

revisiones bibliográficas

metodología

- Evidence-Based Medicine in Surgery. The Importance of Both Experimental and Observational Study Designs. Merkow RP, Ko CY. *JAMA* 2011;306(4): 436-7.

En la medicina basada en la evidencia, el ensayo clínico controlado aleatorizado se considera el único método válido. A pesar de que en los últimos años se ha realizado investigación de alta calidad en la evaluación de la práctica quirúrgica con variedad de diseños, los resultados de ensayos clínicos controlados aleatorios han supuesto grandes cambios en el manejo quirúrgico de algunas patologías, como el cáncer de mama. No obstante, hay que destacar que con una investigación observacional bien diseñada se puede formular una pregunta clínica relevante que podría no ser contestada con un ensayo clínico controlado. Las limitaciones más conocidas de los estudios observacionales son la sobreestimación del tamaño del efecto y los sesgos o factores de confusión inevitables. Pero para reducir el efecto de estas limitaciones, los investigadores pueden aplicar técnicas metodológicas y estadísticas. Además, los ensayos clínicos controlados también tienen limitaciones a tener en cuenta, especialmente en la evaluación de técnicas o procedimientos quirúrgicos, donde la estandarización es compleja. Existen ejemplos ilustrativos de que una investigación observacional bien diseñada puede ser realizada en la práctica quirúrgica.

Se concluye que, en comparación con los ensayos utilizados para la aprobación de fármacos no huérfanos para el tratamiento del cáncer, los ensayos claves de los medicamentos huérfanos aprobados recientemente para el tratamiento del cáncer fueron más frecuentemente de tamaños muestrales más pequeños, de diseño no aleatorizado y no enmascarado y con variables subrogadas para evaluar eficacia.

- Dechartres A, Boutron I, Trinquart L, Charles P, Ravaud P. Single-center trials show larger treatment effects than multicenter trials: evidence from a meta-epidemiologic study. *Ann Intern Med* 2011;155:39-51.

En este estudio se examinó si los estimadores del efecto del tratamiento evaluado obtenidos en ensayos clínicos unicéntricos son diferentes de los obtenidos en ensayos multicéntricos. Se examinaron 48 metanálisis con un total de 223 ensayos clínicos unicéntricos y 198 multicéntricos.

Se observó que en los ensayos clínicos unicéntricos se obtuvo un efecto del tratamiento mayor que el obtenido en los multicéntricos. El ajuste según el tamaño de la muestra dio resultados consistentes, al igual que el ajuste por el riesgo de sesgo en cada ensayo clínico.

Estos resultados sugieren que cuando se interpretan los resultados de ensayos clínicos y de los metanálisis que los incluyen, se debe tener en cuenta el número de centros participantes en un ensayo.

- Siontis KCM, Evangelou E, Ioannidis JPA. Magnitude of effects in clinical trials published in high-impact general medical journals. *Int J Epidemiol* 2011;40:1280-91.

ANTECEDENTES: El objetivo de este estudio fue evaluar si las revistas médicas con factor impacto elevado muestran de manera sistemática resultados más favorables a las intervenciones experimentales, en comparación con el resto de las publicaciones médicas.

MÉTODOS: Se revisaron las revisiones sistemáticas de la Cochrane Database (nº 4, 2009) y los metanálisis publicados en cuatro revistas médicas en 2008 y 2009. Los artículos incluidos en el estudio fueron 51 metanálisis binarios (de comparación de dos modalidades terapéuticas) y 51 ensayos clínicos publicados en NEJM, JAMA y Lancet. La magnitud del efecto en los ensayos publicados en estas revistas fue comparada con la de los demás ensayos contenidos en los metanálisis de la Cochrane Database, y se calcularon valores de OR resumida (ORr). En otros análisis adicionales se examinaron por separado los ensayos publicados de manera precoz y los publicados de manera tardía en las revistas citadas de factor impacto elevado, y también el efecto en cada una de las revistas examinadas.

RESULTADOS: Se analizaron en total 79 metanálisis con 1.043 ensayos clínicos. Los ensayos publicados en las revistas de factor impacto elevado mostraron magnitudes de efecto parecidas a las de los ensayos publicados en otras revistas, pero mostraron resultados más favorables cuando se trató de ensayos clínicos de pequeño tamaño. Cuando los ensayos publicados en las revistas de factor impacto elevado tenían menos de 40 acontecimientos, el valor de OR fue de 1,64 (IC95%, 1,23-2,18). La diferencia fue especialmente marcada cuando se compararon los pequeños ensayos precoces publicados en las revistas de factor impacto elevado con los ensayos publicados más tarde [OR = 2,68 (IC95%, 1,33-5,38)]. Los ensayos publicados de manera tardía en revistas con factor impacto elevado no mostraron una exageración consistente de la magnitud del efecto. Tampoco se registraron diferencias entre las tres revistas analizadas.

CONCLUSIONES: Los ensayos de pequeño tamaño publicados en las revistas médicas más prestigiosas muestran efectos más favorables que las intervenciones experimentales, y esto es especialmente cierto para los ensayos de publicación precoz en estas revistas. No se observó una exageración de la magnitud del efecto en los ensayos de gran tamaño publicados en estas revistas.

ética

- Curfman GD, Redberg RF. Medical devices-balancing regulation and innovation. *N Engl J Med*. 2011 Sep 15;365:975-7.

En EEUU la FDA aprobó en 2005 una nueva prótesis de cadera que suponía un teórico avance respecto a una prótesis previa. El nuevo modelo, a diferencia del previo que estaba formado por una bola de metal insertada en una copa de plástico, era completamente metálico, lo que hacía prever una mayor duración y resistencia. La actual legislación norteamericana de investigación con productos sanitarios no exige la realización de estudios clínicos cuando se cree que el nuevo producto es equivalente a uno ya comercializado. El 49% de las nuevas prótesis tuvieron que ser retiradas a los 6 años de su implantación, con lo que la supuesta innovación supuso una tragedia para muchos pacientes. Antes de su retirada en 2010, se habían implantado cerca de 100.000 prótesis. Los intentos del Congreso Norteamericano para que la aprobación de estos productos sanitarios de clase III requiera la realización de estudios clínicos ha resultado infructuosa. El Instituto de Medicina Norteamericano (IOM) ha manifestado que la actual legislación no asegura la eficacia y la seguridad de estos productos, y recomienda la modificación de la legislación actual y la implantación de un programa de vigilancia postautorización de estos productos. Esta postura del IOM ha sido duramente atacada por la industria de productos sanitarios y por políticos de estados en los que se hallan dichas empresas. La FDA no está por la labor de implementar los cambios comentados

en la legislación, aunque se muestra abierta a otros cambios. Los reguladores no deberían pensar en crear puestos de trabajo dedicados a la creación de productos peligrosos para la salud.

(NOTA: todas las frases son traducciones)

- Taljaard M, McRae AD, Weiher C, Bennett C, Dixon S, Taleban J, et al. Inadequate reporting of research ethics review and informed consent in cluster randomised trials: review of random sample of published trials. *The New England Journal of Medicine* 2011;342:d2496doi:10.1136/bmj.d2496.

Los ensayos clínicos (EC) comunitarios o EC clúster, en los cuales se aleatorizan grupos de participantes más que individuos, pueden conllevar algunas dificultades en el cumplimiento de algunos de los requisitos éticos de la Declaración de Helsinki y los requisitos de publicación de la *International Committee of Medical Journal Editors*: hacer constar en la publicación la aprobación del estudio por un Comité de Ética de Investigación Clínica (CEIC) y la obtención del consentimiento informado. El objetivo del estudio es evaluar el cumplimiento de estos requisitos en la publicación de los EC clúster, la evolución del cumplimiento a lo largo del período de tiempo entre 2000 y 2008, y determinar algunas características metodológicas de los EC asociadas a un mejor cumplimiento de los mismos. Se incluyó una muestra aleatoria de 300 EC publicados entre 2000 y 2008. Los resultados indican que en un 26% (77) de las publicaciones de los EC no se especifica la aprobación por un CEIC, con un claro descenso de la proporción a lo largo del tiempo (del 48% en 2001 al 5% en 2008). La referencia a la aprobación por un CEIC es más frecuente en los artículos publicados en revistas de mayor factor de impacto, cuando la recogida de los resultados de la intervención se mide de manera individual y cuando se tiene en cuenta la característica clúster tanto en el cálculo del tamaño muestral como en el análisis de los resultados. En un 31% de los EC publicados no se hace referencia a la obtención del consentimiento. Esta proporción también se redujo a lo largo de los años del período de estudio (del 64% en 2001 al 5% en 2008), y los estudios que con mayor frecuencia especifican la obtención del consentimiento son aquellos en los que la intervención y la recogida de datos se hace a nivel individual.

- Sorenson C, Naci H, Cylus J, Mossialos E. Evidence of comparative efficacy should have a formal role in European drug approvals. *BMJ*. 2011 Sep 6;343:d4849.

Muchos medicamentos se aprueban con estudios que sólo han demostrado superioridad respecto a placebo. La información comparativa con tratamientos ya existentes es necesaria porque existe el riesgo de que se aprueben medicamentos con una eficacia o seguridad peor a los tratamientos ya disponibles. El caso reciente de la rosiglitazona es un ejemplo. Además, la ausencia de estos datos comparativos dificulta las decisiones de financiación de los nuevos medicamentos. En este estudio se describen las ventajas y desventajas de los diversos tipos de estudios disponibles para comparar la eficacia de varios tratamientos. Los autores defienden que la demostración de la no inferioridad de los nuevos medicamentos respecto a los ya existentes debería ser un requerimiento formal de las autoridades reguladoras para su aprobación. También proponen una aprobación “progresiva” de medicamentos en determinadas situaciones. Por ejemplo, un medicamento puede ser aprobado inicialmente con resultados basados en variables subrogadas, exigiendo la realización de estudios postautorización que recojan información basada en variables clínicas. El artículo finaliza poniendo de relieve la actual falta de acceso público a la información de los estudios realizados con los medicamentos de reciente aprobación.

Inma Fuentes, Roser Llop, Alexis Rodríguez. *Fundació Institut Català de Farmacologia. Barcelona*
Pilar Hereu. *Servei de Farmacologia Clínica. Hospital Universitari de Bellvitge*