

2016

Medicina Basada en Evidencias



Esquivel Larios

René Nahayem

Oswaldo

Actividad Integradora 2do Parcial

Matrícula: LME4792

20/04/2016

ENSAYO CLÍNICO

El ensayo clínico es el tipo de diseño experimental que cumple todos los requisitos metodológicos para poder demostrar que un tratamiento o intervención es la solución al problema que estudiamos. La medida de asociación es el riesgo relativo (RR), que es la proporción entre la incidencia de expuestos (I_e) y no expuestos (I_0): $RR = I_e/I_0$. Esta medida nos permite estimar la fuerza de la asociación entre la exposición al factor y el efecto, pero no nos informa sobre el impacto potencial que tiene la exposición sobre la salud de la población. Para esto debemos recurrir a las medidas de impacto, fundamentalmente la diferencia de incidencias (DI) y la proporción atribuible al factor en el grupo expuesto (PAE) o en la población (PAP).

$DI = I_e - I_0$	$I_0 = \frac{I_t}{(OR \times P_e) + P_0}$
$PAE = \frac{(I_e - I_0)/I_e}{I_e}$	$I_e = I_0 \times OR$
$PAE = (RR - 1) / RR$	I_t : incidencia total
$PAP = (I_p - I_0)/I_p$	I_e : incidencia expuestos
	I_0 : incidencia no expuestos
	P_e : proporción de expuestos
	P_0 : proporción de no expuestos
	OR: odds ratio

Tipos de ensayos clínicos

Existen básicamente 4 tipos de ensayos clínicos, ordenados en el sentido que solo se realizarán ensayos clínicos en Fase II cuando exista un ensayo clínico donde se demuestre que se ha superado la Fase I. Las principales características de los cuatro tipos son:

- Fase I Farmacología y toxicidad: Análisis de seguridad y estudios metabólicos.
- Fase II Investigación inicial: Pruebas piloto con pocos sujetos experimentales.
- Fase III Estudio del efecto de un tratamiento: Ensayos clínicos con todos los requisitos
- Fase IV Estudios de seguimiento: Estudios longitudinales (morbilidad, mortalidad, efectos adversos, promoción entre médicos del producto).

Tipos de sesgos:

Sesgos de selección: Sesgo de Neymann (de prevalencia o incidencia): Se produce cuando la condición en estudio determina pérdida prematura por fallecimiento de los sujetos afectados por ella.

Sesgo de Berkson (de admisión). En este estudio, los pacientes casos correspondieron a pacientes con cáncer y sus controles fueron obtenidos a partir de pacientes hospitalizados por otras causas.

Sesgo de no respuesta o efecto del voluntario. El grado de interés o motivación que pueda tener un individuo que participa voluntariamente en una investigación puede diferir sensiblemente en relación con otros sujetos.

Sesgo de membresía (o de pertenencia). Se produce cuando entre los sujetos evaluados se presentan subgrupos de sujetos que comparten algún atributo en particular, relacionado positiva o negativamente con la variable en estudio.

Sesgo del procedimiento de selección. Puede observarse en diseños de investigación experimentales (ensayos clínicos controlados), en los cuales no se respeta el principio de aleatoriedad en la asignación a los grupos de experimentación y de estudio.

Sesgo de adaptación (compliance). Se produce especialmente en estudios de intervención (experimentales o cuasi-experimentales), en los cuales individuos asignados inicialmente a un grupo particular deciden migrar de grupo por preferir un tipo de intervención por sobre otro.

Sesgo de memoria (recall bias). Frecuente de observar en estudios retrospectivos, en los cuales se pregunta por antecedente de exposición a determinadas circunstancias en diferentes períodos de la vida, existiendo la posibilidad de olvido.

Sesgo por falta de sensibilidad de un instrumento. Si no se cuenta con adecuados métodos de recolección de la información, es posible que la sensibilidad de los instrumentos empleados en tales mediciones carezca de la sensibilidad necesaria para poder detectar la presencia de la variable en estudio.

Sesgo de detección (Feinstein, Sosin, 1985). Su ocurrencia se explica por la introducción de metodologías diagnósticas diferentes a las inicialmente utilizadas al comienzo de un estudio.

METAÁNÁLISIS

Análisis estadístico del conjunto de resultados obtenidos en diferentes ensayos clínicos sobre una misma cuestión. Se emplea para comprobar la consistencia de los ensayos en los que se ha evaluado una intervención determinada y generar un estimador del defecto, que en principio debe tener mayor poder estadístico que el obtenido por cada ensayo por separado. Se usa para comprobar la consistencia de los resultados de diferentes ensayos clínicos sobre una misma intervención en una misma patología, para identificar con mayor precisión los subgrupos de pacientes con posibilidades de responder de manera diferente del promedio a una determinada intervención, para calcular cuántos pacientes sería necesario incluir en futuros ensayos clínicos sobre un problema determinado, y para cuantificar la incidencia de efectos indeseados, que, por ser baja, requiere un número elevado de pacientes.

Los dos principales problemas metodológicos de los metaanálisis son la posible heterogeneidad de los ensayos clínicos agregados y el llamado sesgo de publicación. En teoría, la agregación de datos de múltiples ensayos clínicos debe potenciar la precisión y la exactitud de cualquier resultado agregado. No obstante, combinar datos implica presuponer que las diferencias entre estudios se deben al azar, cuando en realidad se deben a otros factores, como diferencias más o menos sutiles en las poblaciones participantes, en la definición y la medición de las variables estudiadas, y en el diseño del estudio y su calidad metodológica general. Cualquier persona que haya participado en un proyecto de investigación clínica sabe cómo pueden variar los resultados obtenidos y la interpretación que de ellos se hace, sólo con ligeras variaciones (inapreciables a primera vista) en el protocolo del estudio. Por lo tanto, el metaanálisis puede generar resultados equívocos porque ignore una heterogeneidad real entre los estudios, y, de manera inadvertida, borre los sesgos de un ensayo simplemente compensándolos con los de sentido contrario de otro ensayo. También se puede examinar la posibilidad de sesgo de publicación con el método conocido como el gráfico en embudo (funnel plot). Se parte del supuesto de que los ensayos que tendrían mayor probabilidad de no ser publicados serían los que no muestran diferencias (ensayos "negativos"), tanto más si eran de pequeño tamaño. Inversamente, si hubiera sesgo de publicación, entre los ensayos pequeños (en los que hay mayor probabilidad de que se alteren los resultados por azar) se tendería a publicar los que mostraran diferencias.

En principio, en una comparación entre dos opciones terapéuticas, los diferentes ensayos clínicos realizados sobre una misma cuestión deberían producir unos estimadores de diferencias (en forma de razón de ventajas o de riesgo relativo) para cada ensayo que se agruparían alrededor de un estimador central (el

"verdadero "estimador), y mostrarían tanta mayor dispersión alrededor de este valor cuanto más pequeño fuera su tamaño, de modo que si se representara una gráfica que en el eje de ordenadas indique el número de pacientes en cada ensayo y en el de abscisas la magnitud del riesgo relativo, la nube de puntos se distribuiría en forma de embudo al revés (con la base hacia abajo). Si hubiera sesgo de publicación en el sentido descrito anteriormente (de los ensayos pequeños, se tendería a haber publicado los que hubieran mostrado diferencias favorables al tratamiento evaluado), la nube de puntos resultaría "deformada" y el embudo perdería su simetría, porque los ensayos de pequeño tamaño tenderían a disponerse hacia la parte derecha respecto al estimador central. De lo dicho se deduce que la principal debilidad de este razonamiento es que no se sabe qué tiende a ocurrir cuando el resultado de un ensayo clínico de pequeño tamaño sugiere que el nuevo tratamiento es peor que el de referencia. Por otra parte, la validez de este método ha sido evaluada en comparaciones de los resultados de metaanálisis sobre problemas concretos con los de grandes ensayos clínicos sobre el mismo problema; estas comparaciones no han confirmado totalmente la utilidad de este tipo de evaluación del sesgo de publicación. Dado que el sesgo de publicación es difícil de identificar y de cuantificar, se ha propuesto que se evitaría su aparición si se pudiera acceder a bases de datos en las que se incluyan los ensayos clínicos en curso aprobados por los Comités Éticos de Investigación Clínica. A pesar de su simplicidad conceptual, y de que se han puesto en marcha varios registros de este tipo, esta opción no se ha materializado, probablemente debido a las dificultades organizativas para la coordinación entre los diferentes comités y a la heterogeneidad entre los objetivos y los contenidos de los diferentes registros actualmente en marcha.

TABLA 3

Principales ventajas e inconvenientes de los estudios transversales, de cohortes, de casos y controles y de intervención

Diseño	Ventajas	Inconvenientes
<i>Estudio transversal</i>	Representatividad de la población Metodología estándar, elevada validez interna y repetibilidad Coste-efectivo	Adimensionalidad temporal que imposibilita la interpretación en términos de causalidad Poco eficiente cuando las exposiciones o las condiciones estudiadas tienen una escasa prevalencia
<i>Estudio longitudinal o de cohortes</i>	Clara secuencia temporal causa-efecto Permite evaluar múltiples exposiciones y condiciones Medida de la exposición previa a la medida del efecto Informa de la densidad de incidencia y permite el cálculo de diferentes medidas de asociación (RR y OR)	Necesita un elevado número de participantes seguidos durante un largo período Poco adecuado para condiciones que tengan una baja incidencia Necesita numerosos recursos económicos
<i>Estudio de casos y controles</i>	Puede realizarse con un relativo pequeño tamaño muestral Apropiado para enfermedades o condiciones raras Permite evaluar múltiples exposiciones Ejecución relativamente rápida y económica	Sesgos en la selección de los grupos de controles (y de casos) Sesgos en la información recogida sobre las exposiciones Característica retrospectiva de la información sobre las exposiciones

Fuente: Adaptado de Kleinbaum et al⁹.