

# Tópicos de Medicina Basada en la Evidencia



DEPTO. SALUD PUBLICA Y EPIDEMIOLOGIA  
UNIVERSIDAD DE LOS ANDES  
OCTUBRE DE 2011

ESTE AÑO, EL 28%  
DE LOS CHILENOS  
MORIRÁ DEBIDO A  
UNA ENFERMEDAD  
CARDIACA

**SOPROLE**  
*VitaPlus*

Vitaplus  
Multifruta 100ml



Vitaplus Multifruta Vitaplus Naranja Vitaplus Frambuesa

# Algunas conclusiones célebres

- “Es fácilmente demostrable que las investigación en Biología produce cáncer a las ratas” ...
- “Comer pepinillos es peligroso para la salud”... Un estudio reciente ha demostrado que todos aquellos que comieron pepinillos en 1849 están muertos...
- “Los hospitales son un potente factor pronóstico de muerte, Cuando se ingresa en un hospital son mucho mayores las probabilidades de morir que en cualquier otro sitio”...

## ¿ Qué se debe entender ?

- Antes del descubrimiento de Australia, los europeos no tenían ningún motivo para pensar que podía existir un cisne negro. Hasta que llegamos a Australia, y el descubrimiento de una sola ave acabó con siglos de evidencia. Este hecho ilustra una grave limitación de nuestro aprendizaje a partir de la observación y la experiencia. (Nassim Nicholas Taleb, autor de The Black Swan)
- El “no saber” sirve para retorcer los resultados de un estudio clínico. De ahí la importancia de contar con un buen metodólogo cuando se diseña una investigación y saber de metodología de la investigación cuando se lee.

**¡ Si es difícil es que lo estás haciendo mal !**

¿ Qué se debe esperar ?

- Algunos usan las estadísticas como el ebrio usa los faroles: para apoyo más que para la iluminación
- La única certeza que se puede obtener es una **probabilidad razonable**
- **Las estadísticas no son sustitutos del juicio**

# La Medicina Basada en la Evidencia (MBE)

## MBE es:

El uso racional, explícito, juicioso, y actualizado de la mejor evidencia científica aplicado al cuidado y manejo de pacientes individuales.

## MBE requiere:

La integración de la experiencia clínica individual con la mejor evidencia clínica externa derivada de los estudios de investigación sistemática.

# MBE y el nuevo paradigma del conocimiento médico

## Antes de la MBE:

La medicina se transmitía a través del conocimiento de los maestros y esto ha ocurrido así desde el inicio de los tiempos

## Después de la MBE:

Sin dejar de dar valor al conocimiento de la experiencia, una gran parte de la medicina sustenta sus decisiones en la contrastación científica del conocimiento

# Método científico positivista:

**Método Científico** es un procedimiento que se aplica al ciclo completo de la investigación, desde el enunciado del problema hasta la evaluación de los resultados obtenidos. Al aplicar el Método Científico se distinguen las siguientes etapas:

- **Detección y Enunciado del Problema:** Es la descripción de una situación problema o es el planteamiento de una pregunta.
- **Formulación de la Hipótesis:** Es una respuesta o explicación al problema enunciado, que se hace en base al conocimiento científico existente.
- **Deducción de una consecuencia verificable:** Como la hipótesis es una explicación general, a menudo ocurre que no se puede investigar directamente, luego se procede a deducir, lógicamente, consecuencias particulares de la hipótesis.

# Método científico positivista:

- Verificación de la consecuencia: En ciencias exactas esto se realiza usando lógica pura, sin embargo en ciencias no exactas la verificación se hace a través de la recolección de información o la observación de los fenómenos, lo que hace necesario la aplicación de Procedimientos Estadísticos.
- Conclusión: Consiste en la aceptación, modificación o total rechazo de la hipótesis planteada.

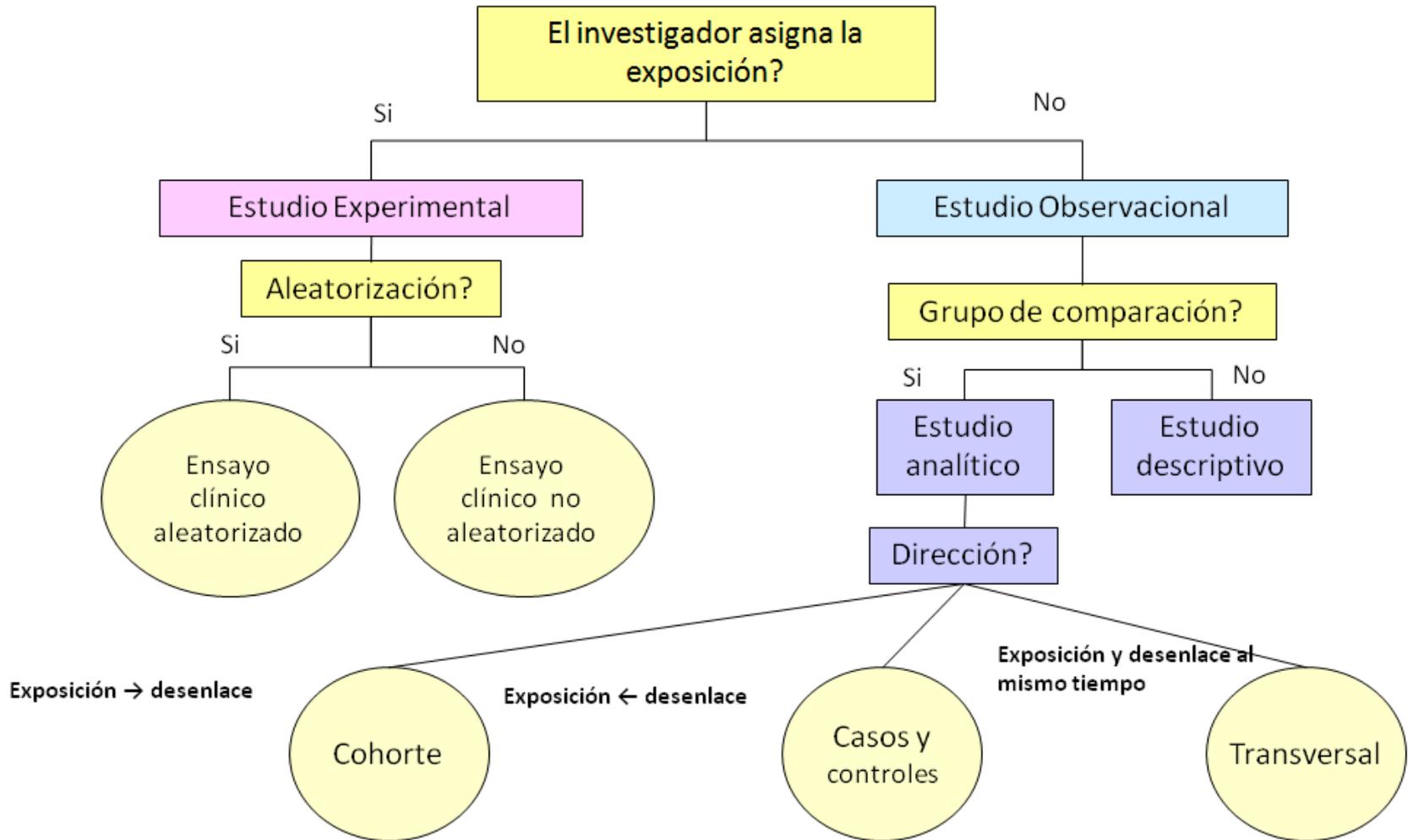
# Para la MBE ¿Qué es estadística?

- “Identificar la variabilidad de un fenómeno y tratar de explicarla”
- “Tomar decisiones bajo incertidumbre”

# El método científico sintetizado por el Dr. G. Guyatt para leer la evidencia

<b>P</b>	<b><i>Patients:</i></b> se refiere si están bien definidos los criterios de inclusión, población objetivo
<b>I</b>	<b><i>Intervention:</i></b> se refiere a si está bien definidos los grupos intervenidos o que serán comparados
<b>C</b>	<b><i>Comparison:</i></b> se refiere a si está bien definida la forma en que los grupos serán comparados, señalando los procedimientos estadísticos adecuados
<b>O</b>	<b><i>Outcome:</i></b> se refiere a si está bien definida la variable respuesta que será evaluada, su escala de medida, errores y sesgos en la medición
<b>S</b>	<b><i>Sample size:</i></b> se refiere a si el tamaño de muestra fue calculado o es suficiente para establecer conclusiones con una significación pequeña (error I) y potencia grande (error II pequeño)

# Algoritmo para la clasificación de estudios clínicos



# Tipos de estudio (I)

**Meta-análisis** es un estudio basado en la integración estructurada y sistemática de la información obtenida en diferentes estudios clínicos, sobre un problema de salud determinado.

En pro:

- Identifica y revisa los estudios controlados sobre un determinado problema para dar una estimación cuantitativa sintética de todos los estudios disponibles.
- Tiene mayor potencia estadística que los ensayos clínicos que incluye.

En contra:

- La heterogeneidad entre los ensayos incluidos, en términos de características clínicas y sociodemográficas de las poblaciones en cada ensayo, los métodos de evaluación clínica aplicados, la dosis, forma farmacéutica o pauta de dosificación del fármaco evaluado, etc.
- El posible sesgo de publicación, derivado de que no todos los ensayos clínicos realmente realizados han sido publicados, por resultados negativos o no esperados.

# Tipos de estudio (II)

**Estudio de cohorte** es un estudio epidemiológico, observacional, analítico, longitudinal prospectivo, en el que los individuos que componen los grupos de estudio se seleccionan en función de la presencia de una determinada característica o exposición. Estos individuos no tienen la enfermedad de interés y son seguidos durante un cierto periodo de tiempo para observar la frecuencia con que la enfermedad aparece en cada uno de los grupos. También se llama estudio de seguimiento, de proyección o de incidencia.

**Estudio de casos control**, es un estudio epidemiológico, observacional, analítico, en el que los sujetos son seleccionados en función de que tengan (casos) o no tengan (control) una determinada enfermedad, o en general un determinado efecto. Una vez seleccionados los individuos en cada grupo, se investiga si estuvieron expuestos o no a una característica de interés y se compara la proporción de expuestos en el grupo de casos frente a la del grupo de controles.

# Tipos de estudio (III)

**Estudio de serie de casos clínicos** es un estudio epidemiológico, descriptivo, que se limita a la simple identificación y descripción de un conjunto de casos clínicos que han aparecido en un intervalo de tiempo. En caso de nuevas enfermedades o fármacos, las series de casos contribuyen a la caracterización del perfil y delimitación de nuevas entidades nosológicas. Sin embargo para valorar la importancia de los antecedentes y posibles asociaciones es necesaria la presencia de un grupo control que sirva de referencia y comparación.

# El nivel de la evidencia

Nivel de Evidencia es un sistema jerarquizado, basado en las pruebas y estudios de investigación, que ayuda a los profesionales de la salud a valorar la solidez de los resultados obtenidos de una estrategia terapéutica.

Desde comienzos de la década del 2000, cualquier procedimiento realizado en Medicina, (preventivo, diagnóstico, terapéutico, pronóstico o rehabilitador), tiene que estar definido por su nivel de evidencia científica.

# El nivel de la evidencia (US agency for Health Care Policy Research)

**Ia:** La evidencia proviene de meta-análisis de ensayos controlados, aleatorizados, bien diseñados.

**Ib:** La evidencia proviene de, al menos, un ensayo controlado aleatorizado.

**IIa:** La evidencia proviene de, al menos, un estudio controlado bien diseñado sin aleatorizar.

**IIb:** La evidencia proviene de, al menos, un estudio no completamente experimental, bien diseñado, como los estudios de cohortes . Se refiere a la situación en la que la aplicación de una intervención está fuera del control de los investigadores, pero su efecto puede evaluarse.

**III:** La evidencia proviene de estudios descriptivos no experimentales bien diseñados, como los estudios comparativos, estudios de correlación o estudios de casos y controles.

**IV:** La evidencia proviene de documentos u opiniones de comités de expertos o experiencias clínicas de autoridades de prestigio o los estudios de series de casos .

# El grado de recomendación (US agency for Health Care Policy Research)

**A:** Requiere al menos un ensayo controlado aleatorizado de alta calidad y consistencia sobre la que basar la recomendación concreta (niveles de evidencia Ia y Ib).

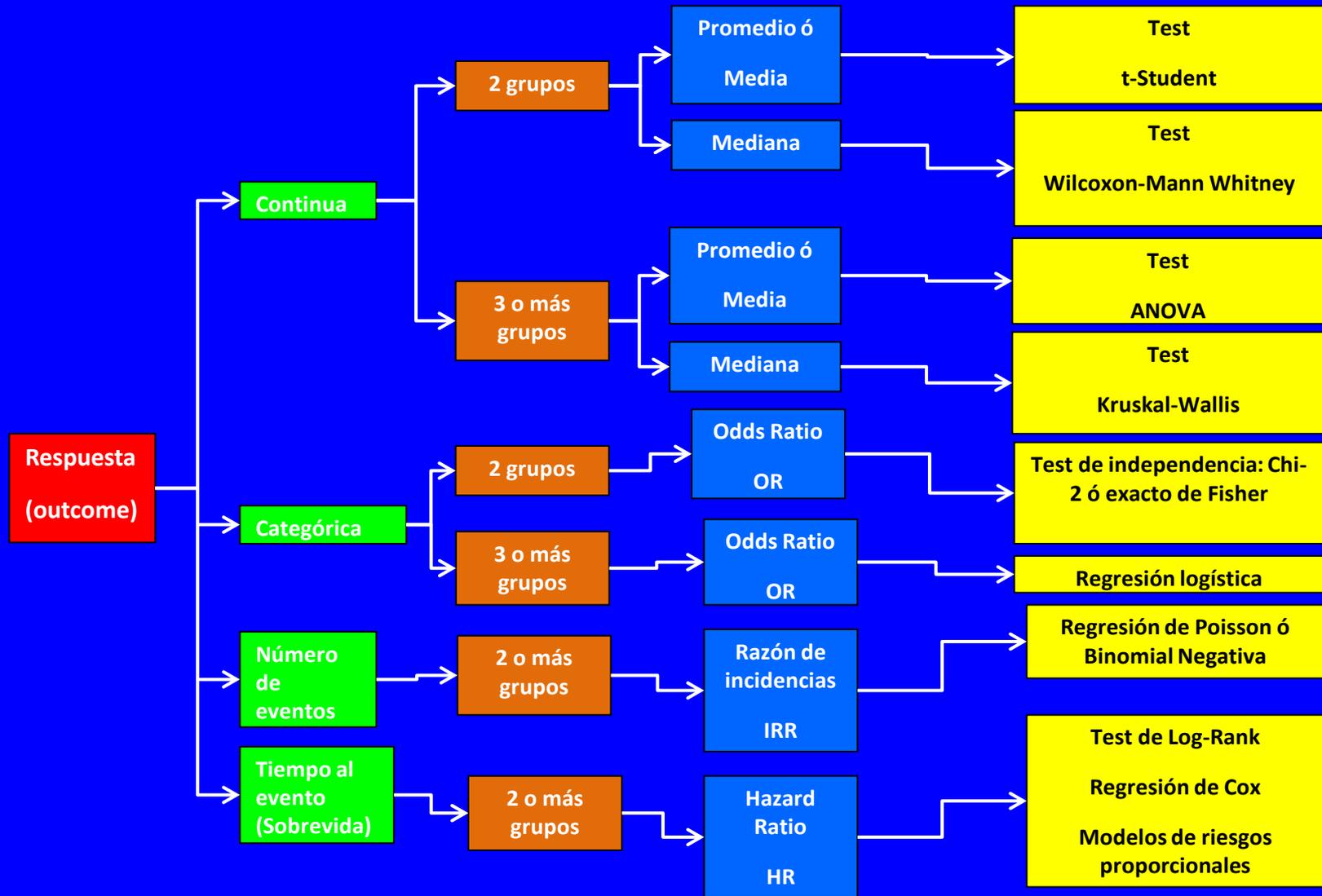
**B:** Requiere disponer de estudios clínicos bien realizados, pero no de ensayos clínicos aleatorios sobre el tema de la recomendación (niveles de evidencia IIa, IIb y III)

**C:** Requiere disponer de evidencia obtenida de documentos u opiniones de comités de expertos o experiencias clínicas de autoridades de prestigio. Indica la ausencia de estudios clínicos directamente aplicables y de alta calidad (nivel de evidencia IV).

# Dos conceptos básicos de la decisión estadística

- El p-value es la probabilidad de haber observado nuestro resultado si consideramos que la hipótesis nula es cierta.
- Y la potencia es el nivel de CREDIBILIDAD que nuestra experiencia le otorga a la hipótesis alternativa (de investigación).

# Análisis estadísticos usuales



## Ejemplo

### ✦ Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial

M Hallek\*, K Fischer\*, G Fingerle-Rowson, A M Fink, R Busch, J Mayer, M Hensel, G Hopfinger, G Hess, U von Grünhagen, M Bergmann, J Catalano, P L Zinzani, F Caligaris-Cappio, J F Seymour, A Berrebi, U Jäger, B Cazin, M Trneny, A Westermann, C M Wendtner, B F Eichhorst, P Staib, A Bühler, D Winkler, T Zenz, S Böttcher, M Ritgen, M Mendila, M Kneba, H Döhner, S Stilgenbauer, on behalf of an international group of investigators and the German Chronic Lymphocytic Leukaemia Study Group

**Methods** Treatment-naive, physically fit patients (aged 30–81 years) with CD20-positive chronic lymphocytic leukaemia were randomly assigned in a one-to-one ratio to receive six courses of intravenous fludarabine (25 mg/m<sup>2</sup> per day) and cyclophosphamide (250 mg/m<sup>2</sup> per day) for the first 3 days of each 28-day treatment course with or without rituximab (375 mg/m<sup>2</sup> on day 0 of first course, and 500 mg/m<sup>2</sup> on day 1 of second to sixth courses) in 190 centres in 11 countries. Investigators and patients were not masked to the computer-generated treatment assignment. The primary endpoint was progression-free survival (PFS). Analysis was by intention to treat. This study is registered with ClinicalTrials.gov, number NCT00281918.

The planned sample size was calculated on the basis of the primary endpoint, PFS. Data that were reported before the initiation of the study indicated that the median PFS was expected to be 40 months in the chemotherapy group (corresponding to a 66% PFS rate at 2 years), and 54 months in the chemoimmunotherapy group (corresponding to a 74% PFS rate at 2 years).<sup>15</sup> On the assumption that the hazard ratio (HR) was 0.741,

the assumption that the hazard ratio (HR) was 0.741, using a two-sided log-rank test at the 5% level with a power of 80%, and accounting for one interim analysis,

**Findings** 408 patients were assigned to fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab (chemoimmunotherapy group) and 409 to fludarabine and cyclophosphamide (chemotherapy group); all patients were analysed. At 3 years after randomisation, 65% of patients in the chemoimmunotherapy group were free of progression compared with 45% in the chemotherapy group (hazard ratio 0.56 [95% CI 0.46–0.69],  $p < 0.0001$ ); 87% were alive versus 83%, respectively (0.67 [0.48–0.92];  $p = 0.01$ ). Chemoimmunotherapy was more frequently associated with grade 3 and 4 neutropenia (136 [34%] of 404 vs 83 [21%] of 396;  $p < 0.0001$ ) and leucocytopenia (97 [24%] vs 48 [12%];  $p < 0.0001$ ). Other side-effects, including severe infections, were not increased. There were eight (2%) treatment-related deaths in the chemoimmunotherapy group compared with ten (3%) in the chemotherapy group.

Patients

Intervention

Comparison

Outcome

Sample size

## **Declaración de Intereses**

El Dr. Gabriel Cavada declara haber recibido honorarios ROCHE por concepto de dictar esta conferencia.

**¡ MUCHAS GRACIAS !**