

MEDICINA BASADA EN EVIDENCIAS

DOCENTE: EDUARDO ZEBADUA

ALUMNO(A): ITZEL VALERIA ESPINOSA SARAUS



MEDICINA HUMANA

8vo SEMESTRE

11-NOVIEMBRE-2020

CAP. 4 TRATAMIENTO

Hace algún tiempo se creía que el tratamiento hormonal sustitutivo (THS) reducía el riesgo de arteriopatía coronaria (AC) en mujeres posmenopáusicas. Esta creencia se basaba en los datos de varios estudios observacionales que descubrieron que las mujeres que recibían THS presentaban un menor riesgo de experimentar un episodio cardíaco. Sin embargo, en un estudio experimental realizado posteriormente en mujeres posmenopáusicas con AC establecida (estudio de prevención secundaria), las pacientes fueron aleatorizadas para recibir THS o placebo, y los investigadores descubrieron que la tasa de episodios cardíacos no se redujo entre las que recibían THS, para gran sorpresa de médicos y pacientes. Más tarde, el estudio Women's Health Initiative descubrió que la THS tampoco era eficaz para la prevención primaria de la AC.

Existen muchos ejemplos de ensayos aleatorizados que han obtenido unos resultados sorprendentes que contradicen lo que se había observado anteriormente en estudios observacionales o incluso lo que cabría esperar según los principios fundamentales de la fisiopatología. Por ejemplo, las series de casos y las publicaciones de casos clínicos de derivación arterial extracraneal intracraneal (EC/IC) sugerían que esta cirugía podría reducir el riesgo de ictus isquémico, pero un ensayo aleatorizado en el que se comparó la derivación EC/IC con solo el tratamiento médico (el tratamiento de referencia) no demostró ningún beneficio de la cirugía. Otro ejemplo destacado procede de la cardiología: la arritmia ventricular después de un IM es un factor de riesgo conocido de muerte. Se pensaba que la neutralización de estas arritmias (con determinados fármacos, como la encainida y la flecainida) reduciría la mortalidad en estos pacientes. Sin embargo, los resultados de un ensayo aleatorizado (Cardiac Arrhythmia Suppression Trial [CAST], ensayo sobre supresión de arritmias cardíacas) demostraron que estos fármacos provocaban más daños que beneficios. De hecho, se ha estimado que hubo más pacientes estadounidenses que fallecieron a causa de recibir estos medicamentos que a consecuencia de la guerra de Vietnam en el mismo período de tiempo.

Los factores dependientes del paciente, como los mencionados, que son ajenos a la pregunta planteada, pueden estar asociados a otros recursos, actitudes o comportamientos que podrían influir de forma independiente en el resultado clínico que se intenta evaluar con el tratamiento. Además, estos factores pueden presentar una distribución irregular entre los grupos de intervención. Estas variables reciben el nombre de factores de confusión porque confunden nuestra capacidad de determinar si existe una relación causal entre determinado tratamiento y el resultado de interés. La definición formal de factor de confusión es algo que se asocia con la exposición de interés y con el resultado de interés, pero que no se encuentra en la vía causal. Los detractores de esta teoría han observado sagazmente que estos hallazgos podrían deberse a una confusión con la posición socioeconómica; en concreto, beber vino tinto se asocia a una posición socioeconómica superior. A su vez, una posición socioeconómica superior se asocia a un menor riesgo de episodios cardíacos, probablemente debido a todo tipo de factores que fomentan la salud, como el hecho de poder permitirse alimentos saludables o de contar con el tiempo y los medios necesarios para hacer ejercicio.

Si evaluamos la posición socioeconómica como un factor de confusión, también debemos confirmar que no se encuentra en la vía causal. Está claro que beber vino tinto no conduce a una posición socioeconómica superior, que podría reducir el riesgo de episodios cardíacos, por lo que se cumple este criterio. Resumiendo, tal vez no sea el vino tinto sino todas las ventajas que confiere la pertenencia a una posición socioeconómica superior lo que interviene en la reducción de los episodios cardíacos. Así, la posición socioeconómica podría ser un factor de confusión. Por desgracia, nunca podremos confirmar estos hallazgos con un ECA, ya que al comité de ética de la investigación le costaría mucho aprobar un estudio que asigna aleatoriamente a los pacientes a beber alcohol, con los posibles efectos adversos para la salud asociados.

A pesar de que existen formas de mitigar el impacto de los factores de confusión (exclusión, estratificación de la muestra, apareamiento, análisis estratificado, estandarización y análisis multivariante), todas ellas requieren la identificación del

factor de confusión. Sin embargo, en ocasiones, al estudiar un resultado, no todos los factores pronósticos de la enfermedad se conocen o pueden medirse fácilmente. En estos casos, la aleatorización puede reducir la confusión y ayudarnos a extraer conclusiones acerca de la causalidad, al equilibrar los grupos de intervención en función de los factores pronósticos conocidos y desconocidos. Se presupone que si un grupo es lo bastante amplio y los pacientes se asignan aleatoriamente a cada uno de los grupos de intervención, las características y los factores de riesgo estarán distribuidos de forma uniforme entre los dos grupos.

Es conveniente insistir en la asignación aleatoria del tratamiento, ya que es el diseño de investigación que más se acerca a crear grupos de pacientes que al comienzo del ensayo tengan un riesgo idéntico de padecer el evento que se intenta prevenir. A partir de aquí, podría decirse que las diferencias en las tasas de resultados podrían atribuirse razonablemente al único parámetro que era distinto entre los dos grupos, es decir, la intervención. Por ejemplo, si milagrosamente se aprobase la realización de un ECA en el que se comparase el riesgo de IM entre pacientes que toman vino tinto y pacientes que toman placebo, la aleatorización daría lugar a dos grupos probablemente equilibrados en cuanto a la posición socioeconómica, así como en cuanto a otros posibles (y probablemente no identificados) factores de confusión. La aleatorización es algo de lo que los investigadores se sienten orgullosos, y a menudo se observa que lo mencionan explícitamente en el resumen (o incluso en el título). Si el estudio no fue aleatorizado, recomendamos que interrumpa su lectura y pase al siguiente artículo de la búsqueda. Esto puede ayudarle a evaluar las publicaciones con eficiencia: echando un vistazo al resumen puede determinar si un estudio es aleatorizado; si no lo es, pase al siguiente.

¿Se ocultó el resultado de la aleatorización a los médicos y al personal del estudio encargado de incluir a los pacientes en el ensayo y de realizar el seguimiento? Si la asignación fue ocultada, los médicos desconocían la intervención que recibiría el siguiente paciente, siendo por tanto incapaces, de forma consciente o inconsciente, de distorsionar el equilibrio entre los grupos de comparación. Si se conociese el resultado de la asignación, se excluirían determinados pacientes de un grupo en

función de su pronóstico, ya que los médicos evitarían asignar a ciertos pacientes a un grupo que les parece inadecuado o que no ofrece beneficios. Al igual que si no se utiliza la aleatorización, una ocultación insuficiente de la asignación puede distorsionar el aparente efecto del tratamiento en cualquier sentido, haciendo que el efecto parezca mayor o menor de lo que realmente es. Se ha demostrado que los investigadores pueden saltarse prácticamente cualquier tipo de estrategia de ocultación de la asignación, desde leyendo el contenido de un sobre con una luz potente de fondo hasta saqueando el despacho del investigador principal en busca de la lista de asignación. Por tanto, puede comprobarse que la ocultación no es tan fácil de mantener como podría imaginarse.

3. ¿Eran los grupos semejantes al inicio del ensayo?

Hay que comprobar si los grupos eran semejantes en todos los aspectos importantes para el pronóstico (excepto por el hecho de recibir el tratamiento) al inicio del ensayo. Como ya se ha indicado, la ventaja de la aleatorización consiste en que podemos presuponer que los posibles factores de confusión se distribuyen homogéneamente entre los grupos del estudio. Sin embargo, puede haber diferencias basales entre los grupos del estudio a consecuencia del azar. Normalmente no sirve de mucho presentar los valores de p en la tabla que describe las características basales de los participantes, y las revistas aconsejan a los autores que no lo hagan. Estas pruebas de contraste de hipótesis sirven para evaluar la probabilidad de que las diferencias observadas entre los dos grupos puedan deberse al azar y, en los ensayos aleatorizados bien diseñados, podemos presuponer sin miedo a equivocarnos que esto es cierto.

¿Fue el seguimiento de los pacientes lo suficientemente largo y completo?

Una vez comprobado que el estudio fue aleatorizado, podemos analizar si todos los pacientes que se incluyeron se tuvieron en cuenta al finalizar el ensayo. las conclusiones del estudio. Por ejemplo, si pacientes que reciben el tratamiento experimental abandonan el estudio por experimentar un desenlace adverso, su exclusión del análisis daría lugar a una sobrestimación de la eficacia del tratamiento

(y a una infranotificación de los posibles acontecimientos adversos derivados de la intervención). También debemos asegurarnos de que el seguimiento de los pacientes fue lo suficientemente largo como para observar un efecto clínicamente relevante. Por ejemplo, si en un estudio que evalúa el uso de una estatina y el riesgo de IM solo se realiza un seguimiento de los pacientes durante una semana o un mes, los resultados no serían demasiado útiles, ya que este intervalo es demasiado corto como para que se produzca ese desenlace clínico.

Este aspecto debe tenerse en cuenta al determinar si un estudio sobre un tratamiento es aplicable. Debemos preguntarnos si el período de seguimiento del estudio tiene sentido para los resultados de interés en función de lo que sabemos a partir de otros estudios y de la fisiopatología. Un período de seguimiento corto podría ser adecuado en un estudio que evalúe el efecto de los antibióticos, en comparación con un placebo, sobre la resolución de los síntomas de infección, pero no sería adecuado para evaluar el impacto de un medicamento crónico sobre un desenlace como la muerte secundaria a una enfermedad crónica.

5. ¿Se analizó a todos los pacientes en los grupos a los que fueron aleatorizados? Cualquier cosa que suceda después de la aleatorización puede afectar a las probabilidades que un paciente del estudio tiene de presentar el desenlace de interés. Por ejemplo, un paciente puede mostrar distintos comportamientos relacionados con la salud, ser diagnosticado de una enfermedad concurrente importante o experimentar un cambio en los factores socioeconómicos que influya en su estado de salud para bien o para mal. Por tanto, es importante que todos los pacientes, incluidos aquellos que no llegan a tomar el medicamento o los que por accidente o de forma intencionada reciben el tratamiento incorrecto, sean analizados en los grupos a los que fueron originalmente asignados. Los participantes que abandonan el estudio o que se cruzan a otro grupo de tratamiento podrían presentar una característica determinada, de forma que los que quedan en los grupos ya no son comparables como lo eran al inicio del estudio. Para mantener

la utilidad de la aleatorización, es necesario un análisis por intención de tratar, en el que todos los pacientes se analizan en los grupos a los que fueron inicialmente asignados, independientemente de si recibieron el tratamiento que se les asignó.

6. ¿Se mantuvo enmascarada la naturaleza del tratamiento ante los pacientes, los médicos y el personal del estudio?

El enmascaramiento es necesario para evitar que la notificación de síntomas o la adhesión del paciente al tratamiento se vean influidas por posibles corazonadas acerca de si el tratamiento es eficaz. Del mismo modo, un médico o un evaluador de los resultados podría verse influido por la eficacia percibida de la intervención del estudio, por lo que el enmascaramiento impide que interpreten los síntomas o los resultados comunicados durante un estudio. No es de extrañar que el enmascaramiento sea especialmente importante cuando el desenlace de interés es subjetivo y cuando es necesario el criterio del médico o del evaluador de los resultados. Cuando no se puede mantener el enmascaramiento ante los pacientes y los médicos (p. ej., en los ensayos quirúrgicos), a menudo es posible hacer que otro médico enmascarado evalúe las historias clínicas (tras eliminar toda mención a los grupos de asignación) para evitar los sesgos al evaluar los resultados que podrían producirse si se conoce la asignación. Evidentemente, no era posible que los pacientes del grupo quirúrgico (y los cirujanos que realizaron el procedimiento) desconocieran el tratamiento asignado. En lugar de ello, los episodios del desenlace fueron evaluados por cuatro grupos (el neurólogo y el cirujano participantes, el neurólogo del centro del estudio, miembros enmascarados del comité de orientación y validadores externos enmascarados). Estos pasos ayudaron a atenuar el sesgo que podría derivarse de la ausencia de enmascaramiento del médico y el paciente.

Los médicos interpretan el término doble enmascaramiento o doble ciego de formas distintas, ya que en los estudios intervienen muchos personajes distintos, como pacientes, médicos y validadores externos (que pueden o no ser los médicos encargados del tratamiento), que pueden estar enmascarados.

El enmascaramiento de los pacientes, los médicos y el personal del estudio puede impedir que añadan otros tratamientos (o cointervenciones) aparte del tratamiento experimental a uno de los grupos. Por ejemplo, tanto los pacientes como los médicos podrían modificar su comportamiento o utilizar tratamientos complementarios que podrían repercutir en el desenlace. Si los médicos saben que un paciente ha sido incluido en el grupo control y no en el de la intervención, y opinan que el grupo de intervención obtendrá un beneficio, podrían controlar de una forma distinta o más intensiva otros factores de riesgo para que sus pacientes tengan una mayor probabilidad de evitar el desenlace de interés.

Si el estudio incumple alguno de los criterios comentados anteriormente, hay que decidir si el defecto es considerable y amenaza la validez del estudio. Si así fuese, habrá que buscar otro estudio. En cambio, si observamos que nuestro artículo cumple todos estos criterios, podemos proceder a evaluar su importancia.

Para analizar la magnitud de los resultados es necesario evaluar los resultados incluidos en el estudio. Hasta ahora, el análisis se ha centrado en los resultados que eran de interés para nuestra paciente. En ocasiones, los ensayos amplían la información presentando criterios de valoración indirectos, que se piensa que están vinculados a los criterios de valoración que realmente podrían ser de interés para los pacientes. Por ejemplo, en los estudios que evalúan la eficacia del tratamiento de la osteoporosis, lo ideal sería que los ensayos incluyesen una medición del impacto de la intervención sobre la incidencia de fracturas. Sin embargo, la densidad mineral ósea (DMO) es un criterio de valoración indirecto que a veces se utiliza en estos estudios. Se ha demostrado una correlación entre la DMO y el riesgo de fracturas, por lo que se considera aceptable como criterio de valoración indirecto. En los ensayos clínicos también es frecuente la presencia de criterios de valoración compuestos, en cuyo caso la evaluación debe hacerse con precaución. Para los investigadores, la ventaja de utilizar un criterio de valoración compuesto consiste en que aumenta la eficiencia del ensayo, en el sentido de que habrá más criterios de valoración que se cumplan en un período de tiempo razonable, haciendo que sea menos costoso realizar este tipo de estudio.

¿ Qué se considera un buen NNT? Podemos hacernos una idea mediante una comparación del NNT de un estudio con los NNT calculados para otras intervenciones y duraciones del tratamiento, combinada con nuestra propia experiencia y nuestros conocimientos clínicos. Cuanto menor es el NNT, más impactante es el resultado, ya que hay que tratar a menos pacientes para observar un beneficio clínico. Sin embargo, también hay que valorar la gravedad del desenlace que se intenta evitar. Los efectos adversos del tratamiento se pueden describir de un modo parecido, como el número de pacientes que es necesario tratar para obtener un efecto perjudicial (NNH, number needed to harm) en un paciente más a causa del tratamiento. El NNH se calcula como $1/ARA$. En el ensayo MRC, el 0,03% del grupo control experimentó rabdomiólisis, en comparación con el 0,05% de los pacientes tratados con una estatina. Debemos recurrir a nuestros conocimientos clínicos para decidir si nuestra paciente es tan diferente de los del estudio como para no poder aplicar los resultados del estudio. Una forma de hacerlo es ver si nuestra paciente se ajusta a todos los criterios de inclusión del estudio y desechar el estudio en caso de que no cumpla uno de ellos. Este enfoque no es muy sensato, ya que las principales diferencias entre nuestros pacientes y los de los ensayos tienden a ser cuantitativas dentro de un espectro. Por ejemplo, los pacientes pueden tener distintas edades, distintos grados de riesgo del acontecimiento de interés o distintas respuestas al tratamiento. Es menos probable que las diferencias existentes entre nuestros pacientes y los participantes en un ensayo sean absolutas en términos de ausencia total de respuesta al tratamiento o de riesgo del acontecimiento.