

LECTURA CRÍTICA DE ENSAYOS CLÍNICOS

XI CURSO DE EVALUACIÓN Y
SELECCIÓN DE MEDICAMENTOS

Servicios de Farmacia | Hospitales Virgen del Rocío y Son Espases

Eva Rocío Alfaro Lara
Farmacéutica Especialista en Farmacia Hospitalaria
HU Virgen del Rocío



Índice

1. Estructura de la publicación de un ensayo
2. Validez interna y externa
3. Principales sesgos. Riesgo de sesgo
4. Listas de comprobación
5. Taller de lectura crítica: CAPSe
6. Significación clínica



Estructura de la publicación de un ensayo

En todo ensayo publicado se diferencia fácilmente:

1. Título y resumen
2. Introducción
3. Métodos
4. Resultados
5. Discusión

Y dentro de cada apartado, ¿qué información más puedes diferenciar? LOCALÍZALAS EN EL ENSAYO



Estructura de la publicación de un ensayo

| | | |
|---|-----|---|
| Introducción | | |
| <i>Antecedentes y objetivos</i> | 2a | Antecedentes científicos y justificación |
| | 2b | Objetivos específicos o hipótesis |
| Métodos | | |
| <i>Diseño del ensayo</i> | 3a | Descripción del diseño del ensayo (por ejemplo, paralelo, factorial), incluida la razón de asignación |
| | 3b | Cambios importantes en los métodos después de iniciar el ensayo (por ejemplo, criterios de selección) y su justificación |
| <i>Participantes</i> | 4a | Criterios de selección de los participantes |
| | 4b | Procedencia (centros e instituciones) en que se registraron los datos |
| <i>Intervenciones</i> | 5 | Las intervenciones para cada grupo con detalles suficientes para permitir la replicación, incluidos cómo y cuándo se administraron realmente |
| <i>Resultados</i> | 6a | Especificación <i>a priori</i> de las variables respuesta (o desenlace) principal(es) y secundarias, incluidos cómo y cuándo se evaluaron |
| | 6b | Cualquier cambio en las variables respuesta tras el inicio del ensayo, junto con los motivos de la(s) modificación(es) |
| <i>Tamaño muestral</i> | 7a | Cómo se determinó el tamaño muestral |
| | 7b | Si corresponde, explicar cualquier análisis intermedio y las reglas de interrupción |
| Aleatorización | | |
| <i>Generación de la secuencia</i> | 8a | Método utilizado para generar la secuencia de asignación aleatoria |
| | 8b | Tipo de aleatorización; detalles de cualquier restricción (como bloques y tamaño de los bloques) |
| <i>Mecanismo de ocultación de la asignación</i> | 9 | Mecanismo utilizado para implementar la secuencia de asignación aleatoria (como contenedores numerados de modo secuencial), describiendo los pasos realizados para ocultar la secuencia hasta que se asignaron las intervenciones |
| <i>Implementación</i> | 10 | Quién generó la secuencia de asignación aleatoria, quién seleccionó a los participantes y quién asignó los participantes a las intervenciones |
| <i>Enmascaramiento</i> | 11a | Si se realizó, a quién se mantuvo cegado después de asignar las intervenciones (por ejemplo, participantes, cuidadores, evaluadores del resultado) y de qué modo |
| | 11b | Si es relevante, descripción de la similitud de las intervenciones |
| <i>Métodos estadísticos</i> | 12a | Métodos estadísticos utilizados para comparar los grupos en cuanto a la variable respuesta principal y las secundarias |
| | 12b | Métodos de análisis adicionales, como análisis de subgrupos y análisis ajustados |

Estructura de la publicación de un ensayo

| | | |
|--|-----|--|
| Resultados | | |
| <i>Flujo de participantes (se recomienda encarecidamente un diagrama de flujo)</i> | 13a | Para cada grupo, el número de participantes que se asignaron aleatoriamente, que recibieron el tratamiento propuesto y que se incluyeron en el análisis principal |
| | 13b | Para cada grupo, pérdidas y exclusiones después de la aleatorización, junto con los motivos |
| <i>Reclutamiento</i> | 14a | Fechas que definen los períodos de reclutamiento y de seguimiento |
| | 14b | Causa de la finalización o de la interrupción del ensayo |
| <i>Datos basales</i> | 15 | Una tabla que muestre las características basales demográficas y clínicas para cada grupo |
| <i>Números analizados</i> | 16 | Para cada grupo, número de participantes (denominador) incluidos en cada análisis y si el análisis se basó en los grupos inicialmente asignados |
| <i>Resultados y estimación</i> | 17a | Para cada respuesta o resultado final principal y secundario, los resultados para cada grupo, el tamaño del efecto estimado y su precisión (como intervalo de confianza del 95%) |
| | 17b | Para las respuestas dicotómicas, se recomienda la presentación de los tamaños del efecto tanto absoluto como relativo |
| <i>Análisis secundarios</i> | 18 | Resultados de cualquier otro análisis realizado, incluido el análisis de subgrupos y los análisis ajustados, diferenciando entre los especificados <i>a priori</i> y los exploratorios |
| <i>Daños (perjuicios)</i> | 19 | Todos los daños (perjuicios) o efectos no intencionados en cada grupo (para una orientación específica, véase <i>CONSORT for harms</i>) |
| Discusión | | |
| <i>Limitaciones</i> | 20 | Limitaciones del estudio, abordando las fuentes de posibles sesgos, las de imprecisión y, si procede, la multiplicidad de análisis |
| <i>Generalización</i> | 21 | Posibilidad de generalización (validez externa, aplicabilidad) de los hallazgos del ensayo |
| <i>Interpretación</i> | 22 | Interpretación consistente con los resultados, con balance de beneficios y daños, y considerando otras evidencias relevantes |
| Otra información | | |
| <i>Registro</i> | 23 | Número de registro y nombre del registro de ensayos |
| <i>Protocolo</i> | 24 | Dónde puede accederse al protocolo completo del ensayo, si está disponible |
| <i>Financiación</i> | 25 | Fuentes de financiación y otras ayudas (como suministro de medicamentos), papel de los financiadores |

Validez interna

Adecuación metodológica del diseño y desarrollo del ensayo, que garantiza que sus resultados sean no sesgados y, por tanto, nos permitan una buena estimación de la eficacia real de la intervención del estudio.

Se consideran tres aspectos básicos para que un ensayo clínico tenga un buen nivel de validez:

1. Asignación aleatoria y ocultación de la secuencia de aleatorización
2. Seguimiento exhaustivo de todos los sujetos
3. Análisis por intención de tratar



Validez externa

Capacidad de **generalizar** y extender a la práctica diaria los resultados obtenidos en un ensayo a otras poblaciones de pacientes similares.

Se trata de responder a estas preguntas:

1. ¿Considera adecuado el **comparador**? ¿Es el tratamiento control adecuado en nuestro medio?
2. ¿Son **importantes clínicamente** los resultados?
3. ¿Considera adecuada la **variable** de medida utilizada?
4. ¿Considera adecuados los **criterios de inclusión y/o exclusión** de los pacientes?
5. ¿Cree que los resultados pueden ser **aplicados directamente** a la práctica clínica?



Riesgo de sesgo

- ❑ Una forma de evaluar la calidad metodológica de los ensayos es valorando el riesgo de sesgo.
- ❑ La herramienta recomendada por la Cochrane es una **evaluación basada en dominios** (6 ítems relacionados con los diferentes sesgos).
- ❑ Se trata de, en base a los métodos descritos en el estudio para evitar los sesgos, asignar una valoración (**bajo riesgo, alto riesgo, riesgo poco claro**) a cada ítem.



Principales sesgos

| TIPO DE SESGO | DESCRIPCIÓN | DOMINIOS |
|------------------------|---|--|
| Sesgo de selección. | Diferencias sistemáticas entre las características iniciales de los grupos que se comparan. | <ul style="list-style-type: none">• Generación de la secuencia.• Ocultación de la asignación. |
| Sesgo de realización. | Diferencias sistemáticas entre los grupos en cuanto a la atención que se proporciona, o en la exposición a factores diferentes de la intervención de interés. | <ul style="list-style-type: none">• Cegamiento de los participantes y del personal. |
| Sesgo de detección. | Diferencias sistemáticas entre los grupos en cómo se determinaron los resultados. | <ul style="list-style-type: none">• Cegamiento de los evaluadores de resultado. |
| Sesgo de desgaste. | Diferencias sistemáticas entre los grupos en los abandonos de un estudio. | <ul style="list-style-type: none">• Datos de resultado Incompletos. |
| Sesgo de notificación. | Diferencias sistemáticas entre los hallazgos presentados y no presentados. | <ul style="list-style-type: none">• Notificación selectiva de los resultados. |



Riesgo de sesgo: ejemplo

| Item | Evaluación | Apoyo para la valoración |
|---|-------------|---|
| Generación de la secuencia aleatorizada (sesgo de selección) | Bajo riesgo | Cita: "los pacientes se asignaron de forma aleatoria" Comentario: probablemente realizada, ya que las primeras publicaciones de los mismos investigadores describieron claramente el uso de secuencias aleatorias (Cartwright 1980). |
| Ocultación de la asignación (sesgo de selección) | Alto riesgo | Cita: "... mediante una tabla de números aleatorios." Comentario: probablemente no realizada. |
| Cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de realización) | Bajo riesgo | Cita: "doble ciego, doble simulación", "Los comprimidos con dosis altas y bajas no eran distinguibles en todos sus aspectos en cuanto a su apariencia externa. Para cada fármaco hubo un placebo idéntico pareado (el éxito del cegamiento se evaluó al examinar los fármacos antes de la distribución)." Comentario: probablemente realizado. |
| Cegamiento de los evaluadores (sesgo de detección) (resultados notificados por el paciente) | Bajo riesgo | Cita: "doble ciego" Comentario: probablemente realizado. |



Riesgo de sesgo: ejemplo

| | | |
|---|-------------|--|
| Cegamiento de los evaluadores (sesgo de detección) (mortalidad) | Bajo riesgo | Obtenido de la historia clínica. Los revisores no creen que esto introduzca sesgo. |
| Manejo de los datos de resultado incompletos (sesgo de desgaste) (resultados a corto plazo) [2 a 6 semanas] | Alto riesgo | Cuatro semanas: 17/110 faltantes del grupo de intervención (nueve debido a "falta de eficacia"); 7/113 faltantes del grupo control (dos debido a "falta de eficacia"). |
| Manejo de los datos de resultado incompletos (sesgo de desgaste) (resultados a más largo plazo) [> 6 semanas] | Alto riesgo | 12 semanas: 31/110 faltantes del grupo intervención; 18/113 faltantes de grupo control. Los motivos difieren entre los grupos. |
| Notificación selectiva (sesgo de notificación) | Alto riesgo | Tres escalas de clasificación para la cognición descritas en "Métodos", pero sólo se describió una (con resultados estadísticamente significativos). |

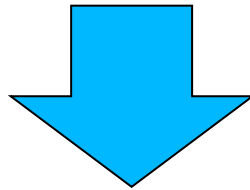


Riesgo de sesgo

Descripción más detallada de la herramienta

Criterios para evaluar el riesgo de sesgo

Formas de presentar las evaluaciones del riesgo de sesgo



Manual Cochrane: Centro Cochrane Iberoamericano, traductores. Manual Cochrane de Revisiones Sistemáticas de Intervenciones, versión 5.1.0 [actualizada en marzo de 2011] Versión en español: [Internet]. Barcelona: Centro Cochrane Iberoamericano; 2012.

http://www.cochrane.es/files/handbookcast/Manual_Cochrane_510.pdf

<http://www.cochrane-handbook.org/>

<http://www.slideshare.net/mirandacumpston/6-assessing-risk-of-bias-in-included-studies-v10>



Listas guías de comprobación

Encuesta de la calidad de la publicación de ECAs (600 ensayos, 316 revistas):

- 33% de ellos indicaron en el título que el diseño “se aleatorizó”.
- 34% describieron cómo se generó la secuencia de asignación aleatoria.
- 25% describieron un método adecuado para ocultar la asignación.

The quality of reports of randomised trials in 2000 and 2006: comparative study of articles indexed in PubMed. BMJ. 2010;340:c72.



Listas guías de comprobación

OBJETIVO: obtener de los autores una exposición transparente de la investigación para que tanto sus lectores como sus evaluadores comprendan su **diseño, realización, análisis e interpretación**. Definen iniciativas para mejorar la realización y **publicación** de los diferentes estudios.

EJEMPLOS: AGREEE, CONSORT, COREQ, QUOROM, MOOSE, PRISMA, REMARK, SQUIRE, STARD, STROBE, TREND...



Listas guías de comprobación

equator network
Enhancing the QUALity and Transparency Of health Research
Mejoramos la calidad y la claridad de la investigación sanitaria

Buscar: Ir

Home Acerca de EQUATOR Centro de recursos Cursos y eventos Proyectos Contacto Noticias

Centro de recursos

Biblioteca, presentación informes sanitarios

Directrices para la presentación de informes

Directrices: informes en preparación

Directrices para la presentación de informes en otros campos de investigación

Orientación sobre

Biblioteca para la presentación de informes de investigación sanitaria

Actualmente, la biblioteca de EQUATOR Network contiene:

- [Introducción a las directrices para la presentación de informes](#)
- Listas completas de las directrices disponibles para la presentación de informes, enumeradas por tipo de estudio:
 - [Estudios experimentales](#)
 - [Estudios observacionales](#)
 - [Estudios de precisión diagnóstica](#)
 - [Informe de biospecímenes](#)
 - [Estudios sobre confiabilidad y acuerdo](#)
 - [Revisiones sistemáticas](#)
 - [Investigaciones cualitativas](#)

Directrices disponibles en español

- [Declaración CONSORT](#)
- [Declaración TREND](#)
- [Declaración STROBE](#)
- [Declaración PRISMA](#)

<http://www.equator-network.org/>

tor work
Enhancing the QUALity and Transparency Of health Research
Mejoramos la calidad y la claridad de la investigación sanitaria

Buscar: Ir

Centro de recursos Cursos y eventos Proyectos Contacto Noticias

Home Centro de recursos

Guías para la escritura y publicación de trabajos de estudios experimentales

Enlaces a los títulos:

- [Ensayos controlados aleatorizados \(ECA\)](#)
- [Ensayos sobre neuroncología \(Fase I y II y cirugía\)](#)
- [Ensayos de fase II con datos históricos](#)
- [Ensayos no aleatorizados](#)
- [Investigación comparativa de la eficacia](#)
- [Estudios de intervención para el control de infecciones](#)
- [Investigación básica en homeopatía](#)

Listas guías de comprobación: Declaración CONSORT

- CONSolidated Standards Of Reporting Trials
- Surge en 1996, dos revisiones (2001, 2010).
- Lista de comprobación de 25 ítems que se consideran críticos y deben constar en los EC de grupos paralelos.
- Diagrama, para ilustrar el flujo de individuos participantes a lo largo del ensayo.
- Esta herramienta también favorece la lectura crítica de los ensayos, aunque su objetivo es mejorar la calidad de la información en las publicaciones de los EC.
- Existen varias extensiones del CONSORT para otros tipos de ensayos aleatorizados, que se pueden encontrar en el portal de CONSORT (www.consort-statement.org).



Listas guías de comprobación: Declaración CONSORT

Med Clin (Barc). 2011;137(5):213-215



MEDICINA CLINICA

www.elsevier.es/medicinaclinica



Artículo especial

Declaración CONSORT 2010: actualización de la lista de comprobación para informar ensayos clínicos aleatorizados de grupos paralelos

CONSORT 2010 Declaration: Updated guideline for reporting parallel group randomised trials

Albert Cobos-Carbó^{a,*} y Federico Augustovski^b

^a Unidad de Bioestadística, Departamento de Salud Pública, Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona, Barcelona, España

^b Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS), Servicio de Medicina Familiar y Comunitaria, Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 13 de septiembre de 2010

Aceptado el 30 de septiembre de 2010

On-line el 15 de enero de 2011

Los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) bien diseñados y correctamente ejecutados proporcionan la mejor evidencia sobre el efecto de las intervenciones sanitarias, pero una metodología inadecuada puede resultar en estimaciones sesgadas de este efecto, con los consecuentes problemas al sacar conclusiones y tomar decisiones clínicas o sanitarias¹.

Para poder evaluar la metodología de un ECA a partir de su publicación, es preciso que se describan detalladamente, con exactitud y con transparencia, su diseño, ejecución, análisis y resultados. Sin embargo, la información facilitada en las publicaciones es muchas veces insuficiente o inexacta²⁻⁴. Estas carencias motivaron el desarrollo de la declaración CONSORT (acrónimo de CONSolidated Standards Of Reporting Trials) en 1996⁵ y su

herramientas pueden orientar para informar cualquier ensayo clínico, se centran en el diseño más común: el de dos grupos paralelos con aleatorización de individuos. Otros diseños, como los ensayos con aleatorización de conglomerados (en los que se aleatorizan grupos o "conglomerados" de individuos), o los ensayos de no-inferioridad, pueden requerir información adicional y existen extensiones de CONSORT específicas para ellos^{13,14}.

Para mayor información sobre cada uno de los 25 ítems, la justificación de su importancia, y ejemplos de información adecuada extraídos de ECA publicados, se recomienda consultar el artículo de explicación y elaboración de la declaración CONSORT 2010¹⁵. Tanto éste como las extensiones pueden consultarse en la página web de CONSORT (www.consort-statement.org).

XI CURSO DE EVALUACIÓN DE
SELECCIÓN DE MEDICAMENTOS

Servicios de Farmacia | Hospitales Virgen del Rocío y Son Espases



Diferentes aproximaciones a la lectura crítica de un EC

1. Evaluar metodológicamente si un ensayo publicado cumple con una serie de requisitos en diversas convenciones.

¿ está escrito de forma adecuada? ¿contiene toda la información relevante necesaria para su correcta interpretación? → DECLARACIÓN CONSORT

2. Analizar un EC desde el punto de vista de su aplicación en la práctica clínica.

¿me creeré lo que me dicen y voy a poder aplicarlo? → CASPe



Taller de lectura crítica: CAPSe

- ❑ Critical Appraisal Skills programme, programa de habilidades en lectura crítica.
- ❑ Programa de docencia práctica creado en el Institute of Health Sciences de Oxford, para enseñar habilidades en la lectura crítica de la literatura científica a los decisores del Servicio de Salud Británico.
- ❑ En España, la coordinación CASPe adopta estructura de red internodal, con un centro coordinador ubicado en Alicante.



Taller de lectura crítica: CAPSe



CASPe Iniciar sesión | Register

Inicio » Parrillas para la lectura crítica

BUSCAR

MENÚ PRINCIPAL

- ▼ Materiales CASPe
 - Parrillas para lectura crítica ✓
 - Glosario según tipos de estudios
 - Búsquedas
 - Calculadoras
 - Ideas para clubs de lectura
- ¿Por qué la lectura crítica?
- Razones para aprender lectura crítica
- ¿Dónde encuentro la evidencia?
- ▼ CasPe
 - Nuestro objetivo
 - Cómo lo hacemos
- ▼ Quiénes somos
 - La Organización
- ▼ Qué hacemos
 - Tipos de talleres
 - Organización del taller
 - A quién enseñamos

Parrillas para la lectura crítica

Dom, 26/02/2012 - 12:57 — admin

Herramientas de Lectura Crítica

Herramientas para el análisis crítico de la literatura científica.

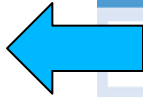
| Herramienta | Descripción | Ficheros | Fecha Actualización |
|---|--|---|---------------------|
| 10 preguntas para ayudarte a entender un estudio cualitativo | Herramienta de análisis de estudios cualitativos. | Plantilla Cualitativa (81,08 KB) [2530 Descargas] | 20/7/2010 |
| 10 preguntas para ayudarte a entender una revisión | Herramienta de análisis de revisiones sistemáticas | Plantilla Revisión Sistemática (83,24 KB) [3704 Descargas] | 23/11/2010 |
| 10 preguntas para entender un estudio sobre diagnóstico | Herramienta de análisis de un estudio de diagnóstico | Plantilla Diagnóstico (81,93 KB) [2253 Descargas] | 06/7/2010 |
| 11 preguntas para ayudarte a entender un estudio de Casos y Controles | Herramienta de análisis de estudios de Casos y Controles | Plantilla Casos y Controles (102,01 KB) | 06/7/2010 |



Taller de lectura crítica: CAPSe

Esquema general a utilizar en la lectura crítica (CAPSe)

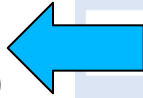
VALIDEZ
INTERNA



A. ¿SON VÁLIDOS LOS RESULTADOS DEL ESTUDIO?

- Esta pregunta valora la validez del efecto estudiado en el artículo. Otra forma de hacer la pregunta: ¿Estos resultados representan la estimación del efecto sin ningún tipo de error sistemático, o por el contrario se han podido ver influidos de alguna forma que nos lleven a una falsa conclusión? De otro modo ¿me voy a creer los resultados?

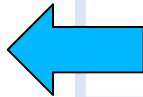
MAGNITUD
DEL EFECTO



B. ¿CUÁLES SON LOS RESULTADOS?

- ¿Cuál es la magnitud de los resultados y su precisión? En suma ¿son relevantes estos resultados?

VALIDEZ
EXTERNA



C. ¿PUEDEN AYUDARME LOS RESULTADOS EN EL TRATAMIENTO DE MIS PACIENTES?

- Deberemos analizar si los resultados son aplicables a nuestro paciente, ya que podría ser que éste sea muy distinto a los pacientes incluidos en el estudio, o bien que la variable principal estudiada no sea importante en nuestro escenario
- Posteriormente, si los resultados son aplicables, ¿cuál es el impacto neto del tratamiento? El impacto depende por una parte de los beneficios y riesgos del tratamiento (efectos secundarios y efectos tóxicos) y, por otra, de las consecuencias de no iniciar tratamiento. Por tanto, incluso un tratamiento efectivo debería obviarse cuando el pronóstico de un paciente sea bueno sin tratamiento, especialmente cuando el tratamiento pueda provocar importantes efectos secundarios y tóxicos



Taller de lectura crítica: CASPe

Utilizaremos como ejemplo:

ORIGINAL CONTRIBUTION

JAMA-EXPRESS

Major Outcomes in High-Risk Hypertensive Patients Randomized to Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor or Calcium Channel Blocker vs Diuretic

The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT)

JAMA 2002;288:2981-2997



Taller de lectura crítica: CASPe

1. ¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida?

Tipo de pacientes incluidos, intervención a estudio y variables usadas para medir resultados.

Setting and Participants A total of 33 357 participants aged 55 years or older with hypertension and at least 1 other CHD risk factor from 623 North American centers.

Interventions Participants were randomly assigned to receive chlorthalidone, 12.5 to 25 mg/d (n=15255); amlodipine, 2.5 to 10 mg/d (n=9048); or lisinopril, 10 to 40 mg/d (n=9054) for planned follow-up of approximately 4 to 8 years.

Main Outcome Measures The primary outcome was combined fatal CHD or non-fatal myocardial infarction, analyzed by intent-to-treat. Secondary outcomes were all-cause mortality, stroke, combined CHD (primary outcome, coronary revascularization, or angina with hospitalization), and combined CVD (combined CHD, stroke, treated angina without hospitalization, heart failure [HF], and peripheral arterial disease).



Taller de lectura crítica: CASPe

2 ¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos?

- ❑ Para evitar sesgos de selección.
- ❑ **Ocultación de la secuencia de aleatorización:** mecanismos para evitar que los reclutadores puedan sospechar a qué tratamiento corresponde cada grupo.

... randomized, double-blind, multicenter clinical trial sponsored by the National Heart, Lung, and Blood Institute, was designed to determine whether the occurrence of fatal CHD or nonfatal myocardial infarction is lower for high-risk patients with hypertension treated with a CCB (represented by amlodipine), an ACE inhibitor (represented by lisinopril), or an α -blocker (represented by doxazosin), each compared with diuretic treatment (represented by chlorthalidone).¹⁸ Chlorthalidone was found to be superior to doxazosin and was previously reported after early termination of the doxazosin arm of the trial.^{19,20} Secondary outcomes included all-cause mortality, stroke, and other cardiovascular disease (CVD) events. A lipid-lowering substudy was designed to determine whether lowering cholesterol with 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor (pravastatin) compared with usual care reduced all-cause mortality in a mod-

er of hospitalized or treated symptomatic heart failure (HF) and/or known left ventricular ejection fraction of less than 35% were excluded.

Unless the drug regimen had to be tapered for safety reasons, individuals continued any prior antihypertensive medications until they received randomized study drug, at which point they stopped taking all previous medications. Treatment with the study drug was initiated the day after randomization. By telephone, participants were randomly assigned to chlorthalidone, amlodipine, or lisinopril in a ratio of 1.7:1:1. The concealed randomization scheme was generated by computer, implemented at the clinical trials center, stratified by center and blocked in random block sizes of 5 or 9 to maintain balance. Participants (n=33357) were recruited at 623 centers in the United States, Canada, Puerto Rico, and the US Virgin Islands between February 1994 and January 1998. (The origi-

nal drug regimens were recommended according to national guidelines.^{4,23} Step 1 drugs were encapsulated and identical in appearance so that the identity of each agent was double-masked at each dosage level. Dosages were 12.5, 12.5 (sham titration), and 25 mg/d for chlorthalidone; 2.5, 5, and 10 mg/d for amlodipine; and 10, 20, and 40 mg/d for lisinopril. Doses of study-supplied open-label step 2 drugs were 25 to 100 mg/d of atenolol; 0.05 to 0.2 mg/d of reserpine; or 0.1 to 0.3 mg twice a day of clonidine; step 3 was 25 to 100 mg twice a day of hydralazine. Other drugs, including low doses of open-label step 1 drug classes, were permitted if clinically indicated.^{18,20}

Outcomes

The primary outcome was fatal CHD or nonfatal myocardial infarction combined.¹⁸ Four major prespecified secondary outcomes were all-cause mortality, fatal and nonfatal stroke, combined CHD (the primary outcome), coronary revascularization, hos-



Taller de lectura crítica: CASPe

3 ¿Fueron adecuadamente considerados hasta el final del estudio todos los pacientes que entraron en él?

- Evita sesgos de seguimiento.
- Análisis de sensibilidad:** comparar los resultados obtenidos suponiendo que los pacientes perdidos en cada rama presentaron ocurrencia de un resultado o no lo presentaron. Si la estimación del efecto en ambos casos es muy dispar (pasando de un efecto favorable al tratamiento A, a un efecto favorable al tratamiento B), las pérdidas suponen un sesgo que cuestiona la validez de los resultados.
- ITT:** cada paciente es analizado en el grupo al que fue inicialmente asignado, aunque no haya tomado la medicación prescrita. De esta forma, se mantiene la homogeneidad en las características de los grupos y el análisis se realiza en la posición más conservadora.



Taller de lectura crítica: CASPe

3 ¿Fueron adecuadamente considerados hasta el final del estudio todos los pacientes que entraron en él?

cal trials center.¹⁸ Hospitalized outcomes were primarily based on clinic investigator reports, and copies of death certificates and hospital discharge summaries were requested. Among all combined CVD events that resulted in deaths, hospitalizations, or both, the proportion with documentation (ie, a death certificate or a hospital discharge summary) was 99% in all 3 treatment groups. In addition, searches for outcomes were accomplished through the Center for Medicare and Medicaid Services, the Department of Veterans Affairs, the National Death Index, and the Social Security Administration databases. A death was ascertained by clinic report or by match with the aforementioned databases plus a confirmatory death certificate. A death pending confirmation is one found using databases but for which a confirmatory death certificate has not yet been obtained. Medical reviewers from the clinical trials center verified the physician-assigned diagnoses of out-

question on a serious adverse event form.

Statistical Methods

To maximize statistical power, 1.7 times as many participants were assigned to the diuretic group as to each of the other 3 groups.¹⁸ Given the achieved sample size and expected event rate, treatment crossovers, and losses to follow-up, ALLHAT had 83% power to detect a 16% reduction in risk of the primary outcome between chlorthalidone and each other group at a 2-sided $\alpha = .0178$ ($z = 2.37$) to account for the 3 original comparisons.²⁸ Data were analyzed according to participants' randomized treatment assignments regardless of their subsequent medications (intention-to-treat analysis). Cumulative event rates were calculated using the Kaplan-Meier method. Although rates are presented only through 6 years, both the log-rank test and Cox proportional hazards regression model incorporated the participant's entire trial experience to

interaction with the Cox proportional hazards regression model by using $P < .05$. SAS version 8.0 (SAS Institute, Cary, NC) and STATA version 7 (Stata Corp, College Station, Tex) were used for statistical analyses.

A National Heart, Lung, and Blood Institute-appointed data and safety monitoring board met at least annually to review the accumulating data and to monitor for safety and efficacy. The Lan-DeMets version of the O'Brien-Fleming group sequential boundaries was used to assess treatment group differences, and conditional power was used to assess futility.^{30,31}

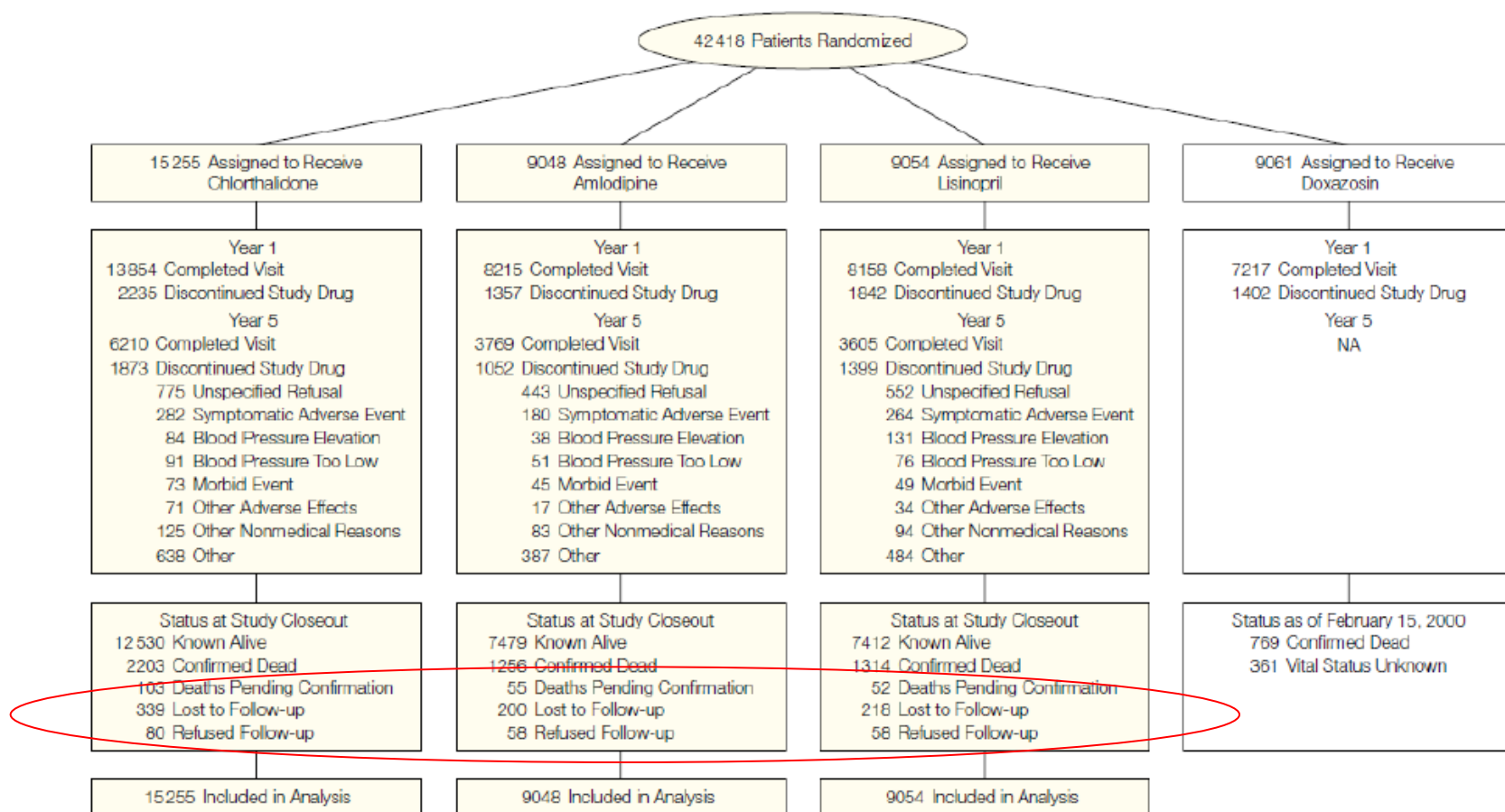
RESULTS

Patient Characteristics

TABLE 1 presents baseline characteristics for the 33357 participants in the chlorthalidone, amlodipine, and lisinopril treatment groups. The mean age was 67 years; 47% were women, 35% were black, 19% were Hispanic, and 36% were diabetic. There were nearly



Taller de lectura crítica: CASPe



2,7% pérdidas C, 3% pérdidas L,
2,8% pérdidas A.



Taller de lectura crítica: CASPe

4 ¿Se mantuvieron ciegos al tratamiento los pacientes, los clínicos y el personal del estudio?

to national guidelines.^{4,23} Step 1 drugs were encapsulated and identical in appearance so that the identity of each agent was double-masked at each dosage level. Dosages were 12.5, 12.5 (sham



Taller de lectura crítica: CASPe

5 ¿Fueron similares los grupos al comienzo del ensayo?

- Variables potencialmente confusoras.
- Aleatorización correcta.
- Revisar la tabla de características basales de cada rama de estudio, valorando su similitud en proporción y confirmando que no falta ninguna importante!!!



Taller de lectura crítica: CASPe

Table 1. Baseline Characteristics of the ALLHAT Participants*

| Characteristic | No. of Participants (%) | | |
|---|--------------------------------|--------------------------|--------------------------|
| | Chlorthalidone (n = 15 255) | Amlodipine (n = 9048) | Lisinopril (n = 9054) |
| Age, mean (SD), y | 66.9 (7.7) | 66.9 (7.7) | 66.9 (7.7) |
| Age range, y | | | |
| 55-64 | 6471 (42.4) | 3844 (42.5) | 3869 (42.7) |
| ≥65 | 8784 (57.6) | 5204 (57.5) | 5185 (57.3) |
| Ethnicity | | | |
| White, non-Hispanic | 7202 (47.2) | 4305 (47.6) | 4262 (47.1) |
| Black, non-Hispanic | 4871 (31.9) | 2911 (32.2) | 2920 (32.3) |
| White Hispanic | 1912 (12.5) | 1108 (12.2) | 1136 (12.5) |
| Black Hispanic | 498 (3.3) | 302 (3.3) | 290 (3.2) |
| Other | 772 (5.1) | 422 (4.7) | 446 (4.9) |
| Women | 7171 (47.0) | 4280 (47.3) | 4187 (46.2) |
| Education, mean (SD), y | 11.0 (4.0) | 11.0 (3.9) | 11.0 (4.1) |
| Receiving antihypertensive treatment | 13 754 (90.2) | 8171 (90.3) | 8164 (90.2) |
| Blood pressure, mean (SD), mm Hg | 146 (16)/84 (10) | 146 (16)/84 (10) | 146 (16)/84 (10) |
| Treated at baseline | 145 (16)/83 (10) | 145 (16)/83 (10) | 145 (16)/84 (10) |
| Untreated at baseline | 156 (12)/89 (9) | 157 (12)/90 (9) | 156 (12)/89 (9) |
| Eligibility risk factors† | | | |
| Cigarette smoker | 3342 (21.9) | 1980 (21.9) | 1981 (21.9) |
| Atherosclerotic CVD‡ | 7900 (51.8) | 4614 (51.0) | 4684 (51.7) |
| History of MI or stroke | 3581 (23.5) | 2098 (23.2) | 2058 (22.7) |
| History of coronary revascularization | 1986 (13.0) | 1106 (12.2) | 1218 (13.5) |
| Other atherosclerotic CVD | 3604 (23.6) | 2145 (23.7) | 2152 (23.8) |
| Major ST depression or T-wave inversion | 1572 (10.4) | 908 (10.1) | 940 (10.5) |
| Type 2 diabetes | 5528 (36.2) | 3323 (36.7) | 3212 (35.5) |
| HDL-C <35 mg/dL | 1798 (11.8) | 1018 (11.3) | 1061 (11.7) |
| LVH by electrocardiogram | 2467 (16.2) | 1533 (16.9) | 1474 (16.3) |
| LVH by echocardiogram | 695 (4.6) | 411 (4.6) | 402 (4.5) |
| History of CHD at baseline§ | 3943 (26.0) | 2202 (24.5) | 2270 (25.3) |
| Body mass index, mean (SD) | 29.7 (6.2) | 29.8 (6.3) | 29.8 (6.2) |
| Current medication use | | | |
| Aspirin | 5426 (35.6) | 3268 (36.1) | 3258 (36.0) |
| Estrogen supplementation | 1273 (17.8) | 752 (17.6) | 727 (17.4) |



Taller de lectura crítica: CASPe

6 ¿Al margen de la intervención en estudio los grupos fueron tratados de igual modo?

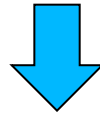
- Relación de **causalidad**
- Identificar **cointervenciones** diferenciales

Al describir el tratamiento en el apartado de material, los autores indican (página 2982, 3ª columna 1º párrafo) que las medidas no farmacológicas siguieron las guías de práctica clínica vigentes. En el apartado de resultados se detalla (página 2984) la adherencia a las visitas de seguimiento y la medicación antihipertensiva abierta (conocida por el clínico) que se añadió en cada grupo en los estadios 2 y 3.



Taller de lectura crítica: CASPe

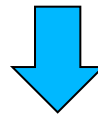
Preguntas 7 y 8



Importancia clínica



Magnitud del efecto (cantidad absoluta) en relación al tipo de efecto (deseable o adverso) que se mida.



No tiene relación con la significación estadística!!!



Taller de lectura crítica: CASPe

7 ¿Es muy grande el efecto del tratamiento?

Analizar en que forma se comunican los resultados, su adecuación y magnitud del efecto:

- RR, OR, RAR, NNT, en el caso de variables binarias (ACV si/no, etc).
- Diferencia de medias, de medianas etc. en el caso de variables continuas (tiempo de supervivencia libre de enfermedad, puntuación escala calidad de vida, etc.).

8 ¿Cuál es la precisión de este efecto?

IC95%



Taller de lectura crítica: CASPe

- ❑ Observamos que tanto para la variable principal de resultado como para las variables secundarias el riesgo es similar tanto para los tratados con lisinopril como con amlodipino respecto a los tratados con diurético (clortalidona).
- ❑ El trabajo demuestra la ausencia de mayor efecto de los dos primeros en relación al diurético al mostrar intervalos de confianza que incluyen la unidad en todos los casos.
- ❑ Por otra parte, los intervalos de confianza son muy estrechos. Esto indica una alta precisión en las estimaciones del efecto.



Taller de lectura crítica: CASPe

9 ¿Pueden aplicarse estos resultados en tu medio o población local?

- ¿Son los pacientes del estudio suficientemente similares a los de nuestro centro? Ver criterios de inclusión/exclusión y tabla de características basales de los pacientes.
- ¿Son las pautas de tratamiento estudiadas y la forma de seguimiento adecuadas para realizarlas en mi centro con los medios de que dispongo?



Taller de lectura crítica: CASPe

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

- ¿Se comunican en el artículo resultados de todos los aspectos que consideras importante conocer en tus pacientes, incluyendo los efectos secundarios adversos de los tratamientos?
- En caso negativo, ¿puede su desconocimiento afectar tu toma de decisiones?
- Cada vez es más frecuente encontrar al final de un ECA, tal como establece el acuerdo CONSORT, una declaración de conflicto de intereses. Los autores deben indicar quién patrocina el ensayo, las ayudas recibidas y el papel del promotor (página 2995, 1ª columna).



Taller de lectura crítica: CASPe

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

- Reflexión personal en la que la experiencia personal y el conocimiento del medio profesional propio es muy importante.
- El estudio demuestra que los beneficios del tratamiento de la HTA, en pacientes con riesgo cardiovascular, de un diurético son similares a los obtenidos con un IECA ó un calcioantagonista, medidos como eventos cardiovasculares mayores y menores a los 5 años de seguimiento. Por otra parte, los controles de las cifras tensionales eran adecuados.



Taller de lectura crítica: CASPe



XI CURSO DE EVALUACIÓN Y
SELECCIÓN DE MEDICAMENTOS

Servicios de Farmacia | Hospitales Virgen del Rocío y Son Espases


Significación clínica

ENSAYOS DE EQUIVALENCIA Y NO INFERIORIDAD: VALOR DELTA

- Es la máxima diferencia entre los tratamientos que consideramos CLÍNICAMENTE IRRELEVANTE. Es un intervalo definido entre dos límites: δ y 0
- Su elección es muy controvertida, no deriva de una regla matemática, sino que requiere debate, consenso clínico y acuerdo con las agencias reguladoras.
- Debe quedar definido y justificado al comienzo del estudio.
- Depende de la variable utilizada. En una variable final de gran relevancia clínica, el valor delta debe ser más reducido que si es una variable intermedia o de menor relevancia clínica.
- Es diferente según el tipo de fármaco. No existen criterios preestablecidos, aunque en algunos casos las agencias han emitido directrices a este respecto.



Significación clínica

 European Medicines Agency
Pre-authorisation Evaluation of Medicines for Human Use

London, 27 July 2005
Doc. Ref. EMEA/CPMP/EWP/2158/99

**COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE
(CHMP)**

GUIDELINE ON THE CHOICE OF THE NON-INFERIORITY MARGIN

| | |
|--|-----------------|
| DRAFT AGREED BY THE EFFICACY WORKING PARTY | December 1999 – |
| ADOPTION BY COMMITTEE FOR RELEASE FOR CONSULTATION | 1 |
| END OF CONSULTATION (DEADLINE FOR COMMENTS) | 1 |
| AGREED BY WORKING PARTY | 1 |
| ADOPTION BY COMMITTEE | 1 |
| DATE FOR COMING INTO EFFECT | 1 |

- It is not appropriate to define the non-inferiority margin as a proportion of the difference between active comparator and placebo. Such ideas were formulated with the aim of ensuring that the test product was superior to (a putative) placebo; however they may not achieve this purpose. If the reference product has a large advantage over placebo this does not mean that large differences are unimportant, it just means that the reference product is very efficacious.
- It is not appropriate to use effect size (treatment difference divided by standard deviation) as justification for the choice of non-inferiority margin. This statistic provides information on how difficult a difference would be to detect, but does not help justify the clinical relevance of the difference, and does not ensure that the test product is superior to placebo.
- The choice of margin should be independent of considerations of power. It should be based upon the clinical and statistical principles noted in later sections of this document and not upon issues of sample size, as the size of the clinically important difference is not altered by the size of the study. A small study is not a justification for a wider non-inferiority margin.

Significación clínica



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

14 May 2012
CPMP/EWP/1080/00 Rev. 1
Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)

Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus

When predefining a non-inferiority margin, it should be considered that even apparently small reductions in HbA1c have been shown to be clinically relevant in terms of risk reduction of diabetic complications. A margin of 0.3% (3 mmol/mol) is generally considered as acceptable. However, the criteria for non-inferiority must be well discussed regarding its clinical relevance in relation to the expected effect on HbA1c which, amongst others, depends on baseline HbA1c. If non-inferiority cannot convincingly be demonstrated, it is necessary to balance the degree of the observed or potential inferiority against some other clinical advantage regarding safety, tolerability, compliance, and/or improvement in cardiovascular risk profile.

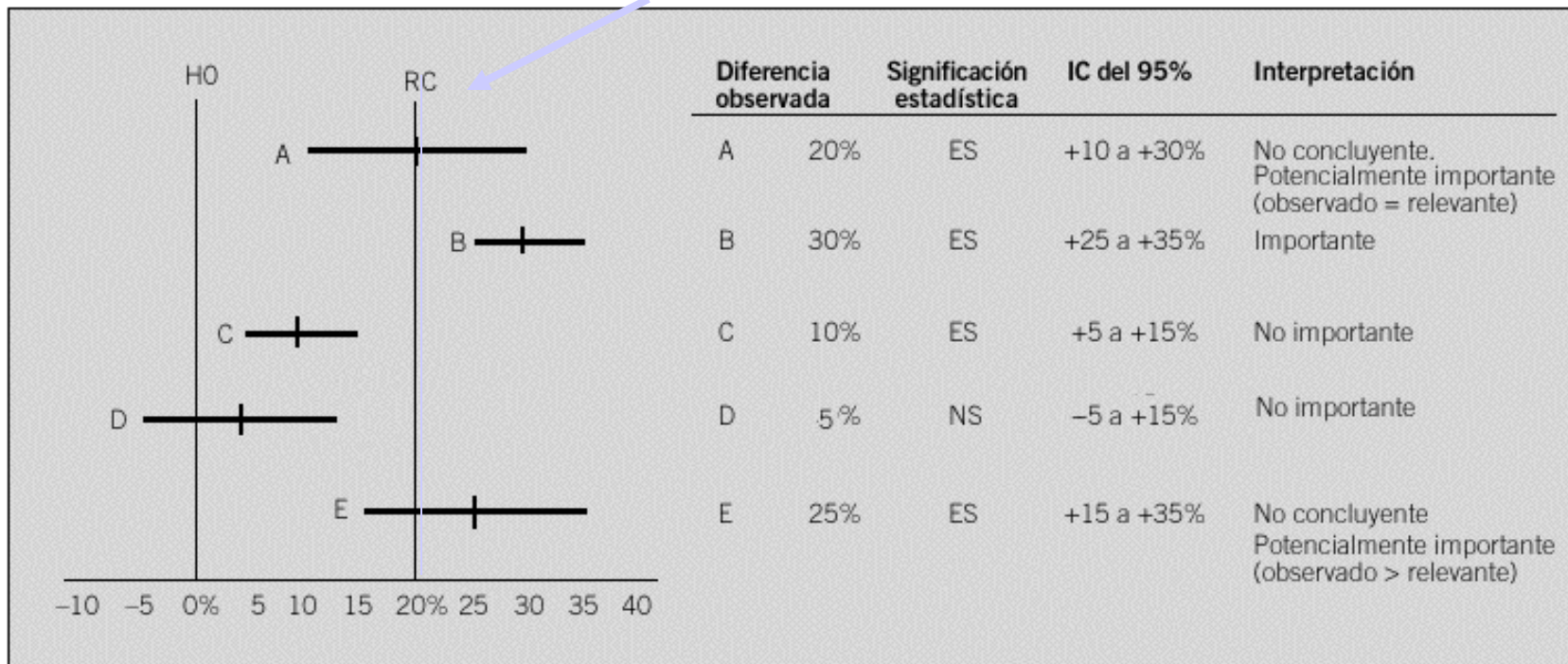


XI CURSO DE EVALUACIÓN Y
SELECCIÓN DE MEDICAMENTOS

Servicios de Farmacia | Hospitales Virgen del Rocío y Son Espases

Diferenciar entre significación estadística y significación clínica relevante

RAR (IC 95%): ¿Atraviesa el valor de relevancia clínica?





Tratamiento estándar superior

RAR

Tratamiento nuevo superior

Superior estadísticamente

Superioridad clínica

Equivalente

No-Inferior (equivalente o superior)

Inferior estadísticamente

Inferioridad clínica



-%

0%

+%

Mínimo valor de relevancia clínica
(valor delta en estudios de equiv o no inferioridad)

Conclusiones

1. Podemos decir que un ensayo clínico es válido si permite asegurar que el efecto observado es debido a la **diferente intervención que han recibido el grupo intervención y el grupo control y no a otros factores** que puedan haber conducido a una falsa conclusión.
2. La calidad formal de una publicación no nos asegura la calidad del estudio, es decir, si su diseño es adecuado o no.

