La estadística en los ensayos clínicos: el sesgo

Introducción

Los métodos estadísticos contabilizan formalmente las fuentes de variabilidad en las respuestas de los pacientes al tratamiento. l uso de la estadística permite al investigador clínico llegar a conclusiones razonables y precisas a partir de la información recogida, y tomar decisiones acertadas en un entorno de incertidumbre. La estadística es clave a la hora de prevenir errores y sesgos en la investigación médica. Este artículo abarca el concepto de sesgo en los ensayos clínicos.

¿Qué es el sesgo?

Sesgo es el ajuste (intencionado o no) en el diseño y/o realización de un ensayo clínico, así como en el análisis y la evaluación de los datos que pueden afectar a los resultados.

El sesgo puede afectar a los resultados de un ensayo clínico y hacer que estos no sean fiables.

El sesgo puede aparecer en cualquier fase de la investigación, p. ej. durante el diseño del ensayo, la recogida y análisis de datos, y la publicación.

Entre los tipos de sesgo más frecuentes encontramos:

- Sesgo de selección
- Sesgo de medición (puede ser tanto la recopilación de mediciones como su análisis e interpretación)
- Sesgo de publicación

Sesgo de selección (durante la selección de pacientes)

Si se seleccionan los pacientes de forma diferente conforme a su edad o estado de salud, los resultados del tratamiento podrán ser más prominentes en el grupo en el que los pacientes son más jóvenes y, por lo general, más sanos. Por lo tanto, no se podrá seguir atribuyendo cualquier diferencia de resultados entre los dos grupos de tratamiento únicamente al tratamiento recibido.

Cómo prevenir el sesgo de selección durante la selección de pacientes

La aleatorización pretende garantizar que dos (o más) grupos de tratamiento (ramas del tratamiento) sean comparables en términos de factores tanto conocidos como desconocidos, sobre todo en un gran número de pacientes.

Para ello, se asignan pacientes a las ramas del tratamiento usando técnicas de asignación aleatorias (al azar).

Una aleatorización de pacientes bien realizada permitirá al investigador evaluar los efectos del tratamiento observados (tasa de respuesta, supervivencia, etc.) sabiendo que los ha causado realmente el tratamiento y no otros factores (factores de confusión).

Sesgo de selección (en el momento del análisis)

Existen vario problemas comunes que pueden surgir durante la realización de un ensayo y que están relacionados con el cumplimiento por parte del paciente, con el protocolo (metodología del ensayo) y con el programa del tratamiento descrito. Por ejemplo:

- Puede que se haya interrumpido o modificado el tratamiento sin seguir las normas especificadas en el protocolo.
- Puede que se hayan retrasado las evaluaciones de la enfermedad o que no se hayan realizado.
- Puede que un paciente haya decidido dejar de participar en el ensayo, etc.
- Puede que, tras la aleatorización, los pacientes hayan resultado ser no aptos.

Imagine un ensayo clínico que compare un nuevo tratamiento experimental con los cuidados estándar. En dicho ensayo, algunos pacientes que toman el tratamiento experimental están demasiado enfermos para acudir a la siguiente visita según el calendario previsto. Un posible enfoque sería incluir en el análisis de resultados únicamente pacientes con un seguimiento completo, excluyendo del análisis a los pacientes que no pudieran asistir a todas las visitas. Sin embargo, al hacerlo, se selecciona un subgrupo de pacientes que, por definición, presentará una imagen artificialmente positiva del tratamiento que se está evaluando.

Cómo prevenir el sesgo en el momento del análisis

Una manera de hacerlo sería incluir a todos los pacientes aleatorizados en el análisis, sin tener en cuenta si han recibido el tratamiento o no; es decir, "una vez aleatorizado, siempre analizado". Se trataría del concepto estadístico denominado análisis por intención de tratar (AIT).

Los análisis AIT mantienen el equilibrio de las características de referencia de los pacientes entre las diferentes ramas del tratamiento obtenidas a partir de la aleatorización. Por lo tanto, se considera que los datos obtenidos del análisis AIT son más representativos en cuanto a la situación en la vida real.

Sesgo de medición (durante la recopilación de datos)

El sesgo de medición puede aparecer cuando los instrumentos, operaciones o sistemas para registrar datos presentan problemas o son defectuosos. Puede que un instrumento esté calibrado incorrectamente, o quizá la agenda de visitas del hospital no refleja correctamente los acontecimientos que no pueden observarse por otros medios.

Cómo prevenir el sesgo de medición (durante la recopilación de datos)

Por poner un ejemplo, si está sometiendo a prueba un fármaco que puede causar fiebre alta periódicamente (lo que indicaría daños hepáticos), únicamente es posible detectarlo si la frecuencia de las visitas al hospital refleja la aparición de la fiebre. Por lo tanto, los investigadores necesitan asegurarse de que una agenda de visitas adecuada lo permita y, por lo tanto, pueda disminuir el sesgo de medición.

Los investigadores también deben garantizar que todos los equipos utilizados estén calibrados, para asegurarse de que registran resultados precisos (Buenas prácticas de laboratorio (BPL)); es decir, su termómetro debería medir la temperatura correcta.

Enmascaramiento

También podemos prevenir el sesgo de medición mediante un proceso denominado enmascaramiento. En dicho proceso, los pacientes y/o investigadores ignoran el tratamiento asignado. En los ensayos de doble ciego, tanto los pacientes como los investigadores ignoran a quién se le ha asignado el tratamiento. Se cree que los ensayos de doble ciego producen resultados objetivos, dado que las expectativas del médico y del participante no afectan a los resultados. En los ensayos

de triple ciego, tanto los pacientes como los investigadores y los analistas ignoran quién ha recibido el tratamiento.

El enmascaramiento es especialmente relevante cuando el resultado del ensayo es subjetivo, como la reducción del dolor, o cuando se está comparando un tratamiento experimental con un placebo. Sin embargo, mientras que un ensayo aleatorizado de doble ciego se considera el patrón oro de los ensayos clínicos, el enmascaramiento puede no ser siempre factible:

- Los tratamientos pueden causar efectos adversos específicos que haga que sean fáciles de identificar.
- Los tratamientos pueden necesitar diferentes procedimientos de administración, o diferentes programas de tratamiento.

Sesgo de medición (durante el análisis de los datos)

En un ensayo clínico, es posible encontrar subgrupos de pacientes que responden mejor al tratamiento. Si se identifican los subgrupos y se usan para el análisis *tras* la recogida de datos, el sesgo es prácticamente inevitable. Los análisis de subgrupos implican dividir los participantes de un ensayo en subgrupos. Estos podrían basarse en:

- características demográficas (p. ej. sexo, edad);
- características de referencia (p. ej. un perfil genómico específico) o
- el uso de cualquier otra terapia en paralelo.

Sesgo de publicación

El sesgo de publicación significa que es más probable que se publiquen los resultados positivos de una investigación que los negativos. El sesgo de publicación es nocivo, porque

impide el acceso a los resultados negativos de la investigación. En otras palabras, la información disponible en los resultados publicados puede confundir a los investigadores que planeen realizar nuevos experimentos. Los resultados negativos pueden aportar información sobre la falta de eficacia de un tratamiento y la ausencia de justificación para continuar con el desarrollo. Para entendernos, si se publicaran más resultados de investigación negativos, podría impedirse que los investigadores cometieran los mismos errores. El sesgo de publicación actúa de dos maneras: puede que los investigadores no deseen presentar resultados negativos para su publicación, y también es posible que los editores, revistas y revisores expertos de artículos se nieguen a publicar resultados negativos. .

Cómo prevenir el sesgo de publicación

Existen iniciativas continuas para la disminución del sesgo de publicación. Una de ellas sería promover el registro de ensayos clínicos con fármacos antes de la implementación. Por ejemplo, el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (ICMJE, por sus siglas en inglés) no publicará ensayos que no estén registrados en registros públicos como el Registro de Ensayos Clínicos de la UE (https://www.clinicaltrialsregister.eu) o clinicaltrials.gov en Estados Unidos. Dichos registros permiten a los investigadores y pacientes conocer cuáles son los ensayos clínicos existentes, aunque no se hayan publicado nunca sus resultados, por lo que podrían ponerse en contacto con el promotor del ensayo o con sus investigadores para obtener acceso a los resultados.

A2-4.33.2-V1.2