



bg

Evaluación de la eficacia de los tratamientos

Cuando ante un problema clínico hay varias opciones terapéuticas, las decisiones se deben tomar a partir de la valoración de los **efectos beneficiosos** y los **riesgos** comparativos. En el número anterior nos centramos en la evaluación de los efectos adversos de los medicamentos y los nuevos retos que se plantean en farmacovigilancia (véase Butll Groc 2008;21:5-8). En este número revisamos algunos conceptos sobre evaluación de la eficacia.

¿Sufrirá menos el paciente con este tratamiento? ¿Tendrá mayor probabilidad de curar? ¿Este tratamiento le reducirá el riesgo de sufrir una enfermedad? Para responder a estas preguntas hay que evaluar primeramente los resultados obtenidos en ensayos clínicos, y priorizar los datos sobre las **variables clínicas útiles para los pacientes** (por ej., mortalidad, dolor, minusvalía, trastorno funcional, o calidad de vida) (véase el Cuadro 1).¹

A veces la **variable** examinada no es la que interesa más a los pacientes. Así por ejemplo, en los ensayos clínicos de prevención y tratamiento de las náuseas y vómitos por quimioterapia antineoplásica, se otorga más validez a los resultados sobre los vómitos, que son considerados una variable más dura, que a los referentes a las náuseas (una variable más blanda). No obstante, generalmente los pacientes dan más importancia a la náusea que al vómito, porque a menudo la primera se alivia con el segundo, y porque la inhibición del vómito puede impedir la mejoría de la náusea. Por otra parte, se da poca importancia a los efectos adversos; por ej., al hecho de que en un ensayo clínico haya más retiradas del tratamiento en el grupo experimental que en el control, a causa de efectos adversos. Además, en la práctica clínica, para los pacientes que

deben suspender el tratamiento debido a efectos adversos, el fármaco “no es eficaz”.

A menudo se evalúan **variables subrogadas** en vez de resultados clínicos relevantes. No obstante, los resultados sobre variables subrogadas deben ser interpretados con prudencia, porque un tratamiento eficaz sobre una variable subrogada a veces es clínicamente ineficaz, o incluso perjudicial para el paciente. Véase el Cuadro 2.

Interpretar qué se examina en un ensayo clínico

En un ensayo clínico se comparan diferentes alternativas en grupos formados de manera aleatoria (el tratamiento que recibe cada participante es decidido al azar). La distribución aleatoria es el método que garantiza más la comparabilidad de los grupos formados, de manera que cualquier diferencia entre los grupos en el curso clínico es en principio atribuible a la única diferencia (conocida) entre los grupos, que es el tratamiento que reciben. Por este motivo, en principio el ensayo clínico constituye el método más fiable para medir la eficacia de las intervenciones terapéuticas.

Sin embargo, la interpretación de los resultados de un ensayo clínico es compleja, porque su validez puede estar comprometida.² La **validez** de unos datos o resultados refleja su fiabilidad. En investigación clínica, y en particular en un ensayo clínico, se examina la lógica de las relaciones de causalidad.

La **validez interna** de un ensayo clínico depende de su método y del cuidado con que ha sido realizado. Las siguientes preguntas ayudan a considerar la validez interna de un ensayo:

Cuadro 1. Efectos beneficiosos de los tratamientos: ¿qué se evalúa en un ensayo clínico?

Una **variable** es un atributo, fenómeno o hecho que puede tener diferentes valores. También es una propiedad de un individuo que puede ser observada. Hay variables continuas (por ej., altura, presión arterial) y variables categóricas (por ej., sexo, muerte).

En los ensayos clínicos se comparan los resultados clínicos obtenidos con diferentes intervenciones. A tal fin, se evalúan unas variables que generalmente se definen como **variable principal** y **variables secundarias**.

A veces se examina una variable (llamada **variable subrogada** o **variable vicariante**) que se supone correlacionada con el resultado clínico pretendido. Generalmente es más fácil medir una variable subrogada que una clínicamente más relevante. Por ejemplo:

- Cifra de hemoglobina glicosilada en lugar de complicaciones cardiovasculares en la diabetes.
- Cifra de presión arterial en vez de la morbilidad cardiovascular en caso de hipertensión.
- Cifra de colesterol en plasma en vez de tasa de infarto de miocardio en pacientes con riesgo cardiovascular.
- Densidad mineral ósea en vez de tasa de fracturas.

Se habla de **variables duras** y **variables blandas**.

- Las **variables duras** son más reproducibles de un paciente a otro, de un investigador a otro; la mortalidad es la variable más dura.
- Las **variables blandas** están más sujetas a variabilidad de percepción e interpretación. En consecuencia, el efecto de las intervenciones terapéuticas sobre variables blandas se considera menos fiable que el efecto sobre variables duras.
- Generalmente las variables blandas son más frecuentes, y en consecuencia su evaluación confiere mayor poder estadístico a una comparación (es decir, que se pueden identificar eventuales diferencias con un número más reducido de pacientes).

¿El grupo de control recibió tratamiento óptimo?

Muchos ensayos clínicos son controlados con placebo, un tratamiento generalmente subóptimo. Pero incluso cuando el tratamiento de control es activo, puede no ser óptimo. Por ejemplo, en el ensayo LIFE, en pacientes con una edad media de 67 años con hipertensión e hipertrofia ventricular izquierda, se observó un efecto más favorable de **losartán**, frente a atenolol. No obstante, el principal problema de este ensayo fue que el fármaco de comparación fue atenolol, que no es el antihipertensivo de elección en pacientes de edad avanzada.^{3,4}

¿La dosis en el grupo de control fue adecuada?

En varios ensayos clínicos, los **antipsicóticos atípicos** se han asociado a una incidencia de efectos extrapiramidales más baja que el haloperidol a dosis de más de 12 mg al día.⁵ Sin embargo, cuando se compararon con haloperidol a dosis de hasta 12 mg al día (que son las más habituales), no hubo diferencias en la incidencia de efectos extrapiramidales. Lo mismo ocurrió cuando se compararon con clorpromacina a dosis habituales.⁶

¿El tamaño de la muestra fue suficiente para identificar diferencias relevantes?

A veces, los ensayos clínicos son diseñados para evaluar si un nuevo tratamiento es equivalente o “no inferior”, más que superior, a un tratamiento de control. Estos diseños son utilizados de manera creciente para evaluar los nuevos fármacos. En estudios de superioridad se necesitarían muchos pacientes para llegar a

demostrar diferencias pequeñas. En cambio, en los **ensayos de no inferioridad** no son necesarios tantos pacientes para llegar a concluir que el nuevo fármaco no es peor, dentro de un margen prefijado.⁷

¿La variable principal es relevante?

La variable principal de los ensayos clínicos debería constituir una medida válida y fiable de un efecto terapéutico clínicamente relevante en la población de participantes. En los pacientes con enfermedad de Alzheimer, los **inhibidores de la acetilcolinesterasa** se asocian a pequeñas disminuciones, del orden de unos pocos puntos en escalas de 70 a 100, pero no se sabe si este efecto se traduce en mejoras de la calidad de vida o en efectos beneficiosos importantes para los pacientes, familiares y cuidadores.

¿Los resultados publicados se referían a la variable principal?

En el ensayo CLASS se evaluó la toxicidad gastrointestinal tras seis meses de tratamiento con **celecoxib** frente a ibuprofeno o diclofenac en pacientes con artrosis o artritis reumatoide. Según la publicación correspondiente, la incidencia de úlceras complicadas y sintomáticas fue inferior con celecoxib; en cambio, la incidencia de complicaciones de la úlcera (perforación, obstrucción y hemorragia), variable principal del estudio, no fue estadísticamente menor.⁸

¿Se han publicado todos los resultados del estudio?

Los resultados “positivos” para el promotor del ensayo tienen mayor probabilidad de ser pu-

blicados. Así por ejemplo, de 38 ensayos clínicos sobre antidepresivos ISRS con resultados positivos conocidos por la FDA, 37 (97%) fueron publicados, mientras que de 24 estudios con resultados negativos sólo se publicaron 8 (33%).⁹ Este sesgo de publicación puede dar lugar a que se sobrevalore la relación beneficio/riesgo de un fármaco cuando se evalúa a partir de los estudios publicados.

¿Los resultados han sido presentados como riesgo relativo, o bien como reducción absoluta del riesgo?

La magnitud de la disminución relativa del riesgo da una idea de la fuerza de una asociación causal, pero en clínica lo que interesa es la magnitud absoluta de la reducción del riesgo. Por ejemplo, en el ensayo clínico CARDS, sobre **atorvastatina** en prevención cardiovascular primaria en pacientes con diabetes y cifras normales de colesterol, el fármaco redujo los acontecimientos cardiovasculares en un 37%. Sin embargo, en términos absolutos la magnitud del efecto fue discreta: tras cuatro años de tratamiento, la incidencia de la variable principal se redujo en 0,92 por 100 pacientes y año.^{10,11}

Validez externa: de los resultados del ensayo a la práctica clínica habitual

La relevancia de los resultados de un ensayo clínico depende de su **validez externa** o posibilidad de generalización, es decir, el grado en que los resultados obtenidos pueden ser razonablemente aplicados a la población de referencia o a un grupo definible de pacientes en un contexto determinado, y en la práctica clínica habitual.¹²

En general los pacientes que participan en ensayos clínicos no se parecen mucho a los de la práctica habitual. Los participantes son más jóvenes, incluyen a una proporción más baja o nula de niños y de personas de edad avanzada, tienen cuadros clínicos bien definidos, los grupos de alto riesgo son generalmente excluidos, y en

general presentan a la vez cuadros más evolucionados y menor comorbilidad que los que se visitan en la práctica habitual. La duración de las intervenciones terapéuticas probadas es más corta que en la práctica habitual, y esto impide conocer efectos a largo plazo de tratamientos crónicos. Con frecuencia los participantes toman sólo el fármaco estudiado, o un número limitado de fármacos, de manera que raramente se identifican posibles interacciones farmacológicas. El “cumplimiento” terapéutico es más alto y los pacientes son seguidos de manera más cuidadosa que los de la práctica clínica habitual.¹³

Veamos algunos ejemplos:

- De 80 ensayos clínicos que “demostraban” la pretendida eficacia de cinco AINE registrados en el Reino Unido, 25 habían durado menos de un día; sólo 4 habían durado tres meses o más.
- La mayoría de los ensayos sobre antihipertensivos duran menos de 6 meses.
- De 22 ensayos clínicos con fluoxetina, sólo uno duró como mínimo 8 semanas.
- De 214 ensayos clínicos sobre tratamiento del infarto de miocardio (IAM), en un 60% se excluyó a los mayores de 75 años; no obstante, un 80% de las muertes por IAM ocurre en mayores de 75 años.
- Sólo un 2,1% de los participantes en ensayos clínicos con AINE tenían más de 65 años.
- En 164 ensayos clínicos en oncología, los mayores de 65 años fueron un 25%, pero en la práctica real eran un 63%.

Es precisa, por tanto, mucha prudencia al extrapolar los resultados de ensayos clínicos a los pacientes de la práctica habitual.

El concepto de eficacia es relativo

Se dice que un fármaco es eficaz si, comparado con el grupo control en un ensayo clínico, da lugar a un curso más favorable. No obstante, muchos fármacos no son eficaces ni en la mitad

Cuadro 2. Efectos paradójicos sobre variables subrogadas.

- En el tratamiento de la hipertensión arterial, aunque la **doxazosina** reduce la presión arterial y mejora factores de riesgo metabólicos, como la resistencia a la insulina, se ha asociado a un aumento del riesgo de insuficiencia cardíaca.¹
- Aunque la **rosiglitazona** reduce la hemoglobina glicosilada (HbA1c), se ha asociado a un aumento de la morbilidad cardiovascular.²
- Aunque la adición de **ezetimiba** a la simvastatina mejoró el perfil lipídico, no retrasó la progresión de la arteriosclerosis.³
- En el tratamiento de la anemia de la insuficiencia renal con **epoetinas**, las cifras más altas de hemoglobina se han asociado, paradójicamente, a un incremento de la mortalidad, y no una reducción, como se esperaba originalmente.⁴

1. Messerli FH. Lancet 2000;355:863-4. <http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=49882>

2. Anónimo. Butllí Groc 2007;20:13-16. <http://www.icf.uab.es/informacion/boletines/bg/bg204.07e.pdf>

3. Noticias Butllí Groc, 3 de abril 2008. <http://w3.icf.uab.es/notibg/index.php?itemid=144>

4. Anónimo. Butllí Groc 2007;20:5-8. <http://www.icf.uab.es/informacion/boletines/bg/bg202.07e.pdf>

de los pacientes tratados. En el tratamiento de la hipertensión o del cáncer muchos fármacos son eficaces en un 20% de los pacientes, frente a 5 a 10% con placebo. Aunque la magnitud del efecto es grande, la mayoría de los tratados no obtienen efecto beneficioso. Como se comentaba recientemente, “Si compras una tostadora de pan, esperas que tueste el pan cada vez que la utilizas. Si no lo hace, dices que no funciona y la devuelves o dejas de usarla.”¹⁴

En general, los pacientes creen que si un fármaco es eficaz, significa que lo es en la mayoría de pacientes, pero esto raramente es cierto. Así por ej., el sildenafil en la disfunción eréctil, incluso cuando se dosifica de manera optimizada (con titulación de la dosis de 25 mg a 200 mg) y si la eficacia se define como un 60% de actos sexuales realizados, se observa que sólo responde un 48% de los tratados, frente a una respuesta de 11% con placebo. De hecho, también se podría decir que el fármaco no es eficaz en un 52% de los usuarios.¹⁵ Por eso, cuando se utiliza un fármaco que no es eficaz en la mayoría de los tratados, hay que prestar atención a la **respuesta de cada paciente**. Para la variabilidad que no se puede predecir, puede ser útil individualizar la dosis para evaluar la respuesta de cada paciente.

Conclusión

Para tomar la mejor decisión terapéutica, se deben considerar variables clínicas significativas que interesen a los pacientes. Las variables subrogadas inadecuadas pueden aportar un buen material de promoción comercial, pero pueden oscurecer los resultados e impedir que la atención se oriente realmente al paciente. Los ensayos clínicos no son “evidencias”, sino una prueba más, un indicio más de la posible eficacia de una intervención preventiva o terapéutica, que

debe ser integrada con otros datos (farmacodinamia, farmacocinética, historia natural de la enfermedad tratada, etc.). Además, los resultados de los ensayos clínicos se refieren a grupos de pacientes, no a pacientes individuales. Generalmente los ensayos clínicos no están diseñados para identificar a los pacientes que responderán a un fármaco, los que no responderán y los que presentarán efectos adversos. Finalmente, debemos aceptar –y saber explicar– que la incertidumbre es una característica inherente a la individualidad del ser humano y a la práctica de la medicina.

Bibliografía

1. Anónimo. Rev Prescrire 2008;28(291):69-70.
2. Gaminde I, Erviti J. Bol Inf Farmacoter Navarra (Bit) 2008;16:1-11. http://www.cfnavarra.es/WebGN/SOU/publicac/BJ/textos/Bit_v16n1.pdf
3. Anónimo. Butll Groc 2003;16:5-6. <http://www.icf.uab.es/informacion/boletines/bg/bg162.03e.pdf>
4. Erviti J, Imizcoz MA, Gaminde I. Bol Inf Farmacoter Navarra (Bit) 2002;10:25-32. <http://www.cfnavarra.es/WebGN/SOU/publicac/BJ/textos/v10n4.htm>
5. Anónimo. Butll Groc 2002;15:1-4. <http://www.icf.uab.es/informacion/boletines/bg/bg151.02e.pdf>
6. Anónimo. Butll Farmacovigilància de Catalunya 2006;4:13-4. <http://www.gencat.cat/salut/depsalut/pdf/esbfvg042006.pdf>
7. Anónimo. Drug Ther Bull 2008;46:55-6.
8. Anónimo. Butll Groc 2002;15:13-4. <http://www.icf.uab.es/informacion/boletines/bg/bg154.02e.pdf>
9. Turner EH, Matthews AM, Linardatos E, Tell RA, Rosenthal R. N Engl J Med 2008;358:252-60. <http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=81978>
10. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington P N, et al, on behalf of the CARDS investigators. Lancet 2004;364:685-96. <http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=71283>
11. Erviti J, Berjón J. Bit Navarra 2005;13:11-17. http://www.cfnavarra.es/WebGN/SOU/publicac/BJ/textos/Bit_v13n2.pdf
12. Rothwell R. Lancet 2005;365:82-93. <http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=72432>
13. Anónimo. Butll Groc 2003;16:2. <http://www.icf.uab.es/informacion/boletines/bg/bg161.03e.pdf>
14. Christakis NA. BMJ 2008;337:1025. <http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=84409>
15. Moore RA, Edwards JE, McQuay HJ. BMC Urol 2002;2:6. <http://www.biomedcentral.com/content/pdf/1471-2490-2-6.pdf>

Director Joan-Ramon Laporte. **Redactora jefe** Montserrat Bosch.

Comité de redacción C Aguilera, A Agustí, M Bosch, I Danés, R Llop.

Comité editorial D Capellà, JM Castel, G Cereza, E Diogène, A Figueras, I Fuentes, L Ibáñez, JR Laporte, D Rodríguez, X Vidal.

Fundació Institut Català
de Farmacologia



© Fundació Institut Català de Farmacologia. Hospital Vall d'Hebron, P Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona. Tel. 93 428 30 29. Fax 93 489 41 09. <http://www.icf.uab.es>. La Fundació Institut Català de Farmacologia es independiente de los laboratorios farmacéuticos y de las administraciones sanitarias. No tiene finalidades de lucro y promueve un uso óptimo de los medicamentos.

Los artículos y notas publicados en Butlletí Groc no pueden ser utilizados para anuncios, publicidad u otra promoción de ventas, ni pueden ser reproducidos sin autorización escrita.

ISSN 0214-1930 - Depósito legal: B-20.962-88

Suscripciones. España, 17,50€; extranjero 18,75\$.

Las peticiones de suscripción de estudiantes, que son gratuitas, deben dirigirse a la Fundació Institut Català de Farmacologia (adjuntando fotocopia del carnet de estudiante).

El Butlletí Groc es miembro de:



Hi ha una versió d'aquest butlletí en català. Si desitgeu rebre informació de manera regular en català, comuniquieu-ho a la Fundació Institut Català de Farmacologia.