previous week. Patients were recruited between April and July 2000 at a total of 25 centers in Australia, Brazil, Canada, Germany, South Africa, and Spain. The study design received approval by the Institutional Review Boards, and the study was conducted according to standards of Good Clinical Practice.²³

patients receiving open-label pimecrolimus cream 1%. To progress to the open-label phase, a patient must have met one of the following criteria: completion of the full 6-week double-blind phase, achievement of total disease clearance before completion of the double-blind phase, or unsatisfactory therapeutic response after ≥ 3 weeks of pimecrolimus or vehicle in the double-blind phase. During the open-label phase, visits were scheduled at the beginning of week 11 (day 71) and at weeks 15 and 21; a final poststudy visit was scheduled for week 27 (day 183). Efficacy assessments and adverse events were recorded at each open-label phase visit and on day 183.

Treatment and Assessments

Patients were randomly assigned to pimecrolimus cream 1% (Elidel, Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland) or corresponding placebo/control vehicle for 6 weeks. Study medication or vehicle was applied by the primary care giver to affected areas as a thin film twice daily, approximately 12 hours apart (typically 8:00 AM and 8:00 PM). The first application was made at the clinical center under the supervision of the investigator or a study nurse to ensure that the care giver was provided with the instructions for proper application. Unaffected areas or affected skin areas that had cleared were not treated with study medication. During the double-blind phase, bland emollients were permitted only on areas untreated

3¿ Se han mantenido en cuenta adecuadamente todos los pacientes incluidos en el EC y se los ha considerado a la conclusión del mismo?, ¿se ha realizado un seguimiento completo?

cacy analyses were conducted on an intention-to-treat basis, with the last observation carried forward for individuals who discontinued participation.

RESULTS

Patients

A total of 186 patients were randomly assigned to receive either pimecrolimus cream 1% bid ($n = 123$) or corresponding vehicle ($n = 63$). There were no clinically or statistically significant demographic differences between the two groups (Table I). Baseline disease severity was similar for the two groups (Table I). In total, 109 (88.6%) patients in the pimecrolimus group completed the 6-week, double-blind phase, compared with 33 (52.4%) in the vehicle group. Eight (6.5%) patients in the pimecrolimus group were discontinued from the study because of unsatisfactory therapeutic effect versus 26 patients (41.3%) in the vehicle group. During the open-label phase, a total of 173 patients received treatment; of these, 142 (82.1%) completed the full 20 weeks.

Efficacy

DOUBLE-BLIND PHASE. The primary efficacy measure in the double-blind phase was the severity of AD as assessed by IGA score. In the first 15 days (Fig 1, A), there was a rapid increase (to 37.4%) in the proportion of patients rated as clear or almost clear (IGA = 0 or 1) in the pimecrolimus group. The increase continued throughout the double-blind phase, with 67 pimecrolimus-treated patients (54.5%) rated as clear or almost clear

of AD after 6 weeks, compared with 15 vehicle-treated patients (23.8%; $P < .001$).

A shift analysis assessed the number and extent of changes in IGA status at the end of the double-blind phase. The number of patients with moderate baseline AD who worsened or improved was recorded for each treatment group. A similar analysis was carried out for patients with mild disease. Most subjects (70%) with moderate AD who were treated with pimecrolimus were improved at end point; approximately 5% saw a worsening of their condition. Of those with moderate AD who were treated with vehicle, only 36% improved, whereas 14% worsened. For subjects with mild disease at baseline, the majority (65%) of subjects receiving pimecrolimus improved, and only 7.5% had worsened at end point, whereas in the vehicle group, 48% of subjects improved and 43% had worsened.

Subgroup analysis suggested that the youngest patients also responded better to pimecrolimus than to vehicle. Among infants in the 3-month to 1-year age range, 65.5% were clear or almost clear by day 43 in the pimecrolimus group; in the vehicle group, 25% attained a similar level of efficacy. For infants 1 to 2 years old, 46.3% and 22.6% of those treated with pimecrolimus or vehicle, respectively, were clear or almost clear at the end of 6 weeks.

The efficacy of pimecrolimus was also demonstrated by the contrast in EASI scores between the two patient groups during the double-blind period, especially in AD of the head and neck. A clinically and statistically significant difference between the two groups was recorded as early as day 8 (the

4 ¿Se han analizado los pacientes en los grupos a los que fueron asignados aleatoriamente, según análisis por intención de tratar?

cacy analyses were conducted on an intention-to-treat basis, with the last observation carried forward for individuals who discontinued participation.

RESULTS

4

Patients

A total of 186 patients were randomly assigned to receive either pimecrolimus cream 1% bid ($n = 123$) or corresponding vehicle ($n = 63$). There were no clinically or statistically significant demographic differences between the two groups (Table I). Baseline disease severity was similar for the two groups (Table I). In total, 109 (88.6%) patients in the pimecrolimus group completed the 6-week, double-blind phase, compared with 33 (52.4%) in the vehicle group. Eight (6.5%) patients in the pimecrolimus group were discontinued from the study because of unsatisfactory therapeutic effect versus 26 patients (41.3%) in the vehicle group. During the open-label phase, a total of 173 patients received treatment; of these, 142 (82.1%) completed the full 20 weeks.

Efficacy

DOUBLE-BLIND PHASE. The primary efficacy measure in the double-blind phase was the severity of AD as assessed by IGA score. In the first 15 days (Fig 1, A), there was a rapid increase (to 37.4%) in the proportion of patients rated as clear or almost clear (IGA = 0 or 1) in the pimecrolimus group. The increase continued throughout the double-blind phase, with 67 pimecrolimus-treated patients (54.5%) rated as clear or almost clear

of AD after 6 weeks, compared with 15 vehicle-treated patients (23.8%; $P < .001$).

A shift analysis assessed the number and extent of changes in IGA status at the end of the double-blind phase. The number of patients with moderate baseline AD who worsened or improved was recorded for each treatment group. A similar analysis was carried out for patients with mild disease. Most subjects (70%) with moderate AD who were treated with pimecrolimus were improved at end point; approximately 5% saw a worsening of their condition. Of those with moderate AD who were treated with vehicle, only 36% improved, whereas 14% worsened. For subjects with mild disease at baseline, the majority (65%) of subjects receiving pimecrolimus improved, and only 7.5% had worsened at end point, whereas in the vehicle group, 48% of subjects improved and 43% had worsened.

Subgroup analysis suggested that the youngest patients also responded better to pimecrolimus than to vehicle. Among infants in the 3-month to 1-year age range, 65.5% were clear or almost clear by day 43 in the pimecrolimus group; in the vehicle group, 25% attained a similar level of efficacy. For infants 1 to 2 years old, 46.3% and 22.6% of those treated with pimecrolimus or vehicle, respectively, were clear or almost clear at the end of 6 weeks.

The efficacy of pimecrolimus was also demonstrated by the contrast in EASI scores between the two patient groups during the double-blind period, especially in AD of the head and neck. A clinically and statistically significant difference between the two groups was recorded as early as day 8 (the

Preguntas sobre VALIDEZ (2)

- **¿Se han analizado los pacientes en los grupos a los que fueron asignados aleatoriamente, según análisis por intención de tratar?**

Conserva las ventajas de la aleatorización y se aproxima a la realidad de la práctica clínica, frente a el análisis por tratamiento (o protocolo)

Preguntas de detalle (criterios secundarios):

- **¿Se ha mantenido un diseño ciego respecto al tratamiento aplicado?**

Tipos de sesgo

Enmascaramiento evita sesgos en el paciente (efecto placebo, efecto nocevo, sesgo de retirada) y el investigador (sesgo de evaluación, sesgo de retirada)

- **¿ Eran similares los grupos al inicio del EC?**

En términos de otros factores que pudieran tener efecto sobre el resultado: edad, sexo, etc

- **¿ Se han tratado a los grupos de la misma forma, aparte de la intervención experimental?**

Cointervenciones

5 ¿Se ha mantenido un diseño ciego respecto al tratamiento aplicado?

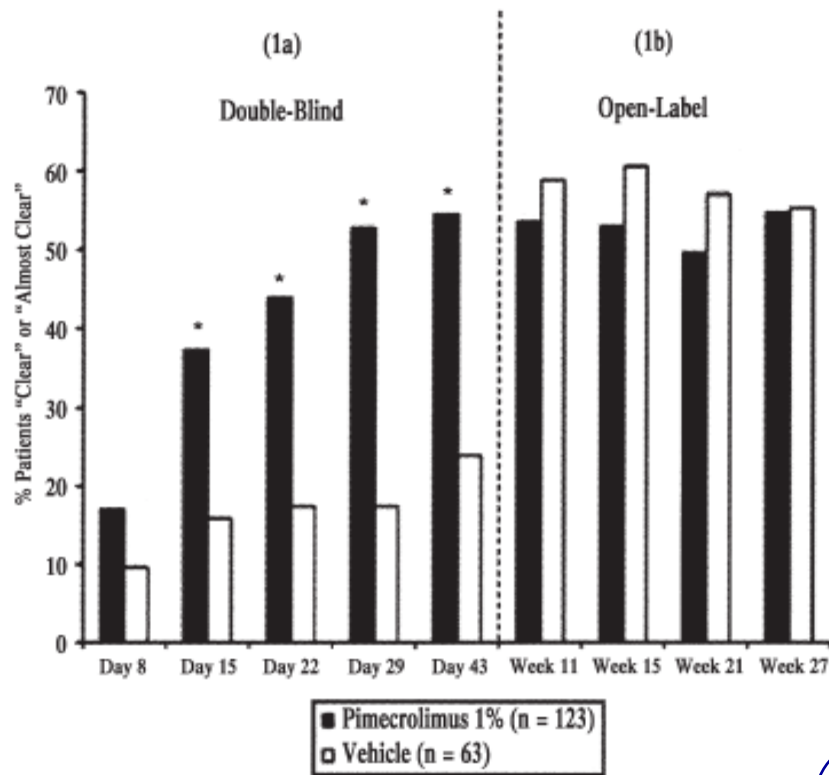


Fig 1. Patients "clear" or "almost clear" (IGA score of 0 or 1) during double-blind and open-label phases. $P < .001$ comparing pimecrolimus 1% and vehicle groups. After completion of the double-blind phase (day 43; 1a), patients in the vehicle group were switched to pimecrolimus treatment in the open-label phase (1b).

pimecrolimus at the first signs or symptoms of AD, did not have any disease flare-ups and did not need any corticosteroid treatment.²¹ Together, these trials indicated that pimecrolimus

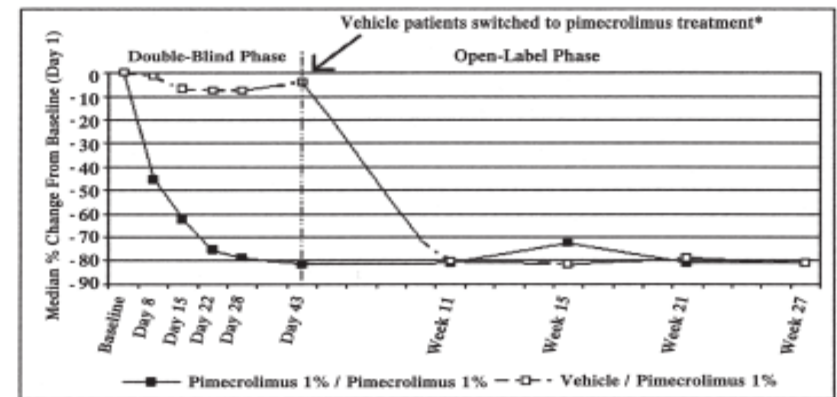


Fig 2. Median percentage change from baseline in EASI score during double-blind and open-label phases. *After completion of the double-blind phase (day 43), patients in the vehicle group were switched to pimecrolimus treatment in the open-label phase.

Screening of prospective subjects for inclusion/exclusion criteria was completed 2 days before the baseline visit. At screening, a medical history was taken, a full physical examination was performed, and samples for hematology, urinalysis, and serum chemistry were collected. On day 1, before the first administration of study medication, baseline scores for efficacy parameters were determined (see below). Scores were recorded during visits on days 8, 15, 22, 29, and 43 of the double-blind phase of the study, with treatment compliance and adverse events assessed as well. Assessments at the final visit on day 43 of the double-blind phase were made after the final drug application. End-of-treatment samples for hematology, urinalysis, and serum chemistries were collected.

Upon conclusion of the double-blind phase, a 20-week

6 ¿ Eran similares los grupos al inicio del EC?

ed with study medication. In the 20-week open-label phase, emollients were permitted on all skin areas and were applied to treated areas after study medication had been fully absorbed.

The primary efficacy parameter was the IGA, an overall evaluation of dermatitis performed at every visit. It used a 6-point scale, ranging from 0 (clear) to 5 (very severe disease), which measures disease severity based on morphology, without reference to the baseline state. A score of 0 (clear) or 1 (almost clear) was a statistical end point that indicated treatment success. Patients who were rated as almost clear (IGA = 1) had just-perceptible erythema and infiltration papulation. Investigators received standardized instruction on efficacy evaluations at a multicenter investigator's meeting held before the start of the study.

A secondary efficacy parameter was the Eczema Area and Severity Index (EASI) score. EASI is a validated tool for objectively assessing dermatitis severity; it takes into account surface area involvement.²⁴ This index assigns proportionate values to 4 body regions, with each region assessed separately for signs and severity of AD. The overall EASI score ranges from 0 (no signs of disease present) to 72 (all signs of disease rated severe and present over 100% skin surface).

Other secondary efficacy parameters were severity of pruritus and an assessment of disease control by the subject's primary care giver. The intensity of overall itching/scratching in the 24 hours before a visit was assessed using values ranging from 0 (no itching/scratching) to 3 (itching/scratching that disturbs sleep). The care giver's assessment provided an overall subjective ranking of AD disease control over the 7 days before a visit, using a score ranging from 0 (complete control) to

Table 1. Baseline demographics and disease characteristics

	Pimecrolimus 1% (n = 123)	Vehicle (n = 63)
Age (mo) (mean ± SD)	12.6 ± 6.25	12.7 ± 6.29
Male, n (%)	68 (55.3)	34 (54.0)
Race, n (%)		
White	65 (52.8)	44 (69.8)
Black	16 (13.0)	4 (6.3)
Asian	3 (2.4)	1 (1.6)
Other	39 (31.7)	14 (22.2)
Height (cm) (mean ± SD)	74.7 ± 7.54	75.0 ± 8.52
Weight (kg) (mean ± SD)	9.5 ± 1.94	9.8 ± 1.84
IGA score, n (%)		
2 (mild)	40 (32.5)	21 (33.3)
3 (moderate)	83 (67.5)	42 (66.7)
EASI score (mean ± SD)	11.2 ± 7.75	10.2 ± 7.88

6

study medications. Discontinuation because of worsening of underlying disease was recorded as unsatisfactory therapeutic effect and not as an adverse event, unless the investigator suspected a causal link between the study drug and exacerbation.

Statistical Analysis

Treatment success was defined as an IGA score of 0 (clear) or 1 (almost clear) at day 43. A claim of superiority for pimecrolimus cream 1% over the vehicle control was made if the proportion of patients achieving success in the pime-

7 ¿ Se han tratado a los grupos de la misma forma, aparte de la intervención experimental?

ants. We describe in this report the results of a multicenter, controlled study of the efficacy and safety of pimecrolimus cream in infants with AD.

METHODS

Study Design and Patients

Enrolled subjects met the following inclusion criteria: age, 3 to 23 months; written consent of legal guardian; clear diagnosis of AD,²² affecting $\geq 5\%$ of total body surface area and with a baseline Investigator's Global Assessment (IGA) of 2 (mild) or 3 (moderate), based on the degree of erythema and infiltration/papulation. The following were reasons for exclusion: immunocompromised subject, other concurrent or active skin disease or viral skin infections, or a known hypersensitivity to study drug. Also excluded were subjects who received phototherapy or systemic treatments known to affect AD (eg, corticosteroids, leukotriene antagonists) within the previous month, topical therapy within the previous week, or sedative antihistamines to treat pruritus within the previous week. Patients were recruited between April and July 2000 at a total of 25 centers in Australia, Brazil, Canada, Germany, South Africa, and Spain. The study design received approval by the Institutional Review Boards, and the study was conducted according to standards of Good Clinical Practice.²³

patients receiving open-label pimecrolimus cream 1%. To progress to the open-label phase, a patient must have met one of the following criteria: completion of the full 6-week double-blind phase, achievement of total disease clearance before completion of the double-blind phase, or unsatisfactory therapeutic response after ≥ 3 weeks of pimecrolimus or vehicle in the double-blind phase. During the open-label phase, visits were scheduled at the beginning of week 11 (day 71) and at weeks 15 and 21; a final poststudy visit was scheduled for week 27 (day 183). Efficacy assessments and adverse events were recorded at each open-label phase visit and on day 183.

Treatment and Assessments

Patients were randomly assigned to pimecrolimus cream 1% (Elidel, Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland) or corresponding placebo/control vehicle for 6 weeks. Study medication or vehicle was applied by the primary care giver to affected areas as a thin film twice daily, approximately 12 hours apart (typically 8:00 AM and 8:00 PM). The first application was made at the clinical center under the supervision of the investigator or a study nurse to ensure that the care giver was provided with the instructions for proper application. Unaffected areas or affected skin areas that had cleared were not treated with study medication. During the double-blind phase, bland emollients were permitted only on areas untreat-

Preguntas sobre IMPORTANCIA

- **¿Cuál ha sido la magnitud del efecto de tratamiento?**

- ¿Qué resultados se midieron?

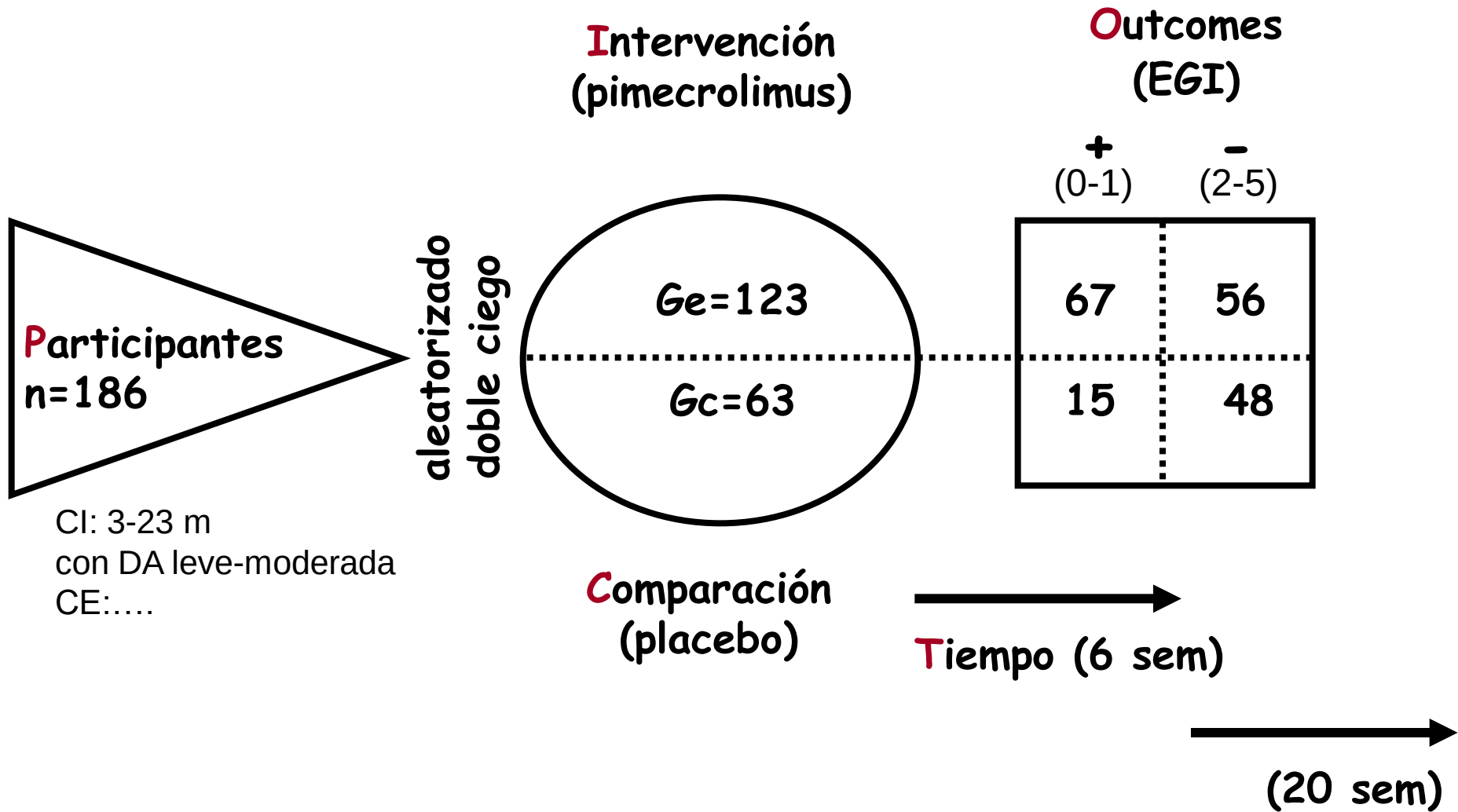
- ¿Qué estimadores se usaron?

- Medidas de fuerza de asociación: RR, OR

- Medidas de impacto: RRR, RRA, NNT
(IRR, IRA, NND)

- **¿Con qué precisión se ha estimado el efecto del tratamiento?**

- ¿Cuáles son sus intervalos de confianza?



8 ¿Cuál ha sido la magnitud del efecto de tratamiento?

9 ¿Con qué precisión se ha estimado el efecto del tratamiento?

discontinued participation.

RESULTS

Patients

A total of 186 patients were randomly assigned to receive either pimecrolimus cream 1% bid ($n = 123$) or corresponding vehicle ($n = 63$). There were no clinically or statistically significant demographic differences between the two groups (Table I). Baseline disease severity was similar for the two groups (Table I). In total, 109 (88.6%) patients in the pimecrolimus group completed the 6-week, double-blind phase, compared with 33 (52.4%) in the vehicle group. Eight (6.5%) patients in the pimecrolimus group were discontinued from the study because of unsatisfactory therapeutic effect versus 26 patients (41.3%) in the vehicle group. During the open-label phase, a total of 173 patients received treatment; of these, 142 (82.1%) completed the full 20 weeks.

Efficacy

DOUBLE-BLIND PHASE. The primary efficacy measure in the double-blind phase was the severity of AD as assessed by IGA score. In the first 15 days (Fig 1, A), there was a rapid increase (to 37.4%) in the proportion of patients rated as clear or almost clear (IGA = 0 or 1) in the pimecrolimus group. The increase continued throughout the double-blind phase, with 67 pimecrolimus-treated patients (54.5%) rated as clear or almost clear

A shift analysis assessed the number and extent of changes in IGA status at the end of the double-blind phase. The number of patients with moderate baseline AD who worsened or improved was recorded for each treatment group. A similar analysis was carried out for patients with mild disease. Most subjects (70%) with moderate AD who were treated with pimecrolimus were improved at end point; approximately 5% saw a worsening of their condition. Of those with moderate AD who were treated with vehicle, only 36% improved, whereas 14% worsened. For subjects with mild disease at baseline, the majority (65%) of subjects receiving pimecrolimus improved, and only 7.5% had worsened at end point, whereas in the vehicle group, 48% of subjects improved and 43% had worsened.

Subgroup analysis suggested that the youngest patients also responded better to pimecrolimus than to vehicle. Among infants in the 3-month to 1-year age range, 65.5% were clear or almost clear by day 43 in the pimecrolimus group; in the vehicle group, 25% attained a similar level of efficacy. For infants 1 to 2 years old, 46.3% and 22.6% of those treated with pimecrolimus or vehicle, respectively, were clear or almost clear at the end of 6 weeks.

The efficacy of pimecrolimus was also demonstrated by the contrast in EASI scores between the two patient groups during the double-blind period, especially in AD of the head and neck. A clinically and statistically significant difference between the two groups was recorded as early as day 8 (the

8/9

Variable principal: éxito terapéutico (EGI 0-1)

	+	-	
Ge	67 (a)	56 (b)	123 (a + b)
Gc	15 (c)	48 (d)	63 (c + d)
	82 (a + c)	104 (b + d)	186 (a + b + c + d)

Riesgo (incidencia) en el grupo exposición (Ge):

$$Re = a/(a+b) = 67/123 = 0,54 \text{ (54 \%)}$$

Riesgo (incidencia) en el grupo control (Gc):

$$Rc = c/(c+d) = 15/63 = 0,24 \text{ (24 \%)}$$

Riesgo relativo:

$$RR = Re/Rc = 0.54/0.24 = 2,25$$

Odds ratio:

$$OR = (a \times d)/(b \times c) = 3,88$$

Aumento del beneficio relativo:

$$ABR = (Re - Rc)/Re = (0,54 - 0,24)/0,54 = 0.55 \text{ (55 \%)} \text{ IC95\% 30 a 73}$$

Aumento del beneficio absoluto:

$$ABA = Re - Rc = 0,54 - 0,24 = 0,30 \text{ (30 \%)} \text{ IC95\% 17 a 44}$$

Número necesario de pacientes a tratar:

$$NNT = 1/ABA = 1/0,30 = 4 \text{ IC95\% 3 a 6}$$

Variables secundarias:

•Puntuación media del EASI

Reducción 6,81 en Ge y 0,75 en Gc ($p < 0,0001$)

•Prurito

ABA= 39 % (IC95% 25 a 53)

NNT= 3 (IC95% 2 a 4)

•Control de la enfermedad por parte del cuidador

ABA= 44 % (IC95% 31 a 85)

NNT= 3 (IC95% 2 a 4)

•Seguridad

Efectos adversos en Ge 74% y Gc 65%

8 ¿Cuál ha sido la magnitud del efecto de tratamiento?

9 ¿Con qué precisión se ha estimado el efecto del tratamiento?

with a decrease of 0.75 points in the vehicle group ($P < .001$). Overall median EASI score (Fig 2) decreased by 81.6% from baseline in the pimecrolimus group by day 43, compared with a 25% decrease in the vehicle group; for the EASI head/neck score, the median reduction by day 43 was 100% and 4% for the pimecrolimus and vehicle groups, respectively. Fig 3 is an example of a positive response to pimecrolimus in a child with involvement of the head/neck and trunk.

Pruritus was rapidly controlled in the pimecrolimus group (Fig 4). At baseline, the majority of patients had moderate to severe pruritus, but by the first postbaseline assessment on day 8, 69.9% of patients treated with pimecrolimus had either absent or mild pruritus, compared with 36.5% of patients treated with vehicle ($P < .001$). By day 43, pruritus was absent or mild in 72.4% and 33.3% of pimecrolimus- and vehicle-treated patients, respectively ($P < .001$).

According to their care givers, infants receiving pimecrolimus had substantial improvement in overall disease control compared with infants receiving vehicle (Fig 5). At all postbaseline assessments, there were statistically significant differences between the pimecrolimus and vehicle groups. By day 43, there was complete or good control in 88 patients receiving pimecrolimus (71.5%) compared with 17 in the vehicle group (27.0%; $P < .001$).

OPEN-LABEL PHASE. Efficacy demonstrated in the pimecrolimus group during the double-blind phase was maintained during the 20-week open-label extension. Patients who

group seen at the end of the double-blind phase as assessed by median EASI total score was sustained throughout the extension phase, remaining approximately 80% below the median recorded at baseline (Fig 2). From the end of the double-blind phase (week 6) to the first visit after switching to pimecrolimus (week 11), there was a greater than 2-fold increase in the proportion of vehicle-treated patients who became clear or almost clear of AD (Fig 1, *A* and *B*). At the same time, EASI total scores decreased dramatically after the switch to pimecrolimus, from a mean percentage decrease from baseline of approximately 5% at the end of the double-blind phase on day 43 to approximately 80% below baseline at week 11.

Significant and sustained improvements in pruritus were also observed in vehicle-treated patients once they switched to open-label pimecrolimus (Fig 4), whereas effective control established in the pimecrolimus group during the double-blind phase was sustained throughout the open-label phase. At week 27, a total of 67.5% of patients treated with pimecrolimus during the double-blind phase and 67.8% of patients initially treated with vehicle had absent or mild pruritus.

Finally, the superior disease control among pimecrolimus-treated patients, as measured by the care givers' assessments, was sustained throughout the open-label follow-up, with similar levels of improvement achieved in the vehicle-treated group after their switch to pimecrolimus (Fig 5). By week 27, approximately two thirds of patients treated with pimecrolimus or vehicle during the double-blind phase had complete or good disease control.

Preguntas sobre APLICABILIDAD

•10 ¿Son aplicables los resultados a nuestros pacientes y en nuestro medio?

¿Crees que los pacientes incluidos en el EC son suficientemente parecidos a mis pacientes?
Tener en cuenta aspectos biológicos, epidemiológicos, sociales y económicos
Ser cautelosos con los análisis de subgrupos

11 ¿Se han considerado todos los resultados clínicamente importantes?

En caso negativo, ¿en qué afecta eso a la decisión a tomar?

12 ¿Compensan los beneficios del tratamiento, los costes y riesgos del mismo?

Es improbable que pueda deducirse del EC, pero ¿qué piensas tu al respecto?

13 ¿La intervención y sus consecuencias satisfacen los valores y preferencias de los pacientes?

Es un aspecto cada vez más importante a tener en cuenta



Lo más importante en este momento...

