Análisis de resultados de ensayos clínicos

Introducción

Cuando las compañías farmacéuticas realizan ensayos clínicos, los datos médicos de los pacientes que participan (pero no sus datos personales) se recopilan en una base de datos junto con los resultados de las mediciones realizadas. A continuación, se realizan análisis estadísticos para evaluar formalmente los resultados de los ensayos.

Los análisis de los resultados de los ensayos clínicos incluyen tres áreas de interés:

- Información demográfica y de referencia
- Eficacia
- Seguridad

Estas áreas se describen a continuación. El tipo y el diseño del ensayo clínico son factores importantes para la interpretación de los análisis estadísticos.

Información demográfica y de referencia

¿Quiénes han participado en el ensayo? Los efectos de un fármaco pueden variar considerablemente entre distintos grupos de pacientes. Por lo tanto, es importante conocer los datos de todos los pacientes del ensayo:

- Edad
- Sexo
- Origen étnico
- Gravedad de la enfermedad

En general, cuanto mayor sea la correspondencia entre un grupo del ensayo y una población de interés, mayor será la relevancia de los resultados.

Eficacia

¿En qué medida ha sido eficaz el fármaco del ensayo? Esta parte del análisis se basa en «criterios de valoración» predefinidos. Hay una serie de mediciones específicas relacionadas con la enfermedad en cuestión. Los criterios de valoración se determinan por anticipado en el protocolo del ensayo (documento en el que se describe detalladamente cómo se va a realizar el ensayo).

Los criterios de valoración en general se clasifican del modo siguiente:

- Criterios «objetivos» de valoración: se trata de datos numéricos con una importancia clínica intrínseca. Por ejemplo, el periodo de supervivencia del paciente o la proporción de pacientes recuperados de una infección.
- Criterios «subjetivos» de valoración: son aquellos en los que puede influir el proceso de medición o cuya reproducibilidad es cuestionable. Por ejemplo, pueden ser un cuestionario sobre la calidad de vida o la descripción del estado de ánimo del paciente en un momento dado. Para poder hacer un análisis estadístico, los criterios subjetivos de valoración se deben convertir a un formato numérico. Este proceso puede ser discutible, ya que se suele basar en datos subjetivos y puede dar lugar a incoherencias.
- Criterios «indirectos» de valoración: son aquellos que no forman parte directamente de la percepción del paciente de la enfermedad, pero que pueden estar estrechamente relacionados. Por ejemplo, es el caso de los resultados de las pruebas analíticas.

En general, los criterios objetivos de valoración son

preferibles a los criterios subjetivos e indirectos de valoración. Los criterios subjetivos e indirectos de valoración se deben evaluar minuciosamente para determinar en qué medida representan la enfermedad investigada.

La selección de los criterios de valoración depende en gran medida de la naturaleza de la enfermedad investigada. Por ejemplo, en el caso del cáncer, se pueden aplicar criterios objetivos de valoración obvios en forma de supervivencia, mientras que para evaluar la depresión es necesario aplicar criterios subjetivos de valoración. Otras enfermedades, como la diabetes, están relacionadas con criterios indirectos de valoración (por ejemplo, la glucemia).

Seguridad

¿Qué efectos secundarios ha provocado el fármaco? Siempre que el médico que realiza el ensayo clínico ve a un paciente, le pregunta si ha experimentado alguna reacción adversa. La información sobre estos «acontecimientos adversos» se recopila y analiza posteriormente para establecer una posible relación causal con el fármaco investigado. Si se establece esta relación causal, el acontecimiento adverso se convierte en una «reacción adversa» o un efecto secundario. Se debe prestar especial atención a las reacciones adversas «graves» (reacciones potencialmente mortales o que tienen como resultado la hospitalización o anomalías congénitas).

Tipo de ensayo clínico

Las dimensiones, la duración y el diseño de los ensayos clínicos pueden variar considerablemente. Estos factores son esenciales para la interpretación de los resultados de los ensayos.

El diseño de ensayo clínico más revelador es la «comparación aleatorizada con enmascaramiento doble». En este caso, algunos

pacientes reciben el nuevo fármaco y otros pacientes reciben un tratamiento alternativo. El tratamiento alternativo, llamado en ocasiones «de referencia», puede ser:

- un **placebo** (tratamiento «simulado» inactivo);
- un **tratamiento comparativo activo** (normalmente, un tratamiento conocido para la enfermedad investigada).

Los participantes se asignan a cada grupo del ensayo al azar. El ensayo se prepara de modo que mientras el estudio esté en curso ningún médico o paciente sepa quién recibe qué tratamiento. Si el ensayo se diseña de este modo, se aplica un «enmascaramiento doble». El enmascaramiento doble reduce la posibilidad de sesgo en los resultados.

En estos ensayos, los resultados se presentan teniendo en cuenta la diferencia entre el grupo que recibe el nuevo fármaco y el grupo que recibe el tratamiento de referencia:

- Si se realiza una comparación con un placebo, esta diferencia es una medición del efecto real del nuevo fármaco.
- Si se realiza una comparación con un tratamiento comparativo activo, esta diferencia proporciona información para comparar el nuevo fármaco con los tratamientos usados en la práctica médica actual.

En ambos casos, es probable que se describan dos aspectos relacionados con esta diferencia:

- **Tamaño***:* suele ser la diferencia real registrada en un ensayo concreto en combinación con un «intervalo de confianza del 95 %». Este intervalo se corresponde con una certeza del 95 % de que la diferencia real es aplicable a la población. Aunque se puede detectar una significación estadística, es posible que no sea clínicamente relevante. En términos generales, cuanto mayor es la diferencia, más probable es que sea clínicamente relevante (aumentar la supervivencia un año

tiene más relevancia clínica que aumentarla un día).

- **Significación estadística**: dado que algunas personas responden mejor que otras al tratamiento, siempre existe el riesgo de que la diferencia entre los grupos observada en un ensayo clínico se deba a la casualidad. Por ejemplo, esto puede ocurrir si todos los pacientes que responden bien al tratamiento se han asignado aleatoriamente a un grupo y los pacientes que responden mal al tratamiento se han asignado al otro grupo. Los estadísticos pueden calcular la probabilidad de que esto haya ocurrido en un ensayo clínico determinado y expresan el resultado como un «valor de p».

Un valor de p de 0,05 significa que hay una probabilidad del 5 % o de 1 uno de cada 20 de que la diferencia se deba a la casualidad. De forma convencional, esto se considera el umbral para aceptar los resultados como «estadísticamente significativos». Es importante tener en cuenta que el término «significativo» en este contexto no está en absoluto relacionado con la importancia médica de los resultados. Tan solo es una confirmación de que es improbable que el resultado sea casual. Por ejemplo, un aumento de un metro en un paseo de seis minutos, en un ensayo lo bastante grande, puede ser estadísticamente significativo (es decir, no es probable que se deba a la casualidad), pero no tendría ningún valor clínico para un paciente con insuficiencia cardíaca o para su médico.

Un segundo grupo importante de ensayos clínicos, realizados a menudo para investigar la seguridad a largo plazo, son los ensayos «abiertos». En estos ensayos no se usa ningún grupo de referencia. Todos los participantes reciben el fármaco nuevo y se registra su experiencia. Dado que no puede haber diferencias entre los grupos (por casualidad o debido a los efectos terapéuticos reales), no es necesario realizar ninguna prueba de significación estadística. A pesar de estas desventajas, los ensayos abiertos se suelen realizar con un gran número de pacientes (hasta varios miles) de los que se

hace un seguimiento durante largos periodos (varios años en algunos casos). Por consiguiente, estos ensayos facilitan la detección de efectos secundarios infrecuentes o que tardan mucho tiempo en aparecer.

Los resultados de estos ensayos se presentan en tablas sencillas en las que se indican los distintos acontecimientos adversos y su frecuencia.