Valoración crítica de estudios de intervención terapéutica: ENSAYO CLÍNICO

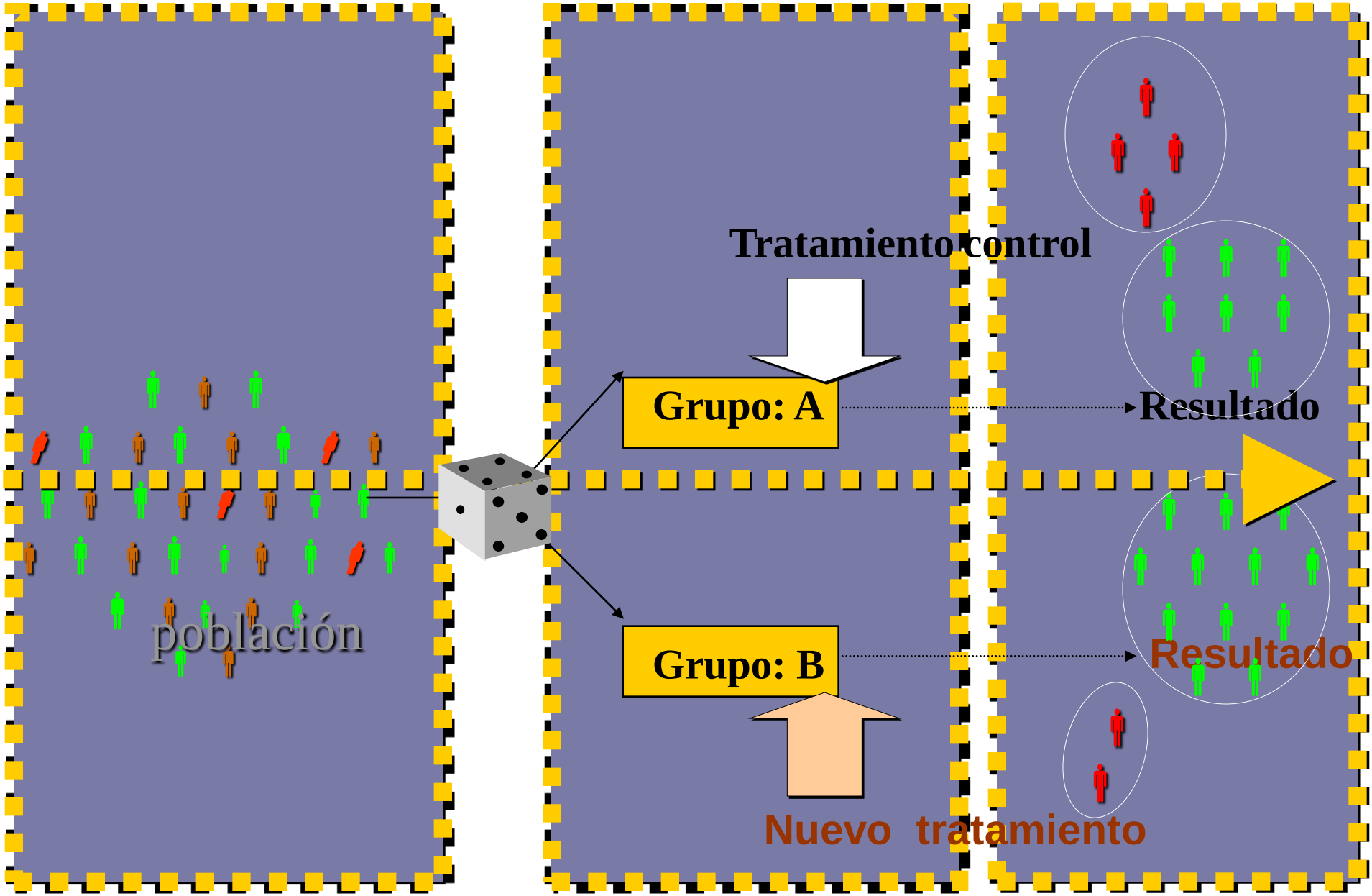
Curso PBE, Alicante

Alicante, 24 y 25 noviembre 2011

Esquema de los ensayos clínicos aleatorizados

Asociación Española de Pediatría
AEP
GTPBE
Grupo de Trabajo
de Pediatría Basada
en la Evidencia

Ensayos clínicos controlados aleatorizados



La importancia de los ECAs

Cómo discriminar las intervenciones eficaces (las que tienen más probabilidades de producir + beneficios que perjuicios)

… de las que no lo son

Recordar: eficacia --> efectividad --> eficiencia

Recordar: no diseñados para definir seguridad

Estudios sobre eficacia del dietil-estil-bestrol ante los abortos de repetición

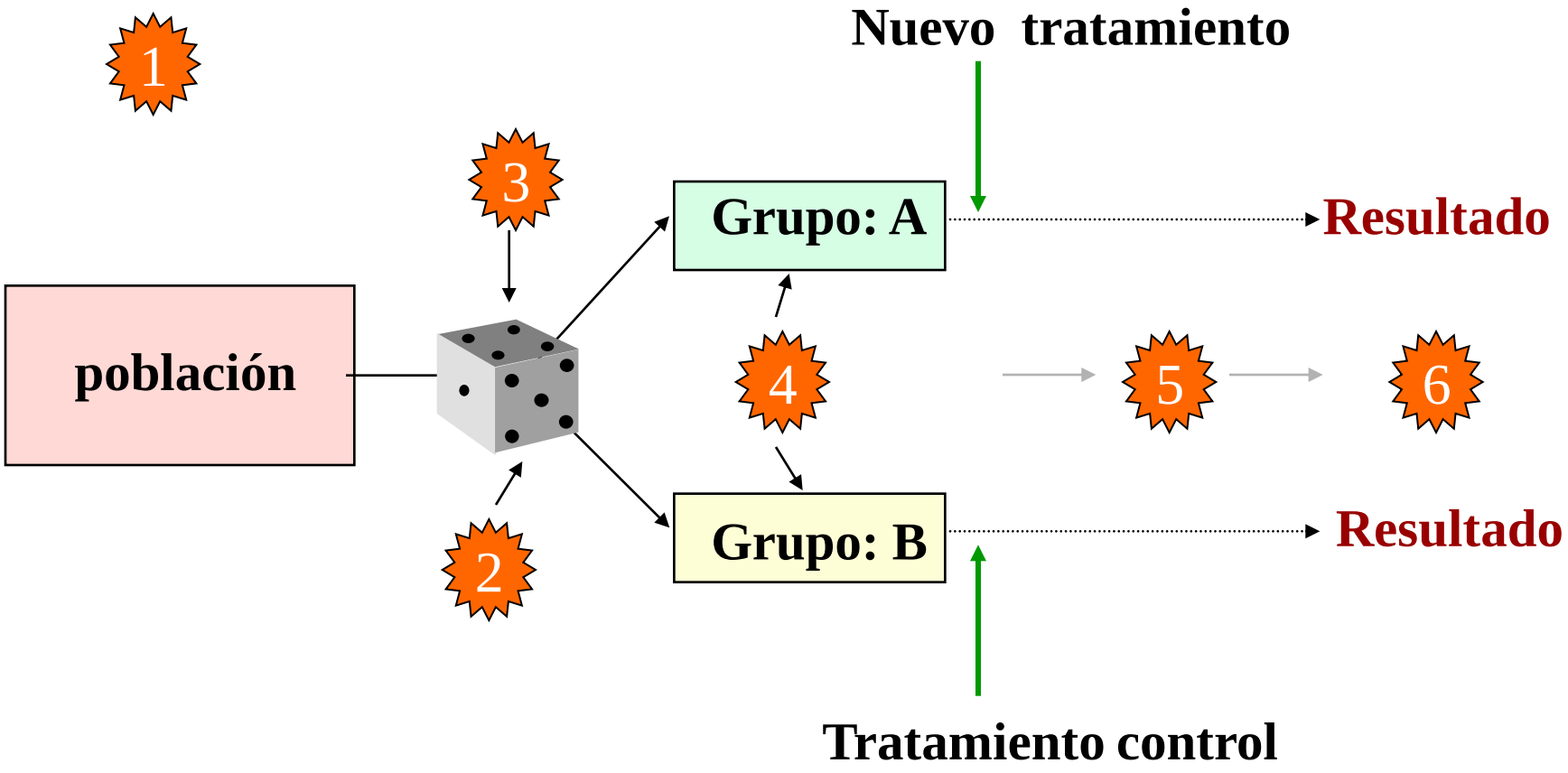
Nº. estudios	Nº pacientes	Nº de R. nacidos vivos	
		TRATADOS	CONTROLES
EOs 4 (Estudios observacionales)	2358	85.3 %	56 %
ECAs 3 (Ensayos clínicos controlados)	2175	87.3 %	87.6 %

ECAs: premisas

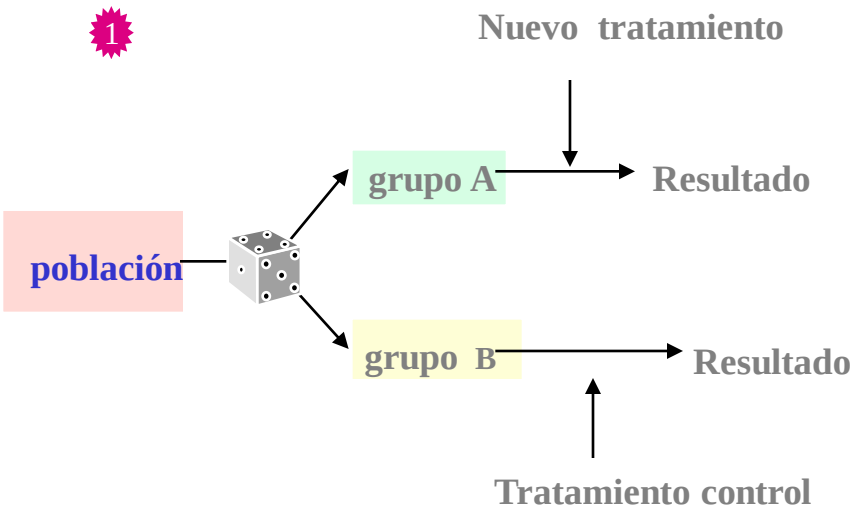
Básicamente:

- **Grupos iguales**
- **Tratados … y evaluados igual** (excepto ttº a estudiar)

Esquema básico de los ECAs

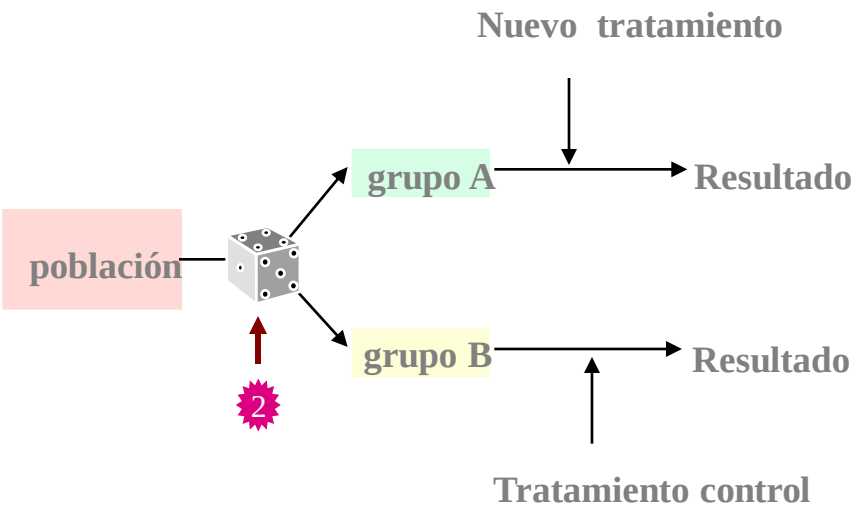


La pregunta estructurada



- 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.

Asignación aleatoria



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

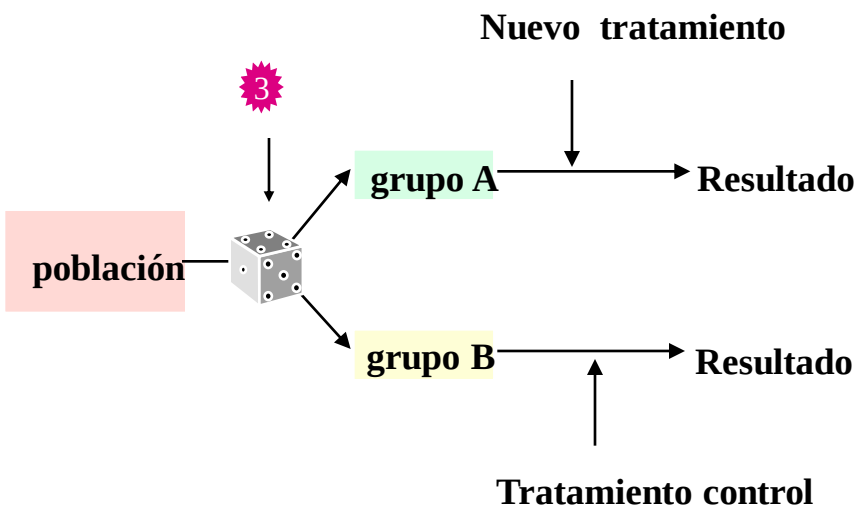
¿Porqué aleatorizar?

¿Cuanto aleatorizar?

Para asegurarnos de que los grupos a comparar son similares

Ojo: ¡aunque la aleatorización no tenga sesgos, los resultados pueden tenerlos!!

Ocultación de la secuencia de aleatorización
(allocation concealment)

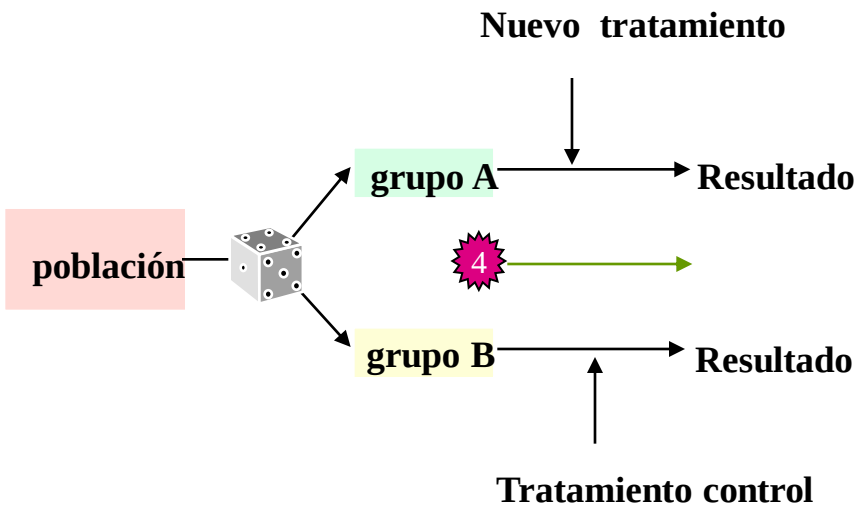


- Evita: **tendencia** (consciente o no) a incluir ciertos pacientes, **(con *ƒ* los de mejor pronóstico)** en el tt^{o} experimental.
- Ideal: comunicación indirecta o a distancia entre investigador y central de aleatorización.

Previene el sesgo de selección !

Sackett DL. Why randomized controlled trials fail but needn't: 1. Failure to gain "coal-face" commitment and to use the uncertainty principle. CMAJ. 2000 ;162(9):1311-4.

Enmascaramiento *(blinding)*

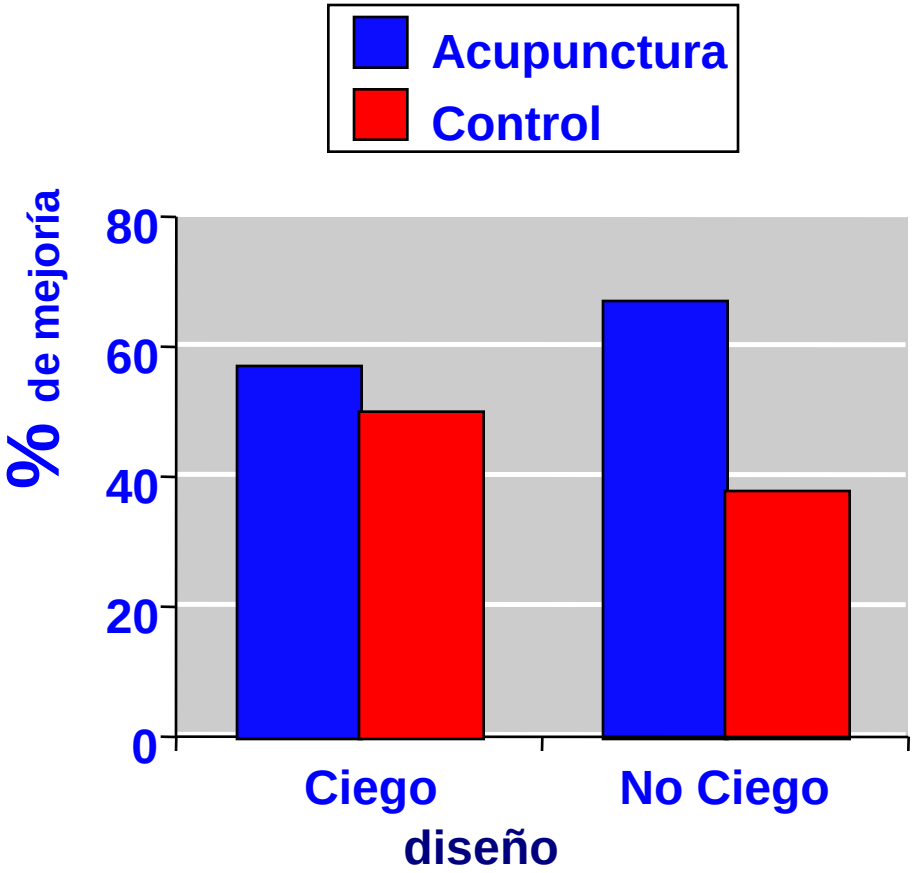


- Evita las **cointervenciones** diferenciales y la **evaluación subjetiva** de los resultados.
- A veces: no es posible (pe. en cirugía, etc.)

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

Previene el sesgo de detección !

Ejemplo: Acupuntura en el dolor de espalda



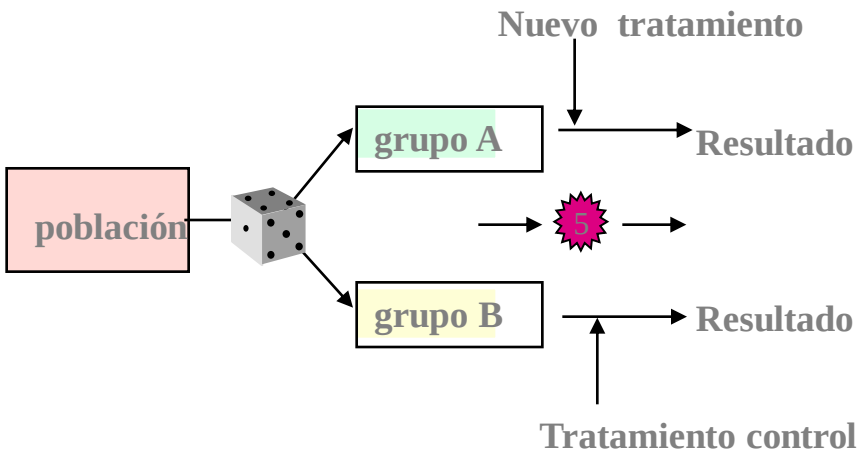
- acupunctura vs pl.
- Total: 12 ECAs

  (9 con outcomes metanalizables)

  - » 5 no ciegos (204 pacientes)
  - » 4 cegados (250 pacientes)

Ernst E, White AR. Acupuncture for back pain: a meta-analysis of randomized controlled trials. Arch Intern Med. 1998 Nov 9;158(20):2235-41.

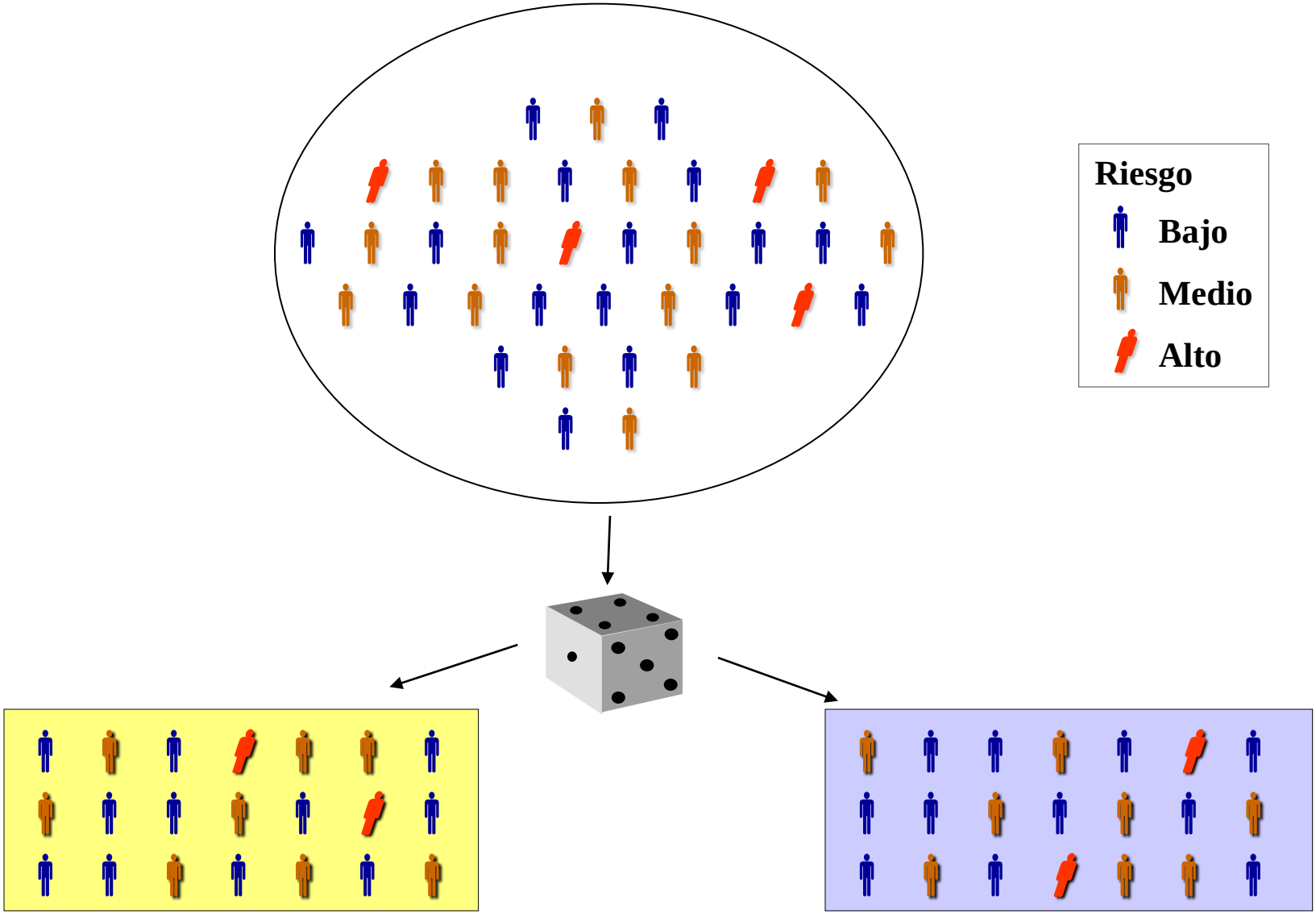
Seguimiento completo



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

Previene el sesgo de desgaste *(attrition bias)****!***

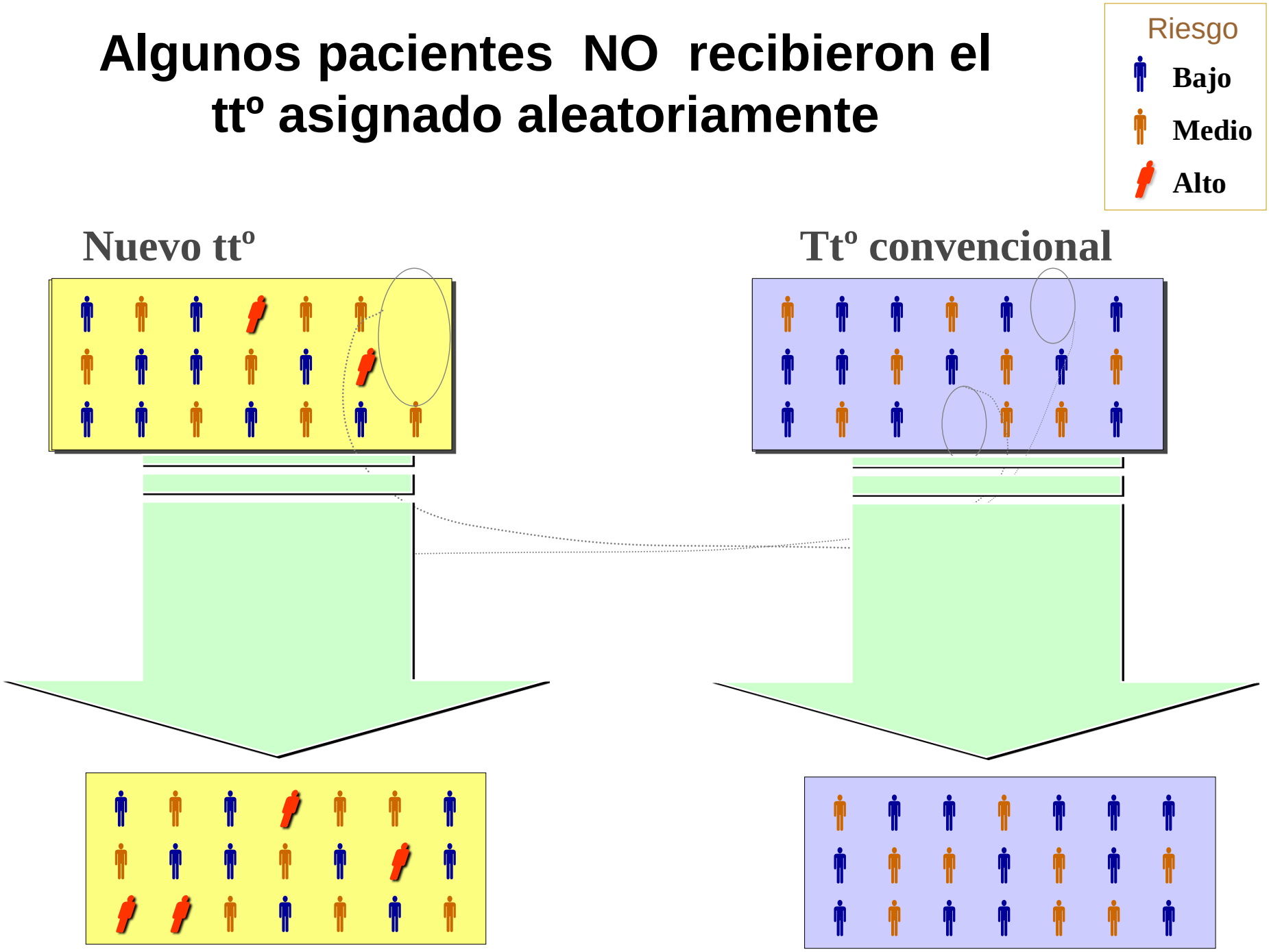
- Inclusión errónea (False inclusion)
- Pérdida de seguimiento (Loss to follow-up) -puede ser temporal-
- Retirada (Withdrawal)
- Abandono (Drop-out)



Nuevo ttº !!

Ttº convencional

Algunos pacientes NO recibieron el ttº asignado aleatoriamente



Estrategias de manejo

1. Rechazar el estudio

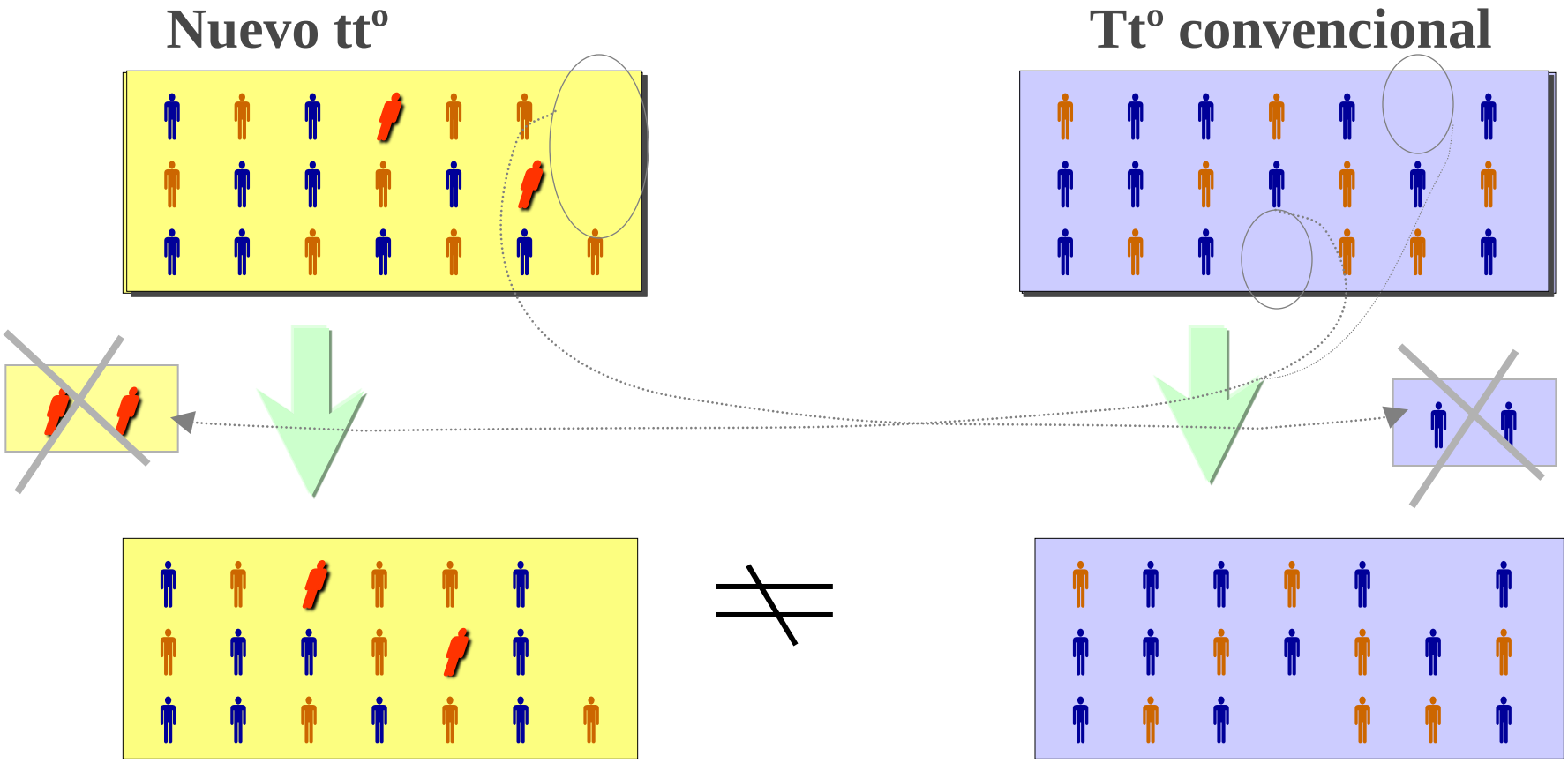
2.

3.

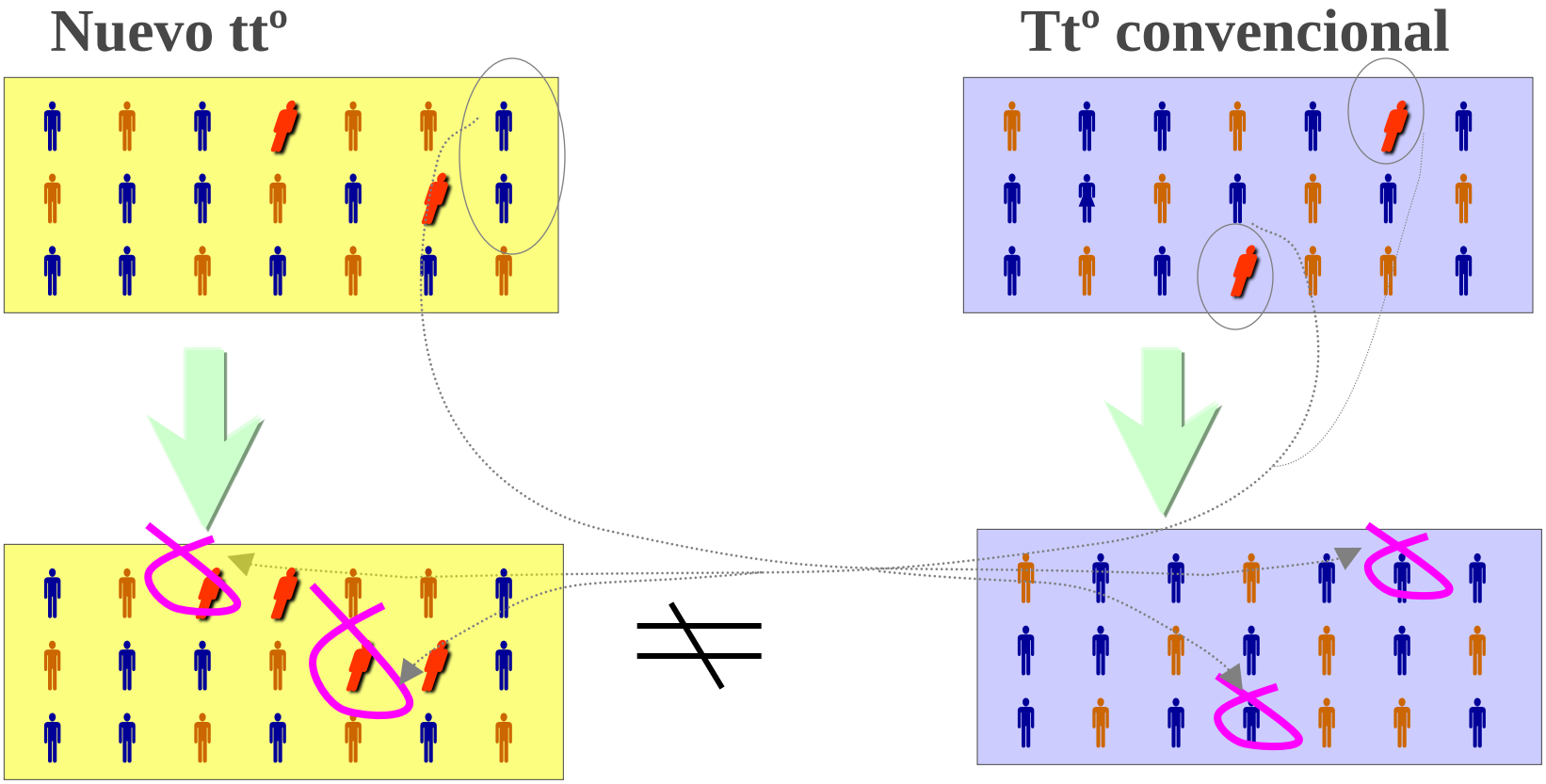
4.

Estrategia 2: exclusión

(análisis por protocolo)

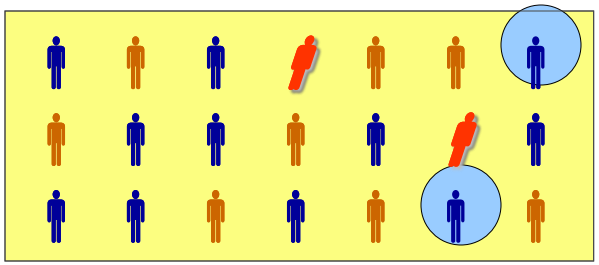


Estrategia 3: según tto recibido

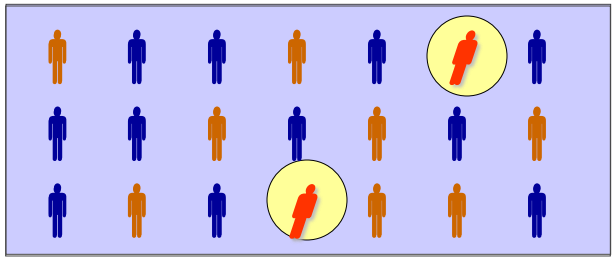


Estrategia 4: - Intention-to-treat

Nuevo ttº



Ttº 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 x la asignación aleatoria de los participantes.
- se aproxima a la realidad de la práctica clínica

(APROXIMA A LA EFECTIVIDAD)

Pérdidas: estrategias de manejo

1. Rechazar el estudio

2. Excluir los pacientes que no hicieron el tto asignado (analizar efectos sólo en aquellos que efectuaron el que les había tocado)

3. Analizar de acuerdo con el tto que realmente recibieron

4. Simular que habían recibido lo que se les asignó y analizarlo así. (ITT)

Interpretación de los ensayos clínicos

Interpretar un ensayo clínico (CASPe)

A- ¿Son válidos sus resultados?

B- ¿Cuales son exactamente los resultados?

C- ¿Puede ser generalizable? ¿hasta donde?

Interpretar un ensayo clínico (CASPe)

A- ¿Son válidos sus resultados?

Preguntas de eliminación

1.- ¿Se orienta a una pregunta claramente definida?

en términos de:

La población de estudio.
La intervención realizada.
Los resultados considerados.

2.- ¿Fue aleatoria la asignación de tratamientos?

¿secuencia de aleatorización oculta?

3.- ¿considerados hasta el final del est. todos los pacientes que entraron ?

¿El seguimiento fue completo?

¿Se analizaron los pacientes en el grupo al que fueron aleatoriamente asignados?

intención de tratar

Interpretar un ensayo clínico (CASPe)

A- ¿Son válidos sus resultados?

B- ¿Cuales son exactamente los resultados?

7.- ¿Cómo de imp. fue el efecto del tratamiento?

¿Qué resultados se midieron?

¿Qué estimadores se usaron?

8.- ¿Cual es la *precisión* de la estimación del efecto del ttº?

¿Cuáles son sus intervalos de confianza?

A- ¿Son válidos sus resultados?

B- ¿Cuales son exactamente los resultados?

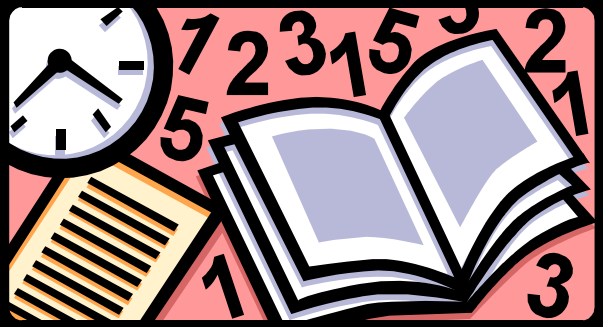
C- ¿Puede ser util a nuestros pacientes?

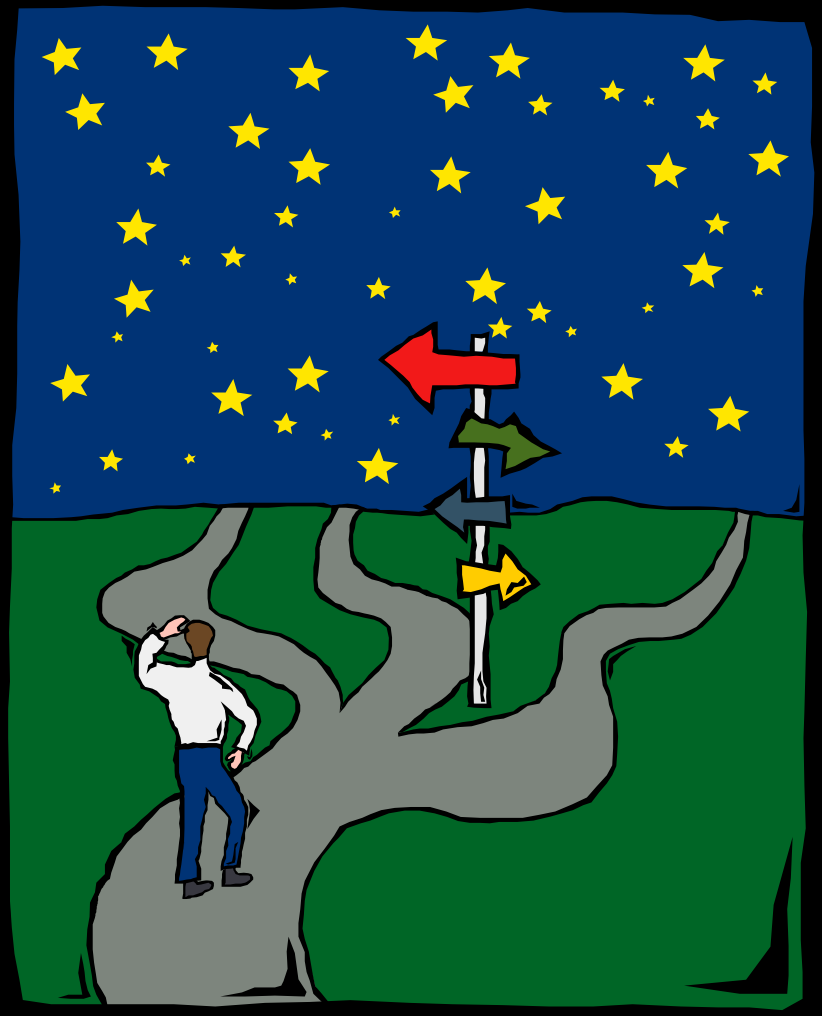
9.- ¿Pueden aplicarse estos resultados en mi medio o población local?

10.- ¿Se tuvieron en cuenta todos los resultados de importancia clínica?

11.- ¿Los beneficios a obtener justifican los riesgos y los costes?

Los números en el ensayo clínico

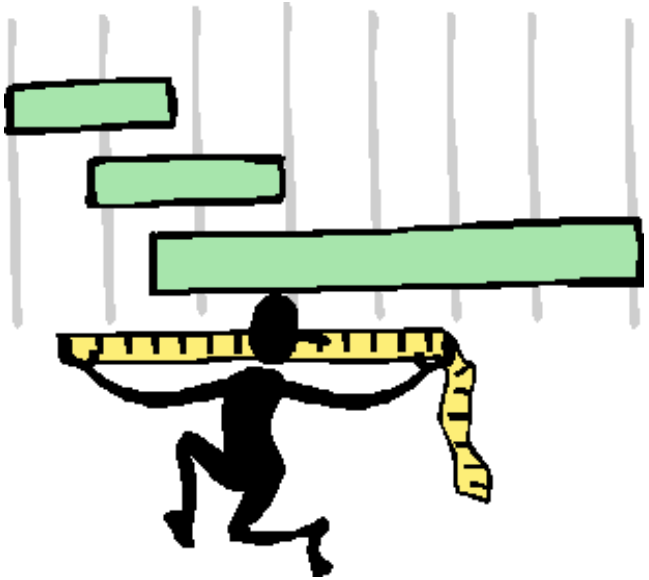




¡ Los números !

Expresión de los resultados

La “p”
y
el “IC”



Expresión de resultados (precisión)

Valor de p:

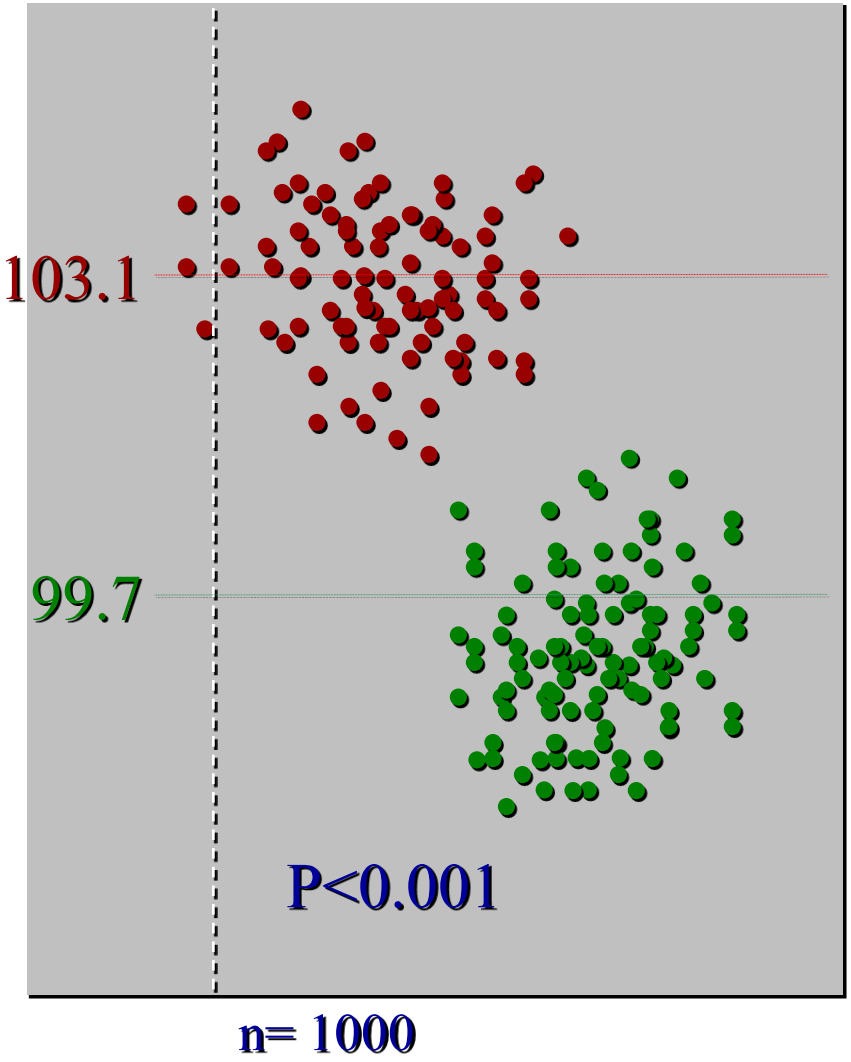
- » **P<0.05 valor convencional**
- » **Indica que la diferencia detectada tiene menos del 5% de posibilidades de que se haya producido por azar**
- » **Arbitrariamente se le atribuye el valor de que la diferencia encontrada "es estadísticamente significativa"**

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

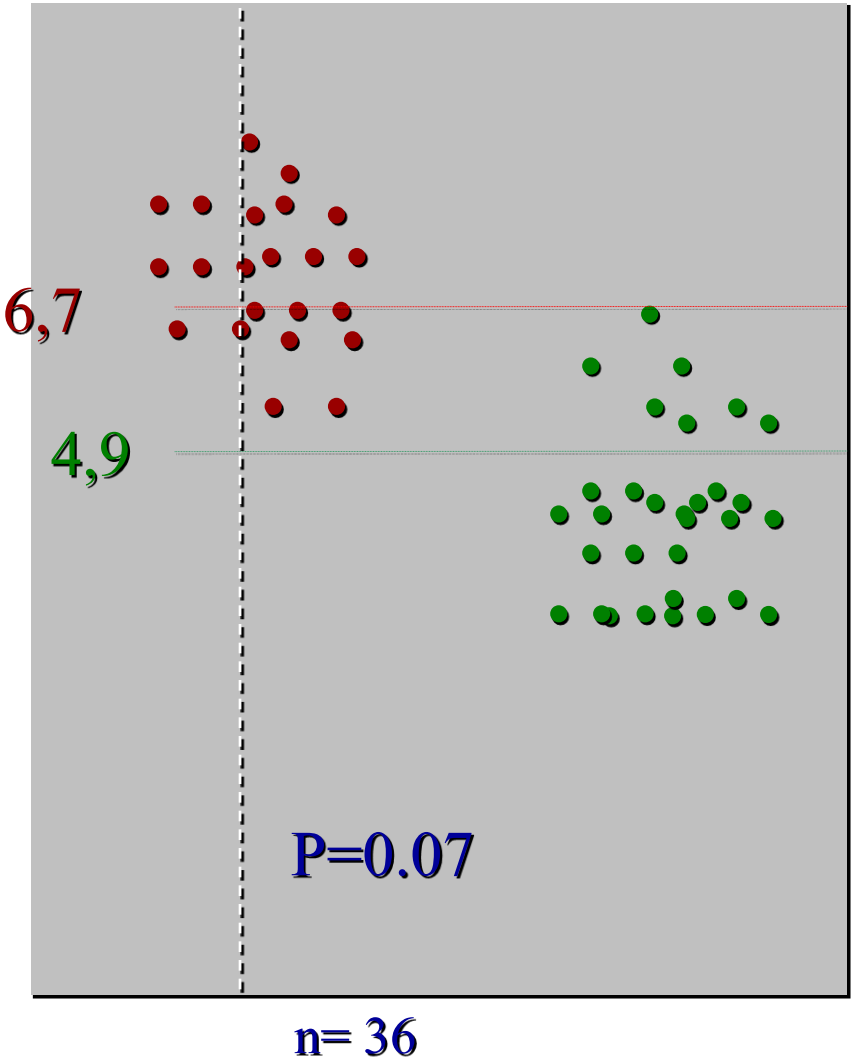
»**Preferible: utilizar IC (**intervalo dentro del que se encuentra la verdadera magnitud del efecto (nunca conocida exactamente) con un grado prefijado de seguridad, suponiendo que el estudio sea válido. Se suele usar "IC al 95%" (o "límites de confianza al 95%"): básicamente significa que dentro de ese intervalo se encontraría el verdadero valor en el 95% los casos**)**.

Expresión de resultados (P<0.05)

Disminución de Presión diastólica (mmHg)



Aumento de supervivencia (años)



95% IC (intervalo de confianza)

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

A + corto es el IC mas certeza tenemos en el resultado

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

Expresión de resultados

(N= 100)

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

Nueva vacuna que, administrada una vez al año,
↓ la aparición de ITU ... en niños de 2-8 años

Reduce un ...40% respecto control

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

(N= 100)

3 x 95 = 285

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

Riesgo Absol.
RA exp.
RA ctrl.

5 x 97= 485

RAR: 0.05 - 0.03= 0.02

Reducción Absoluta de Riesgo

- **Riesgo Relativo (RR)**
  - » Cuanto es un 3% respecto 5%?
    0,03 / 0,05 =0.06 (60%)
- **Reducción Relat. del Riesgo (RRR)** Cuanto se ha reducido el riesgo?
  - » **RRR = RAR / RA ctrl;** 2% / 5% ~ 40%
- **Odds (suerte, oportunidad)**
  - » Cuanto es 3 respecto 97?; 3 / 97 =0,031
  - » Cuanto es 5 respecto 95?; 5 / 95 =0,053
- **Odds Ratio (OR)** **ev ex x (N ctrl – ev ctrl) / ev ctrl x (N ex – ev ex) ;**
  0,031 / 0,053 = 0.058 >> Interpretable como RR si prevalencia baja

Ttº: expresión de resultados

(N= 100)

3 x 95 = 285

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

5 x 97= 485

RA: Riesgo Absol.

RA exp.

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?;

Ttº: expresión de resultados

(N= 100)

3 x 95 = 285

	+	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.

5 x 97= 485

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

pe. Nº de personas que han que han de recibir el nuevo tto
….. para prevenir 1 caso