**Actividad 1**

**ENSAYOS CLÍNICOS CONTROLADOS**

1. ¿Fue definido con claridad el objetivo del estudio?

Sí, “determinar si ticagrelor era superior a clopidogrel en la prevención de eventos vasculares y muertes en una amplia población de pacientes que presentaran síndrome coronario agudo.”

1. ¿Qué porcentaje de la población elegible rehusó participar en el estudio?

*Del grupo con ticagrelor 946 (10.1%) y del grupo clopidrogel 859 (9.2%).*

1. ¿Fueron las características de estos pacientes diferentes a las de los incluidos en el estudio?

No, porque cumplían con algún criterio de inclusión en este estudio.

1. ¿Cuál es la probabilidad de que esto haya producido un sesgo en los resultados?

*“La desventaja cuando es un número grande de pacientes migran o salen, es obtener un resultado falso negativo” .* Además *“Es importante señalar que aun cuando la selección, aleatorización y cegamiento hayan sido adecuadas, la diferencia en la tasa de la enfermedad pueden no ser debidas al tratamiento recibido. También puede ocurrir que el paciente haya tomado el medicamento como se lo prescribieron, que haya dejado de tomarlo, o que haya decidido añadir otro medicamento que también es efectivo para la enfermedad que se está estudiando.”*

1. ¿Fueron definidos con claridad los tratamientos?

Sí, *“Los pacientes se asignaron aleatoriamente a un tratamiento con ticagrelor o con clopidogrel, administrados doble ciego y simulación doble. Ticagrelor se administró a una dosis de carga de 180 mg seguida de una dosis de 90 mg dos veces al día. Los pacientes del grupo de clopidogrel que no habían recibido una dosis de carga abierta, ni habían sido tratados con clopidogrel durante un mínimo de 5 días antes de la aleatorización, se trataron con una dosis de carga de 300 mg seguida de una dosis de 75 mg diarios. Los demás del grupo de clopidogrel siguieron recibiendo una dosis de mantenimiento de 75 mg diarios.”*

*“Los pacientes sometidos a una ICP tras la aleatorización se trataron con una dosis adicional de su fármaco de estudio, de forma enmascarada, en el momento de la ICP: 300 mg de clopidogrel a discreción del investigador, o 90 mg de ticagrelor a pacientes sometidos a una ICP más de 24 horas después de la aleatorización. En pacientes sometidos a bypass aortocoronario se recomendó que se retirara el fármaco del estudio: en el grupo de clopidogrel durante 5 días y en el grupo de ticagrelor durante 24 a 72 horas. Todos los pacientes se trataron con ácido acetilsalicílico (aspirina) a una dosis de 75 a 100 mg diarios, salvo que no tolerasen el fármaco. En los que no habían sido tratados previamente con ácido acetilsalicílico se optó por una dosis de carga de 325 mg; también se permitieron 325 mg diarios durante los 6 meses posteriores a la implantación del stent”*

1. ¿Sé utilizaron controles (históricos, concurrentes)?

No, *“Los pacientes del grupo de clopidogrel que* ***no habían recibido una dosis de carga abierta, ni habían sido tratados con clopidogrel durante un mínimo de 5 días antes de la aleatorización,*** *se trataron con una dosis de carga de 300 mg seguida de una dosis de 75 mg diarios. Los demás del grupo de clopidogrel siguieron recibiendo una dosis de mantenimiento de 75 mg diarios.”*

1. ¿Fueron las características de los pacientes en el grupo control y en el grupo experimental similares, denotando que la asignación aleatoria de los tratamientos fue adecuada?

Sí, *“Los pacientes se asignaron aleatoriamente a un tratamiento con ticagrelor o con clopidogrel, administrados doble ciego y simulación doble”*

1. ¿Se utilizó el cegamiento (ciego, doble ciego, triple ciego) o no (abierto)?

Sí, *“el estudio PLATO fue un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego*”

1. ¿Fueron los resultados definidos y medidos correctamente?

Sí, *“Los dos grupos de tratamiento estaban bien equilibrados con respecto a todas sus características, inicial, medicaciones e intervenciones distintas de las del estudio.”*

1. ¿Se evaluó si los participantes tomaron el tratamiento como se les indicó (p. Eg., mediante conteo de pastillas)?

Sí, *”La interrupción prematura de la medicación del estudio fue ligeramente más habitual en el grupo de ticagrelor que en el de clopidogrel (23,4% de los pacientes, frente al 21,5%). La tasa total de cumplimiento del tratamiento con la medicación del estudio, valorada por los investigadores de cada centro, fue del 82,8% y la mediana de duración de la exposición a los fármacos del estudio fue de 277 días (rango intercuartil, de 179 a 365).*

*La interrupción del tratamiento con el fármaco del estudio a causa de los efectos adversos fue más frecuente con ticagrelor que con clopidogrel (en el 7,4% de los pacientes, frente al 6,0%.”*

1. ¿Fue el análisis hecho con intención de tratar?

Sí*, “Se reclutaron 18.624 pacientes de 862 centros en 43 países, desde octubre de 2006 hasta julio de 2008. El periodo de seguimiento terminó en febrero de 2009, cuando se disponía de información del estado vital de todos los pacientes salvo cinco.”* Además, en las tablas donde se compara resultados se encuentran el total desde el inicio.

1. ¿Fue completo el seguimiento de los pacientes?

Sí, *“Se programaron visitas ambulatorias a los 1, 3, 6, 9 y 12 meses, con una visita de seguimiento de la seguridad un mes después del final del tratamiento. El tratamiento aleatorizado estaba programado para continuar durante 12 meses, pero algunos pacientes abandonaron el estudio en la visita de los 6 o los 9 meses cuando ya se había alcanzado la cifra de 1.780 eventos del criterio principal de valoración. Inicialmente se monitorizaron los pacientes con Holter durante los 7 días posteriores a la aleatorización y se repitió al cabo de 1 mes, hasta conseguir una evaluación repetida en 2.000 pacientes reclutados.”*

1. ¿Se excluyeron del análisis pacientes después de ser aleatorizados?

No, a pesar que al final, 5 de ellos no se encontró estado vital, porque en el análisis de resultados todos son incluidos.

1. ¿Fueron las características de dichos pacientes diferentes a las de los que fueron incluidos en el análisis?

No, *Los dos grupos de tratamiento estaban bien equilibrados con respecto a todas sus características iniciales, medicaciones e intervenciones distintas de las del estudio.*

1. ¿Cuál es la validez externa o aplicabilidad de los resultados a otros grupos de pacientes?

Lo favorece el que sea un estudio multicéntrico, con 43 países. Y desde luego su conclusión nos abre el campo ya que no define grupos muy específicos.*“En pacientes con síndrome coronaría agudo con o sin elevacióndel segmento ST, comparado con el tratamiento con cIopidogrel, el tratamiento con ticagrelor redujo significativamente la tasa de muertes por causas vasculares, infarto de miocardio o ictus, sin incrementar la tasa total de hemorragias graves, aunque con un incremento de las hemorragias no relacionadas con la intervención.”*

**ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS**

1. Muerte por causas vasculares. IM o ictus (12 meses)

Datos: Incidencia con ticagrelor 9.8%

 Incidencia con clopidogrel 11.7%

1.- RRR= (Pc-Pt)/Pc= (0.117-0.098)/0.117 = 0.162 **= 16.2%**

2.- RRA= Pc-Pt= 0.117-0.098 = 0.019 = **1.9%**

3.- NNT= 1/RRA= 1/0.019 = **52.6**

1. Incidencia de Muertes (combinados) por causas vasculares, infarto de miocardio, ictus, isquemia recurrente grave, isquemia recurrente, ataque isquémico transitorio u otros episodios de trombosis arterial.

Datos: Incidencia de muerte en tratados con ticagrelor 14.6%

 Incidencia de muertes en tratados con clopidogrel 16.7%

1.- RRR= (Pc-Pt)/Pc= (.167-.146)/ .167 = .1257 **= 12.57%**

2.- RRA= Pc-Pt= .167-.146 = .021= **2.1%**

3.- NNT= 1/RRA= 1/.021 = **47.6**

1. Muerte por infarto agudo al miocardio

Datos: Incidencia de tratados con ticagrelor 5.8%

 Incidencia de tratados con clopidogrel 6.9%

1.- RRR= (Pc-Pt)/Pc= (0.069-0.058)/0.069 = .159 **= 15.9%**

2.- RRA= Pc-Pt= 0.069-0.058 = 0.011 = **1.1%**

3.- NNT= 1/RRA= 1/0.011 = **90.9**

1. Muerte divido a causa vasculares

Datos: Incidencia de tratados con ticagrelor 4.0%

 Incidencia de tratados con clopidogrel 5.1%

1.- RRR= (Pc-Pt)/Pc= (0.051-0.04)/0.051 = 0.21 **= 21.56%**

2.- RRA= Pc-Pt= 0.051-0.04 = 0.011 = **1.1%**

3.- NNT= 1/RRA= 1/0.011 = **90.9**