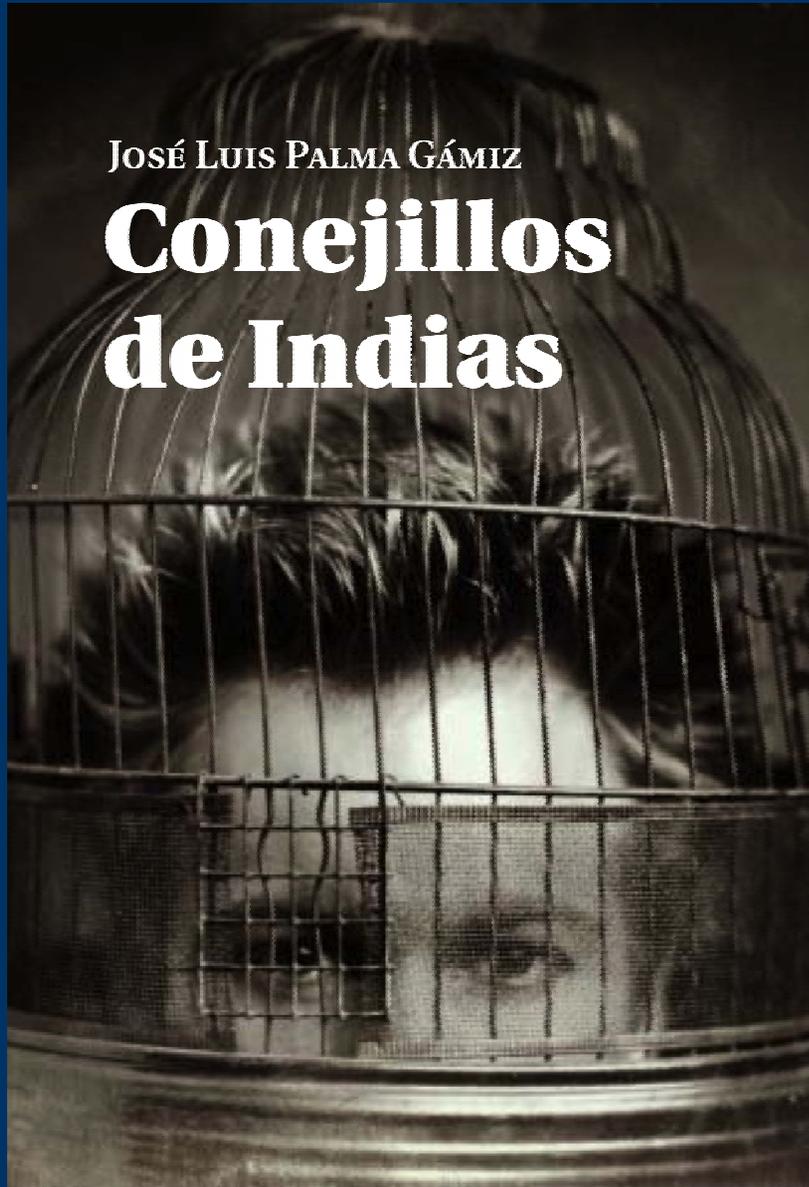


JOSÉ LUIS PALMA GÁMIZ

Conejillos de Indias



HOMOLEGENS

CONEJILLOS DE INDIAS

¿Qué es un ensayo clínico?

¿Cuáles son sus objetivos?

¿Qué papel juega la bioestadística?

¿Qué importancia tienen los marcadores biológicos?

¿Qué beneficios reales obtienen los pacientes a título individual?

¿Cuál sería la mejor metodología?

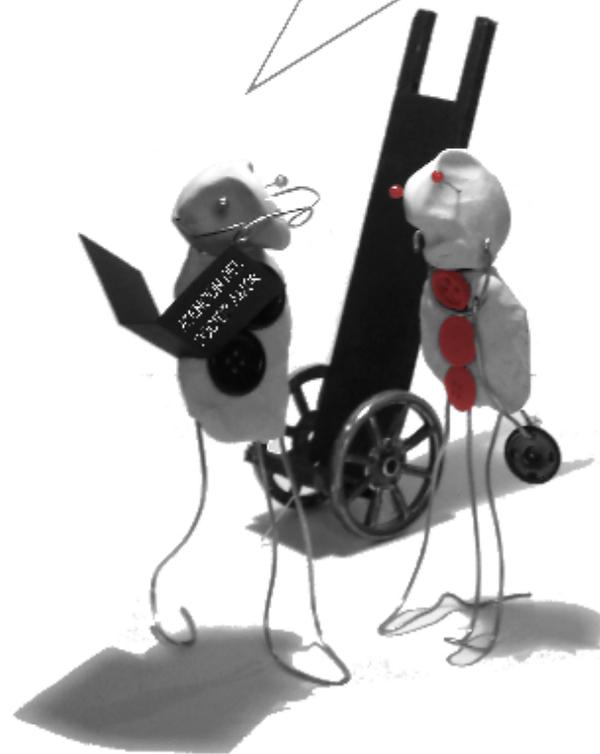
¿Para qué valen los metaanálisis?

¿Cómo influye la publicación de los resultados del ensayo?

¿Cuál debería ser el futuro de la investigación médica?

Hay que desconfiar del nuevo estadístico.

Sus cálculos no han resultado estadísticamente significativos.



INTERROGANTES ???

¿Qué investigación es la mejor?

¿Quién se beneficia?

¿Los resultados son aplicables universalmente?

¿Es el escenario del ensayo el mismo que el de la clínica diaria?

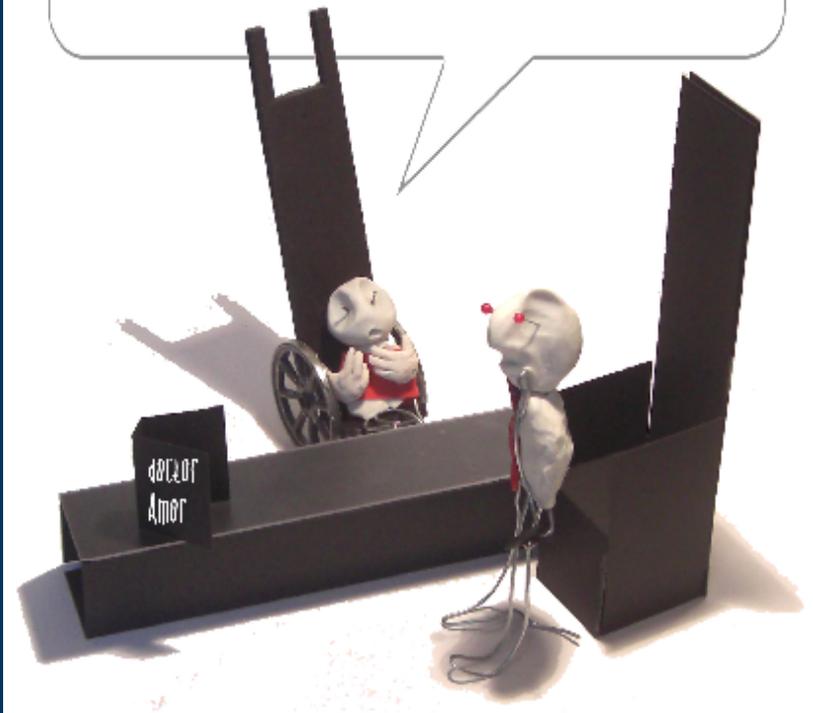
¿Quién debe financiar la investigación?

¿Se siente el investigador libre de presiones?

¿Por qué hay que firmar el “conflicto de intereses”?

¿Se deben comunicar todos los resultados?

O sea, ¿dice usted, doctor, que para que el medicamento que me da haga efecto tiene que tratar a otros 34 pacientes como yo durante 48 meses porque así lo indica el ENSAYO CLÍNICO?



Algunos ejemplos de comunicados y desmentidos

Bromatología:

- 1.- El aceite de oliva
- 2.- El pescado
- 3.- Las vitaminas y antioxidantes
4. Los omega 3...

Medicamentos:

- 1.- La aspirina (BMJ.2008)
- 2.- Mibefradil (Ant.canales T)
- 3.- Cerivastatina
- 4.- Glitazonas
- 5.- Profilaxis antibiótica
- 6.- Vacunas antigripales

Otros procesos:

-SIDA, Creutzfeldt-Jakob....

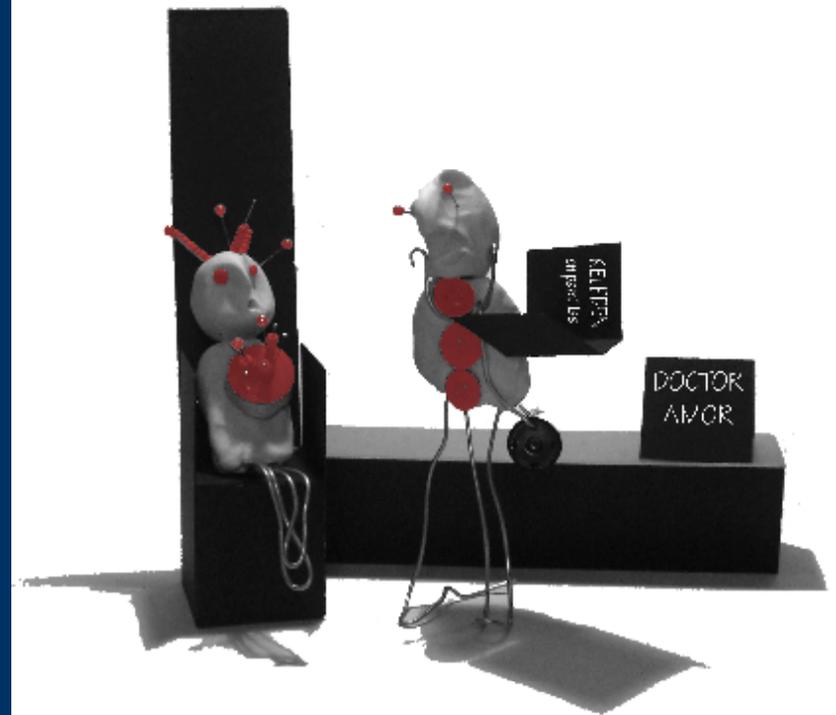


ENSAYO CLINICO

DEFINICION:

Experiencia de observación médica en la que partiendo de una hipótesis no demostrada pretende, a través de un estudio prospectivo, enfrentar dos grupos de pacientes homogéneos para saber si uno de ellos, tratado activamente con un procedimiento determinado, demuestra beneficios que no pueden ser observados en el otro grupo de control, sometido a la acción de un placebo o de un tratamiento médico rutinario, convencional y presuntamente mejorable.

¿Y no sería mejor consultar con mi astrólogo para saber si mi horóscopo dice que esas pastillas que usted me manda me van a hacer bien?



ENSAYO CLINICO:

FASES

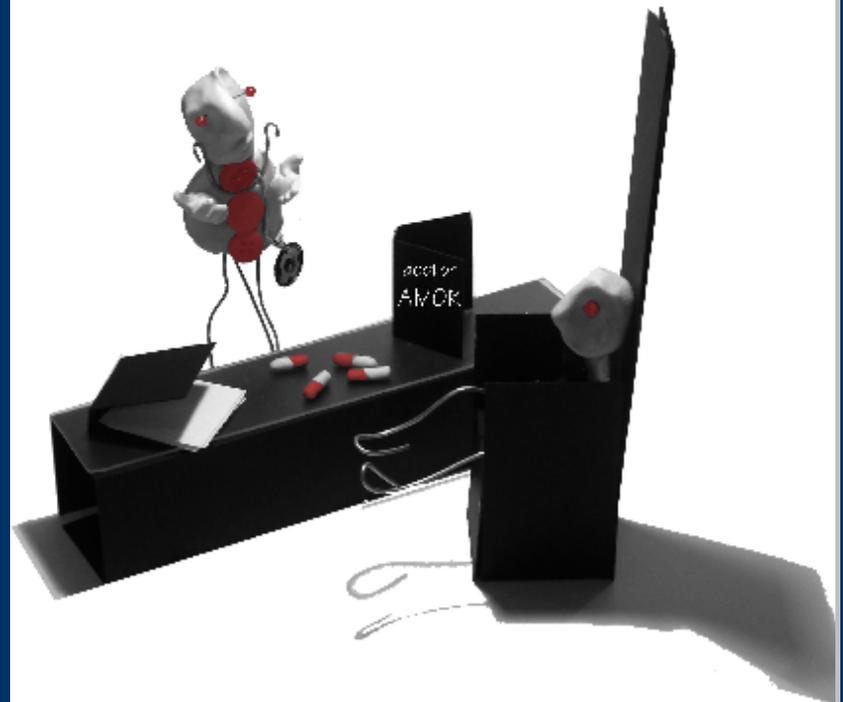
Fase I: Tras verificación animal se observa tolerancia y eficacia en voluntarios sanos.

Fase II: Si el agente es eficaz en la fase I, se investigan los efectos en un grupo reducido de pacientes seleccionados.

Fase III: Superadas las fases I y II se amplia el número de pacientes (250-20.000). Es el típico ensayo clínico enfrentado a placebo.

Fase IV o de farmacovigilancia: Investiga aspecto clínico-terapéuticos, tóxicos y de interactividad y dosificación definitiva.

No me diga que se encuentra mejor.
ES IMPOSIBLE!!!
Usted ha sido asignado al grupo PLACEBO!!!



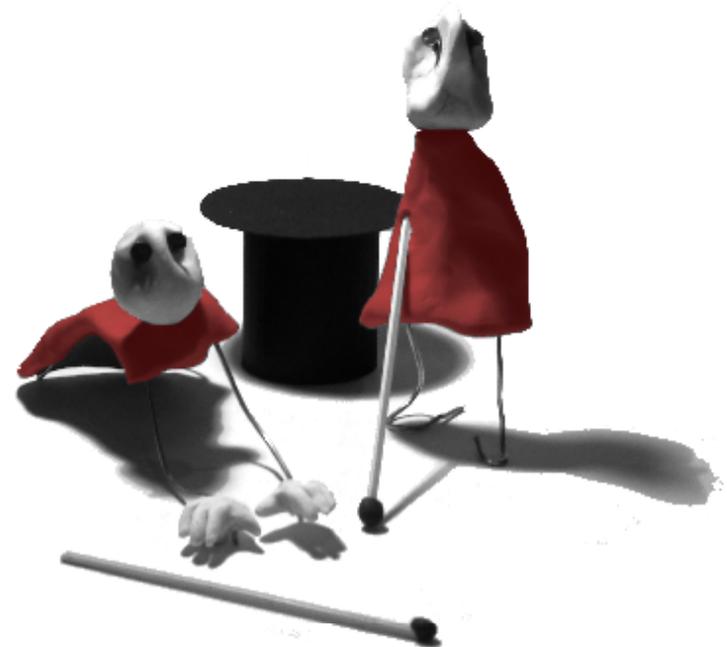
ENSAYOS CLINICOS

Modalidades:

- 1.- **Prospectivos**
- 2.- **Retrospectivos**
- 3.- **Transversales**
 - 1.- **Simple ciego**
 - 2.- **Doble ciego**
 - 3.- **Triple ciego**
- 4.- **Randomizados**
- 5.- **Abiertos**
- 6.- **Con o sin lavado**
- 7.- **Criterios de inclusión / exclusión**
- 8.- **Homogeneidad y tamaño de la muestra...etc. etc...**

Me ha propuesto el oculista participar en un ensayo clínico *doble ciego*.

¿No te parece, aparte de una crueldad, un *contrasentido*?



OBJETIVOS

Primario: Razonable, coherente y Unico.

-Contrastado de forma razonable.

-Secundario (s):

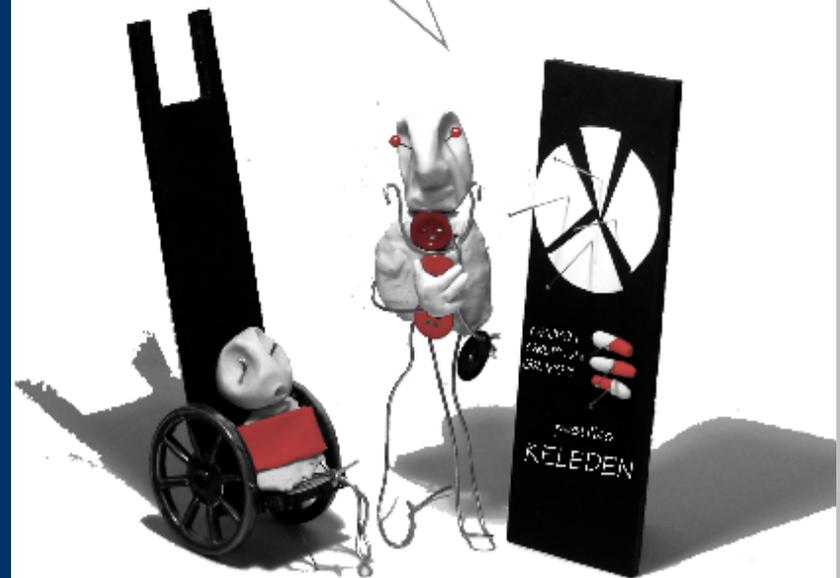
-Relacionados al primario

-Marcadores biológicos o

-Surrogate endpoints

¿Cómo puede decir que no ha mejorado?

Las estadísticas señalan que está usted en el grupo de los "RESPONDEDORES" a la nueva terapia.



Los controvertidos criterios de inclusion y exclusion y sus notables sesgos.

¿Ambos sexos?

Limites de edad (18-75)

Peso (ni gordos ni flacos)

Cifras de P.A., Colesterol, glucosa...

Enfermedades concomitantes (Cáncer, Sida, enf neurológicas, degenerativas, DM de difícil control, embarazo, anticoagulados...

Perfiles socio-culturales del elegible

El escenario del ensayo vs la consulta del día a día



“Lo estadísticamente significativo”

- La estadística trata de destacar una probabilidad entre varias basándose en rígidos cálculos matemáticos.
- ¿Es aplicable esta rigidez matemática a las imprevisiones de la Biología?
- ¿Es el punto de corte (la p estadísticamente significativa = 0,05) un dato inamovible?
- ¿Por qué varían tanto los resultados estadísticos cuando son varios los grupos de investigación?
- Se puede conciliar una ciencia exacta como la Matemática con una falible como la Biología?

La tiranía de la “p” significativa

(Dogma ---paradoja---decepción)

“La estrategia estadística permite establecer que los resultados de un ensayo clínico puedan ser tan verdaderos como falsos al 50% “(J. Ioannidis. Boston University)

Algunos ejemplos:

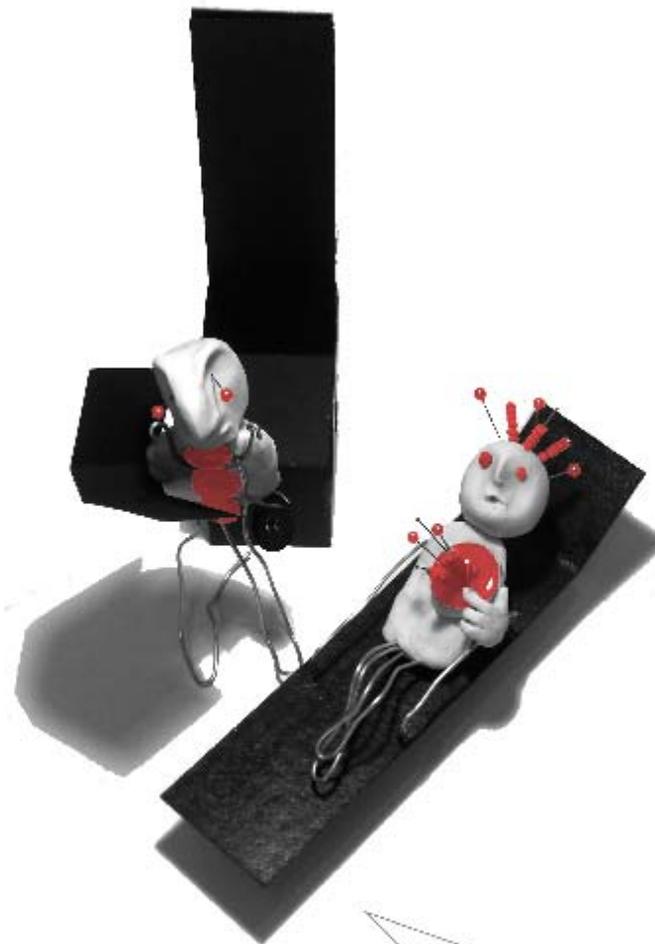
LIVE (enalapril vs indapamida)

ALLHAT (40.000 casos. Clortalidona)

THOMS & Veterans Adm. Study

Cambios de opinión en ISH / OMS
/JNC/ ADA/ ISDM/ EGIR...

“Cuanto mayores sean los intereses financieros de menor validez serán los resultados y conclusiones” J.Ioannidis



¿Que parte del METANALISIS dice usted que me sentara mejor?

Variables y condicionantes de los resultados “estadísticamente significativos”

- **Los pequeños ensayos tienden a falsear el resultado por escasa penetración estadística del conjunto de datos.**
- **Los grandes ensayos, por un exceso de contundencia del primary end point, tienden igualmente a falsear el resultado.**
- **A menor contundencia del efecto buscado menor credibilidad para el resultado con significación estadística.**

“La significación estadística”

Ejemplos:

- Muy evidentes:

- Colesterol e infarto de miocardio
- THS y sintomatología post-menopáusica
- Tabaco y cáncer de pulmón

- Poco evidentes:

- Buscar traslocación de un gen en una enfermedad “rara”
- Evaluar la calidad de vida en un paciente con demencia senil.

Marcadores biológicos o surrogate endpoints

Son los elementos
biológicos determinantes
de la etiopatogénesis
y evolución de la
enfermedad.

Ejemplo:
Colesterol – ateromatosis-
Infarto de miocardio-
Muerte cardiovascular

*Pues si usted doctor no sabe que me da
y yo no se lo que tomo.*

*¿como podremos saber, si mejoro, lo que
tendre que seguir tomando?*



TRAMPAS Y SOFISMAS

Si $A = B$

y

$B = C$

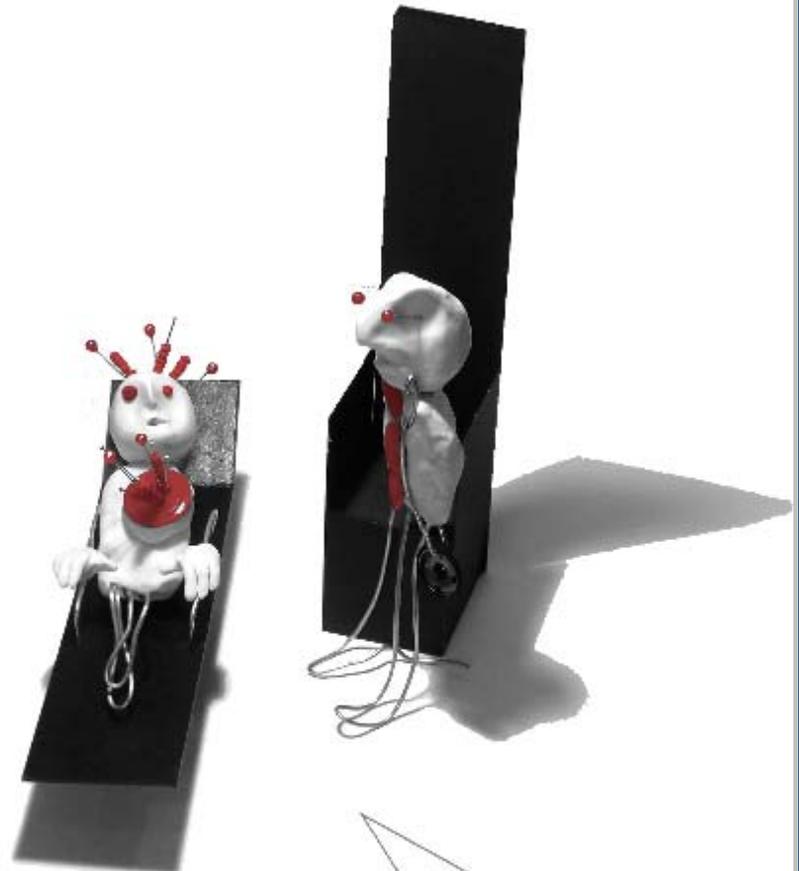
Forzosamente

$A = C$

CAST (*Cardiac arrhythmias
Supresion Trial*)

ACCORD (*Action to control
CV risk in diabetes*)

ADVANCE: *Action in DM & vascular
Disease. Preterax-Diamicron cotrolled
evaluation*)



QUÉ SUERTE LA MÍA!

Si han desaparecido mis extrasístoles, si mi tensión se ha normalizado, si mi colesterol ha bajado y mi azúcar también, podré vivir eternamente hasta en un 47% según dicen las conclusiones del ensayo clínico!!!

Cardiac Arrhythmia Supresion Trial (CAST)

- **Objetivo: Dismunir mortalidad con antiarrítmicos.**
- **Pacientes: 1.727**
- **Tres antiarrítmicos vs placebo**
- **Holter: Los antiarrítmicos fueron más eficaces que placebo para eliminar arritmias**
- **Ensayo suspendido prematuramente a los 10 meses por un exceso de mortalidad en el grupo de tratamiento activon (Flecainida, Encainida).**
- ***Nota. Se siguen prescribiendo***

Action to control CV risk in DM (ACCORD)

- **Intensificar el control glucémico aumentando la dosificación con ADOs o insulina incrementa significativamente la mortalidad en relación a una terapia antidiabética menos agresiva.**
- **Nota: Se sigue insistiendo en la terapia agresiva**

Veterans Administration DM Trial (VADT)

- **1.791 reservistas americanos con DM tipo 2**
- **Todos más de 60 años**
- **Dos ramas: A) intensiva. B) convencional**
- **Follow-up: seis años**
- **Mayor reducción de glucosa en rama A**
- **Mayor mortalidad en rama A**
- ***Nota: Se insiste en la terapia agresiva.***

Action in DM & vascular disease: Preterax & Diamicron MR (ADVANCE)

- **Ensayo de perfil similar al ACCORD donde los investigadores no constatan el exceso de mortalidad por terapia intensiva.**

ORIGIN Trial

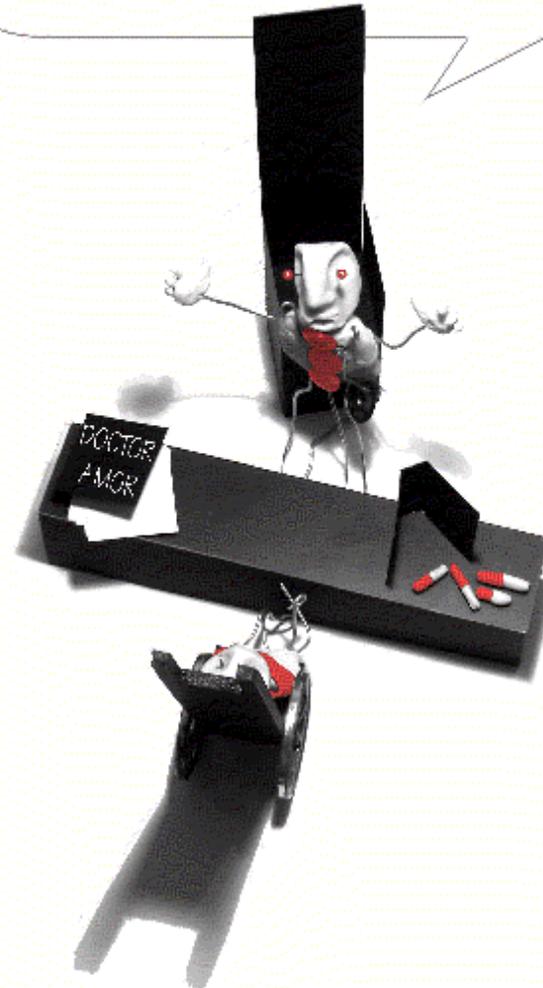
- Compara insulina glargina con un IECA y ácidos omega 3 (?)
- Objetivo glucémico: 74-96 mg/dl (No tienen en cuenta la HbA1c)
- El estudio ha suscitado temores por probable aumento de mortalidad CV y posible exceso de cáncer

Marcadores biológicos:

Una investigación rigurosa no debería presentar sus resultados basados en un análisis *post-hoc* que haga más “asumibles” los fracasos de una determinada Investigación.

“Haremos muy mal en confundir un marcador biológico con un Problema real”
(McCoy)

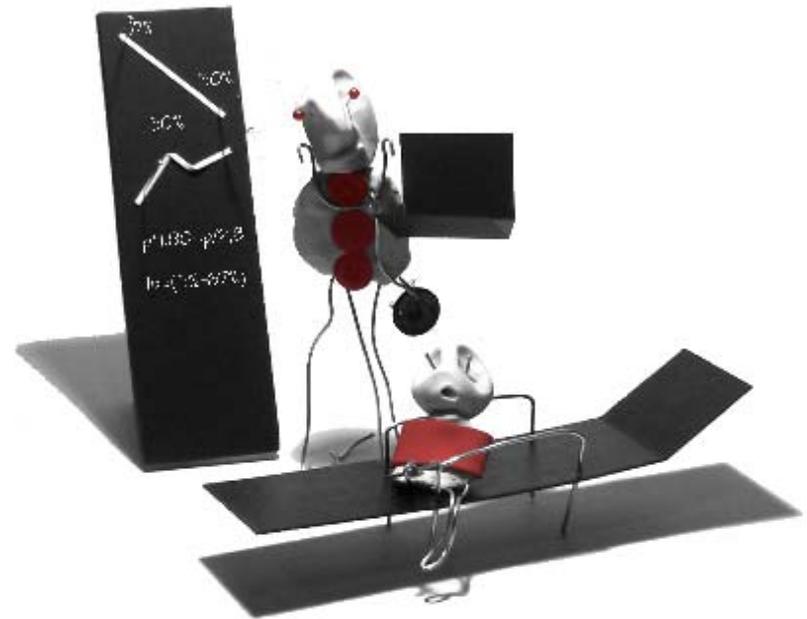
Que no ha mejorado... Que no ha mejorado... Que no ha mejorado... Ay, qué poco tolerante es Usted ante los avances que proporcionan los ensayos clínicos!!!



“Surrogate endpoints”

“Hay muy buenas razones para cuestionar y poner en duda las conclusiones que sólo afectan a los marcadores biológicos. Si el tratamiento va encaminado a mejorar un síntoma en concreto verifiquemos tan sólo el efecto sobre el síntoma pero no saquemos conclusiones derivadas que podrían resultar decepcionantes o engañosas”

F. Furberg

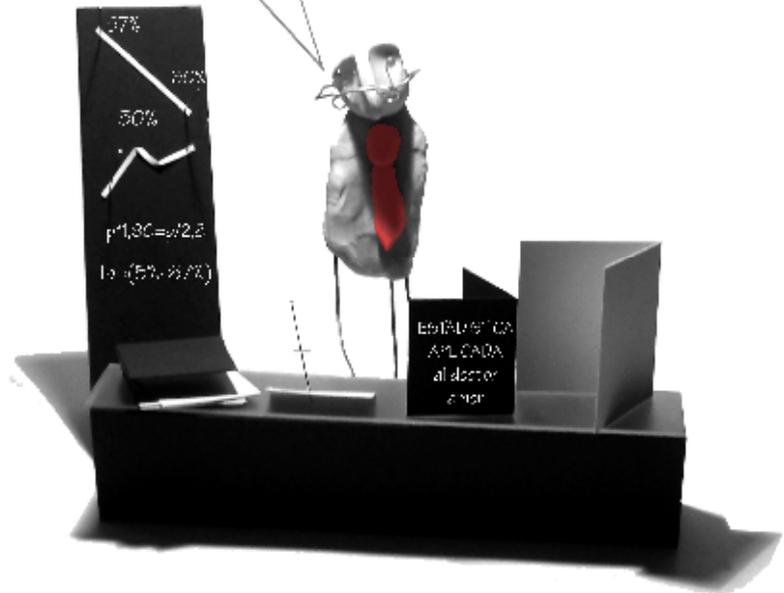


O sea, que si mis molestias después de haber participado en el ensayo clínico, han bajado del 57% al 44%, y el resultado ha sido estadísticamente significativo, eso supone que debo sentirme mucho mejor, ¿no?

No es **aceptable** que un fármaco implicado en un ensayo para tratar de demostrar un beneficio concreto (p.e. reducción de mortalidad) sea finalmente presentado, en base a un **surrogate endpoint**, como un agente eficaz en otro campo (p.e. reducción del tiempo de hospitalización).

Los clínicos deberíamos de estar más interesados en la letra pequeña de los grandes ensayos

De haberlo sabido antes hubiera aplicado el logaritmo neperiano de la raíz cuadrada de N dividido por 3.1416 sumándole el perímetro lineal de la circunferencia externa de la pildora menos la del placebo multiplicada por el cociente resultante de restar el número de hematies de los valores plasmáticos del colesterol total y la "p" nos hubiera resultado estadísticamente significativa.



CUESTIONARIOS CALIDAD DE VIDA

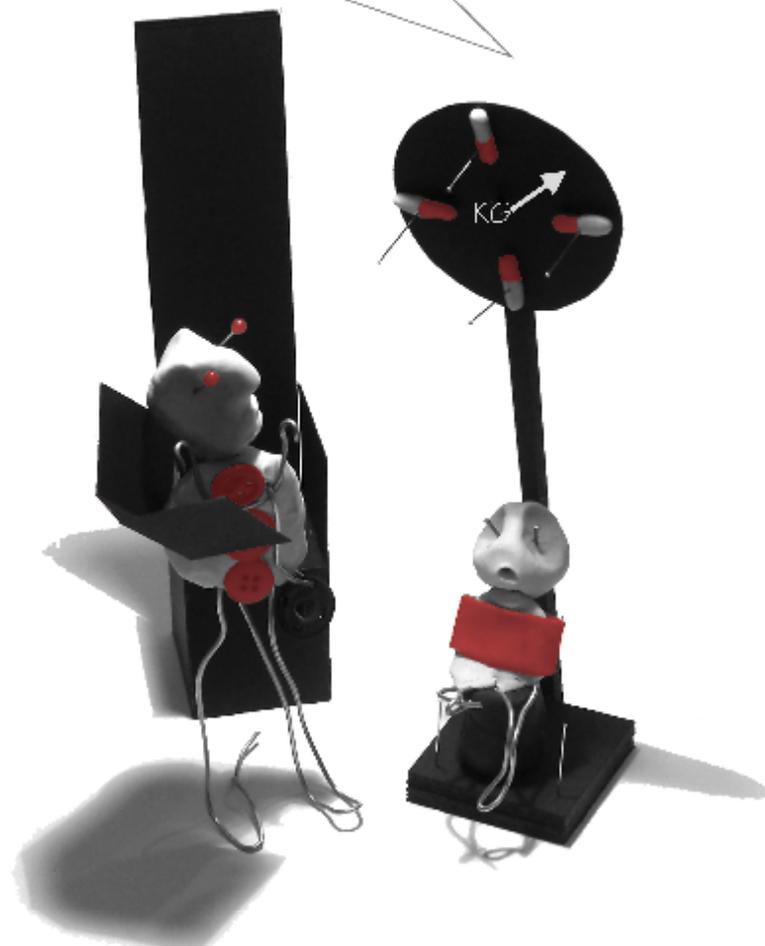
“Mejorímetros y dolorímetros”

- A.- Asigne 1 si el síntoma es ligero
- B.- Asigne 2 si el síntoma es moderado
- C.- Asigne 3 si el síntoma es severo...

- A.- Asigne 1 si ha mejorado poco
- B.- Asigne 2 si ha mejorado moderadamente
- C.- Asigne 3 si ha mejorado mucho..

¿Qué significa en términos globales que un síntoma ha mejorado desde el 67% al 44% o que la capacidad de ejercicio se ha Incrementado en 56 seg.?

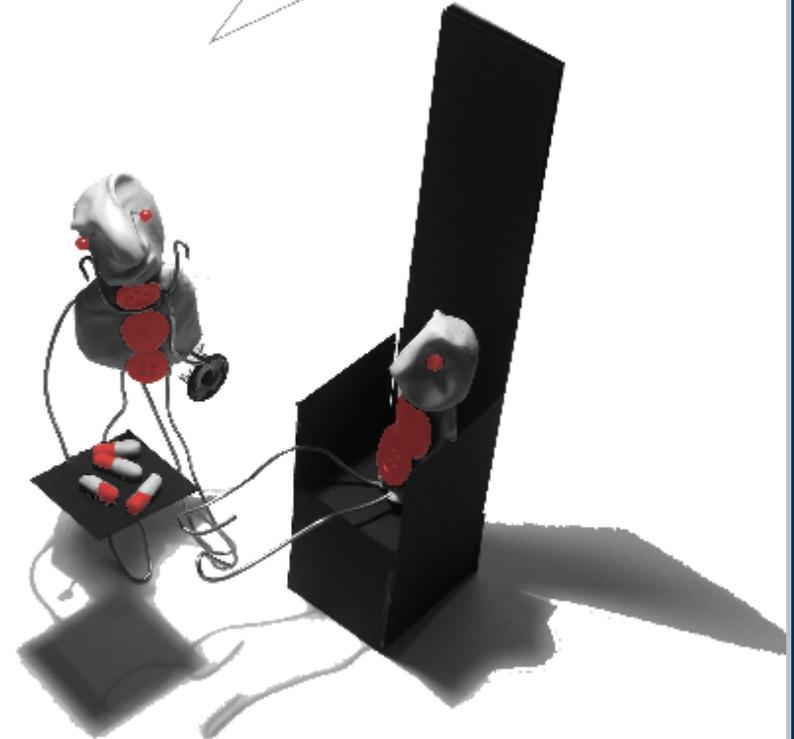
¿En cuantos miligramos dice que ha aumentado mi calidad de vida?



COMPLIANCE

La contabilización de comprimidos consumidos es un elemento confundidor. Si se quiere conocer la auténtica adherencia al tratamiento habría que hacer test analíticos de concentraciones plasmáticas en todos los casos y en cada una de las visitas.

¿Por qué dice usted que le he cambiado el tratamiento? Estamos en un ensayo doble ciego.



Porque las pastillas que me daba antes, al tirarlas al WC se fundían y estas nuevas no.

¿SE MINIMIZAN LOS EFECTOS SECUNDARIOS?

A veces es sorprendente la discordancia entre entre los ensayos en fase III y IV



Entiendo, si he sido asignado al grupo activo y por eso tengo más efectos secundarios que los del placebo,ellos, aunque se sientan mejor, en el fondo están mucho peor que yo, NO???

Ejemplo de Megaensayo “controlado”

1.- Reclutamiento e inclusion:20.000 pacientes.

Centros: 100 hospitales

Países: 50

Continentes: 5

Asignación: 10-15 pacientes / hospital

Distribución: 300-400 pacientes / país

Investigadores: 200-300

¿Es esto controlable?

¿Se pueden homogeneizar, por razas, dietas, hábitos, genética... Brasil, con Filandia, Uruguay o China?

¿Son homogéneos los standards científicos de todos los investigadores?

Tengo mis dudas, pero su horóscopo sugiere que esta semana debería doblar la dosis de antihipertensivos.



LA IMPORTANCIA DE ELEGIR EL MEDIO DE PUBLICACIÓN



ROGAD A DIOS EN CARIDAD
por el alma del señor

DON MEGA ENSAYO

MANIGUETERO DE NUESTRO PADRE JESUS NAZARENO
DE LA O

Falleció en Sevilla el día de de 2006, a los
años de edad, después de recibir los
Santos Sacramentos y la bendición de Su Santidad

R. I. P. A.

LOS METANALISIS

- **El metanálisis es el resultado analítico de conjunto, elaborado a partir de un número variable de ensayos clínicos, ya publicados, con parecidas características y objetivos más o menos similares.**
- **Persiguen amplificar los resultados no excesivamente elocuentes o insuficientes de ensayos clínicos con menor impacto estadístico.**

METANALISIS: Inconvenientes

- **Se amplifican los resultados pero también los sesgos.**
- **Las poblaciones suelen ser muy dispares así como los secondary end points y los marcadores biológicos.**
- **La metodología suele ser muy diversa.**
- **Se mezclan “malos” y “buenos” con la idea de obtener un resultado “regular”**
- **En casi todos ellos la ausencia de homogeneidad es evidente**
- **Es como si muchos pintores trataran de reforzar los colores de un cuadro. La experiencia indica que lejos de mejorar la armonía del dibujo, distorsionan los pigmentos.**

METANALISIS: Cuestiones

- Si se mezclan resultados “buenos” y “malos” ¿Con cuál de ellos habría de quedarme antes del metanálisis?
- ¿Por qué son tan dispares en cuanto a número de pacientes enrolados, edad, sexo, demografía, metodología de trabajo, tiempo de seguimiento e incluso tratamientos?
- ¿Qué significa que en un ensayo el efecto bueno se consiga en doce meses y en otro el mismo efecto en 5 años?
- ¿Por qué son tan dispares los efectos secundarios entre los diversos ensayos que componen el metanálisis?

METANALISIS: Conclusión

- **El metanálisis es un sopa bullabesa en la que se mezclan todo tipo de pescados y cuyo sabor final resulta a veces indescifrable**
- **El metanálisis es al análisis lo que la Física a la Metafísica. Es decir; NADA.**

PUBLICACIONES

¿Se publica sólo lo que interesa?

¿Son realmente libres los comités editoriales?

¿Se respeta de verdad el anonimato?

¿Se fuerzan las conclusiones y se amaña la discusión?

¿Se hacen “sugerencias” a los autores para aceptar sus trabajos?

¿Se silencian los malos resultados?

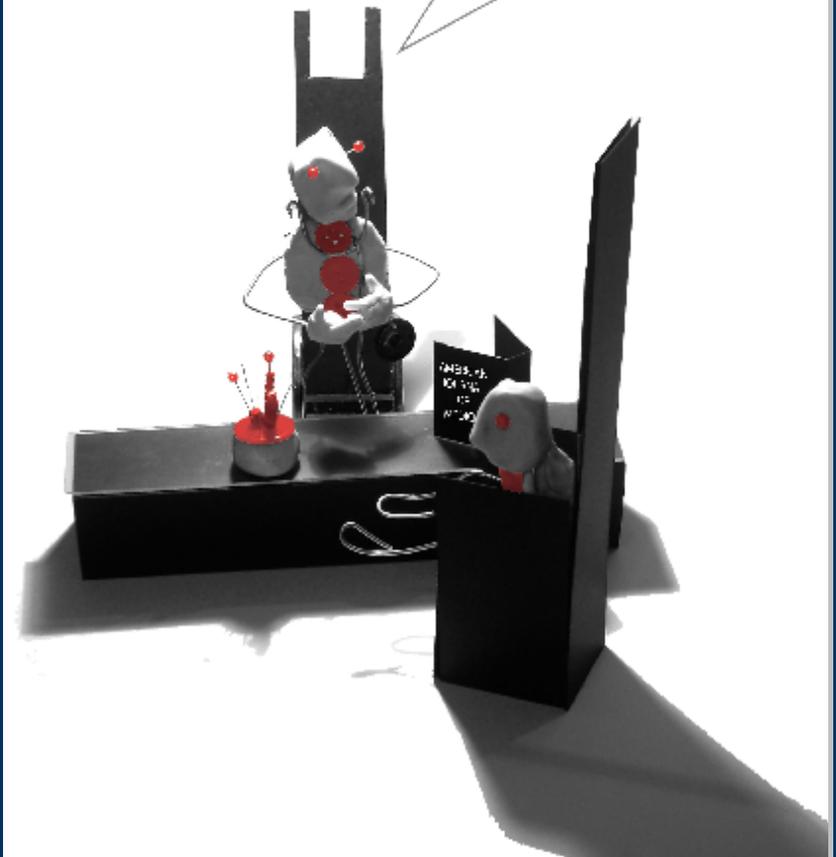
¿Es éticamente reprobable la publicidad farmacéutica?

“La intuición popular siempre encuentra la verdad hasta donde no es posible”

(G. García Márquez)

¿Que no ha mejorado?

¿Se da usted cuenta de que se está poniendo en contra del AMERICAN JOURNAL OF MEDICINE?



Rosiglitazone evaluated for VC outcomes in oral agent combination therapy for type 2 DM (RECORD)

- **Antecedentes: Aumento de IM por TZD en DREAM**
- **Objetivo: Rosiglitazona asociada a Metformina o SU**
- **Resultado: SE publica que no incrementa el riesgo**

- **Investigadores de la FDA encuentran sesgos y omisiones graves que minimizaban el riesgo de la TZD.**
- **Ha sido retirada del mercado**

- ***Nota: Se sigue autorizando pioglitazona***

Vioxx gastrointestinal outcomes research (VIGOR Study)

- **Fueron omitidos 3 IAM en el grupo asignado a rofecoxib (Vioxx)**
- **El trabajo fue presentado y publicado**
- **Las omisiones intencionadas se pusieron de relieve tras minuciosa investigación de los datos por la FDA y los documentos procesales que exigió el tribunal.**

PROBLEMAS (1)

- **Las compañías patrocinadoras son propietarias de los datos y establecen las normas para acceder a ellos.**
- **A esos datos no pueden tener acceso ni siquiera los investigadores, tan sólo el comité científico.**
- **Existen conflictos de intereses no detallados o enmascarados.**
- **La FDA puede acceder a los datos pero carecen de esa prerrogativa los editores de las revistas médicas.**

PROBLEMAS (2)

- Los editores de las revistas “conocen” perfectamente que “papers” son financiados. A pesar de ello, exigen a los autores asumir la integridad de los datos y la exactitud de los análisis.
- Gran parte del presupuesto de muchas revistas depende de sus anunciantes
- Dependencia de los resultados: Los resultados de los ensayos influyen directamente en la cuenta de resultados de quien lo patrocina.

PROPUESTAS (1)

Población adecuada y heterogénea

Análisis estadísticos adaptados a los objetivos del ensayo

End point predefinido, inamovible y único

Categorizar prudentemente los surrogate end points

Soporte financiero independiente

PROPUESTAS (2)

- **Minimizar la resonancia de los surrogate end points.**
- **Ajustar el resultado estadístico en términos de reducción real y no relativa (El valor RR es confuso).**
- **Evitar los sub-análisis.**
- **Dar a los metanálisis el valor que realmente tienen.**
- **Verificar los resultados de un ensayo con, al menos, otros dos o tres más.**

**No soy un hombre que sabe.
He sido un hombre que busca
y lo soy aun, pero no busco ya
en las estrellas ni en los libros:
comienzo a escuchar las enseñanzas
que mi sangre murmura en mí**

Demian
Herman Hesse

