

Medicina basada en evidencias. El tratamiento. Parte I. Los ensayos clínicos



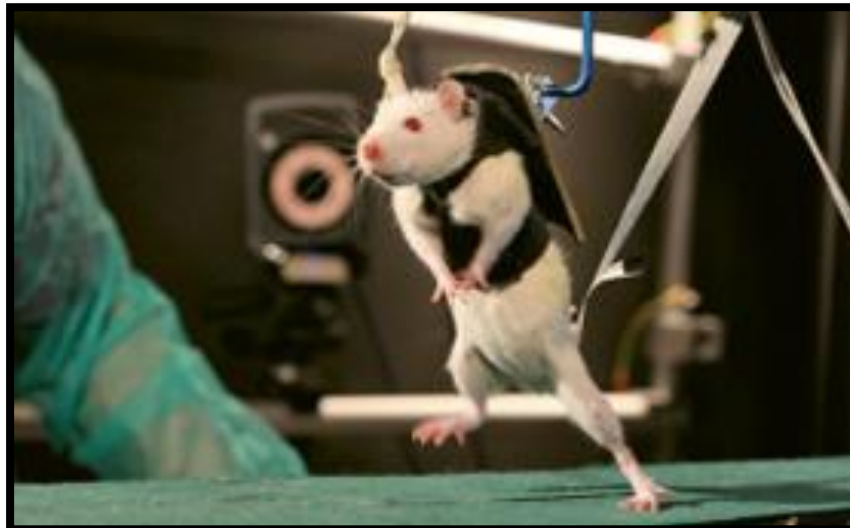


Ensayo clínico

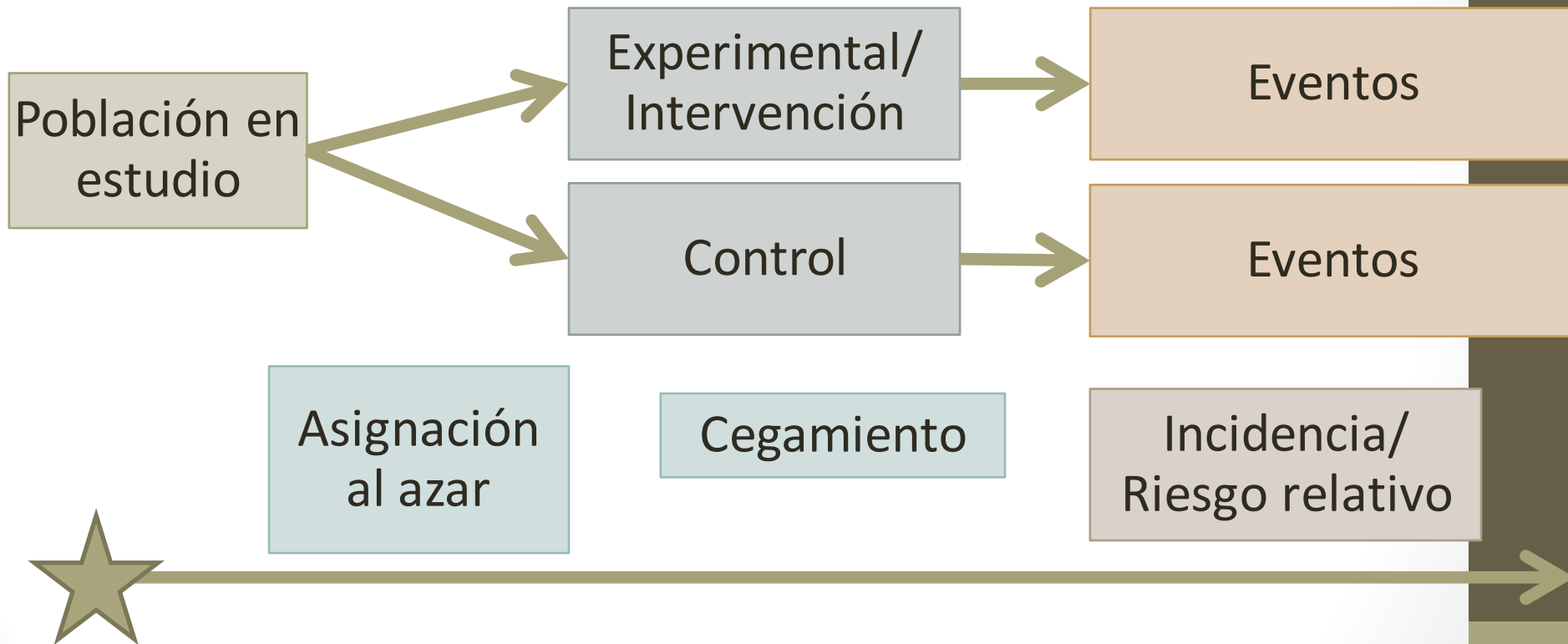


Ensayo clínico

- Máximo grado de evidencia (en estudios primarios)
- Control en la asignación de la exposición- al azar
- Previene sesgos – validez
- Comparabilidad de poblaciones
 - Asignación al azar
 - Ciego

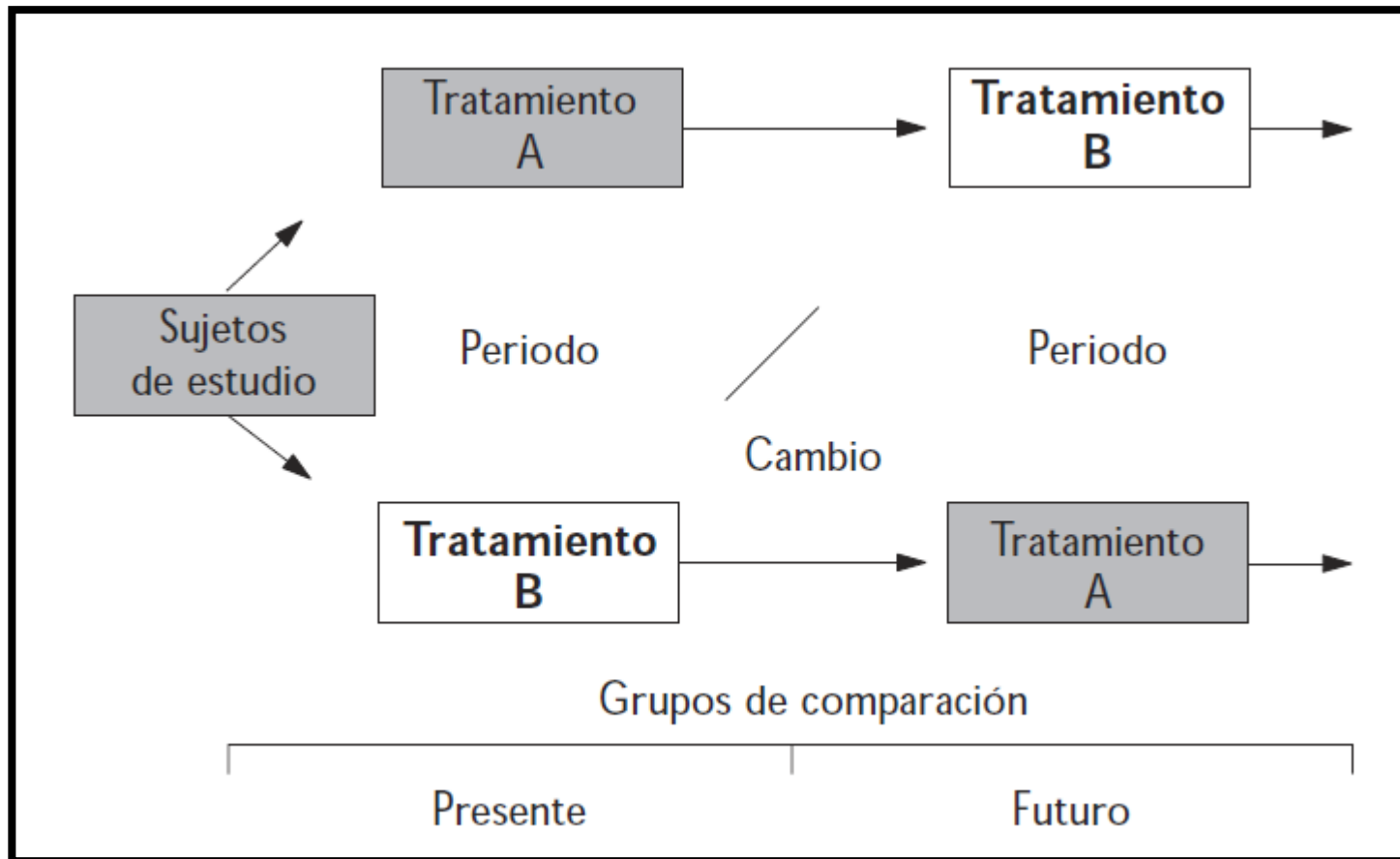


Ensayo clínico



Ensayo clínico

Cruzado (Crossover)

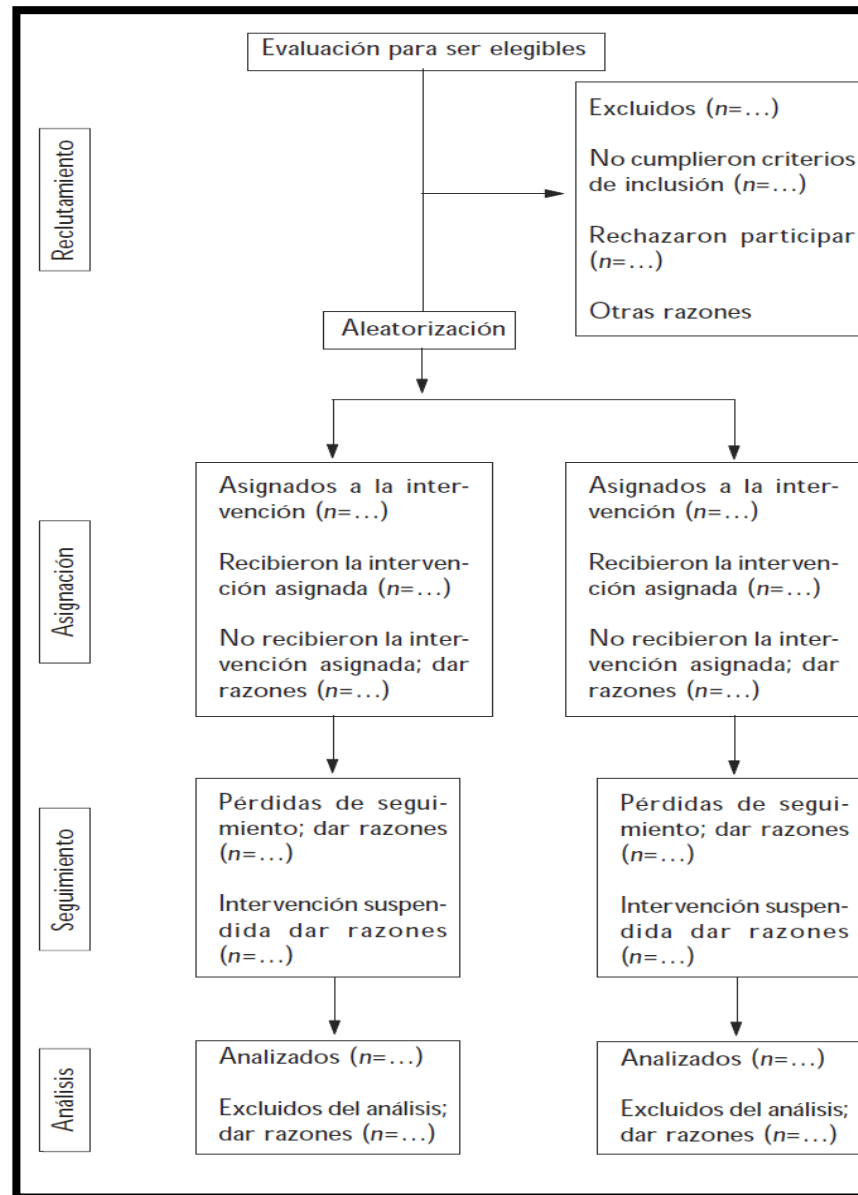


Ensayo clínico

Fases/Desarrollo de ensayos terapéuticos*

Fase	Descripción
I	Efectos en humanos. Grupos pequeños sanos. Toxicidad, absorción, distribución, metabolismo.
II	Seguridad y eficacia en enfermos
III	Pre aprobación. Grupo más grande. Nueva medida vs terapia estándar.
IV	Ya aprobada. Eventos adversos.

Ensayo clínico



Seguimiento

1000

800

Por
protocolo

1000
personas

800
personas

Salen 200

1000

1000

Intención
de tratar

1000
personas

1000
personas

Salen 200



Ensayo clínico

ORIGINAL ARTICLE

Randomized Trial of Benznidazole for Chronic Chagas' Cardiomyopathy

C.A. Morillo, J.A. Marin-Neto, A. Avezum, S. Sosa-Estani, A. Rassi, Jr., F. Rosas,
E. Villena, R. Quiroz, R. Bonilla, C. Britto, F. Guhl, E. Velazquez, L. Bonilla,
B. Meeks, P. Rao-Melacini, J. Pogue, A. Mattos, J. Lazdins, A. Rassi, S.J. Connolly,
and S. Yusuf, for the BENEFIT Investigators*

ABSTRACT

Ensayo clínico

ABSTRACT

BACKGROUND

The role of trypanocidal therapy in patients with established Chagas' cardiomyopathy is unproven.

METHODS

We conducted a prospective, multicenter, randomized study involving 2854 patients with Chagas' cardiomyopathy who received benznidazole or placebo for up to 80 days and were followed for a mean of 5.4 years. The primary outcome in the time-to-event analysis was the first event of any of the components of the composite outcome of death, resuscitated cardiac arrest, sustained ventricular tachycardia, insertion of a pacemaker or implantable cardioverter-defibrillator, cardiac transplantation, new heart failure, stroke, or other thromboembolic event.

Ensayo clínico

METHODS

STUDY DESIGN

From 2004 through 2011, we conducted a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in which we administered either benznidazole or matching placebo orally in 2854 patients for 40 to 80 days at 49 centers in Argentina, Bolivia, Brazil, Colombia, and El Salvador. The Population Health Research Institute at Hamilton Health Sciences and McMaster University in Hamilton, Ontario, Canada, and Dante Pazzanese Research Institute in São Paulo coordinated the trial. Ethics approvals were obtained at the coordinating and clinical centers. All the patients provided written informed consent. Full details are provided in the protocol, which is available with the full text of this article at NEJM.org.

Ensayo clínico

Table 2. Primary Outcome and Its Components, Hospitalizations, and Deaths.

Outcome	Benznidazole (N=1431) <i>number (percent)</i>	Placebo (N=1423) <i>number (percent)</i>	Hazard Ratio (95% CI)	P Value
Primary composite outcome	394 (27.5)	414 (29.1)	0.93 (0.81–1.07)	0.31
Death	246 (17.2)	257 (18.1)	0.95 (0.79–1.13)	—
Resuscitated cardiac arrest	10 (0.7)	17 (1.2)	0.58 (0.27–1.28)	—
Sustained ventricular tachycardia	33 (2.3)	41 (2.9)	0.80 (0.50–1.26)	—
New or worsening heart failure	109 (7.6)	122 (8.6)	0.88 (0.68–1.14)	—
Pacemaker or implantable cardio- verter–defibrillator	109 (7.6)	125 (8.8)	0.86 (0.66–1.11)	—
Stroke or transient ischemic attack, systemic embolism, or pulmonary embolism	54 (3.8)	61 (4.3)	0.88 (0.61–1.26)	—
Cardiac transplantation	3 (0.2)	9 (0.6)	0.33 (0.09–1.22)	—
Hospitalization				
Any	358 (25.0)	397 (27.9)	0.89 (0.77–1.03)	0.11
For cardiovascular causes	242 (16.9)	286 (20.1)	0.83 (0.70–0.98)	0.03
Death from cardiovascular causes	194 (13.6)	203 (14.3)	0.94 (0.77–1.15)	0.55
Death from or hospitalization for cardiovascular causes	348 (24.3)	380 (26.7)	0.89 (0.77–1.03)	0.13

Importancia de los artículos sobre tratamiento

RR

- Riesgo relativo
- Odds ratio

RRA, RRR

- Reducción de riesgo absoluto
- Reducción de riesgo relativo

NNT

- Número necesario a tratar

Cuadro 2x2 en artículos de tratamiento

		Desenlace o evento (p. ej: curación, muerte)	
		Sí	No
Grupos del ensayo clínico acorde al tratamiento asignado	Experimental o de intervención	a	b
	Control	c	d

Riesgo relativo

Probabilidad de que un desenlace o evento ocurra en un grupo (experimental) en comparación con otro (control)



Riesgo relativo



Riesgo relativo

Adverso

Infarto Agudo al
miocardio

1

RR= 28

RR= 3

RR= 0.06

RR= 0.84



Riesgo relativo

Benéfico

Curación

1

RR= 28

RR= 3

RR= 0.06

RR= 0.84





• «Hay dos maneras de mentir. Una no diciendo la verdad y la otra, inventando estadísticas»

• Josefina Vázquez Mota

Resultados

Table 2. Rate of HIV Infection and Vaccine Efficacy, According to Selected Baseline Variables (Modified Intention-to-Treat Population).

Variable	Vaccine				Placebo				Vaccine Efficacy
	No. Evaluated	No. with Infection	No. of Person-Years	Rate <i>no./person-yr</i>	No. Evaluated	No. with Infection	No. of Person-Years	Rate <i>no./person-yr</i>	% (95% CI)
All subjects	7960	51	26,507	0.192	7988	74	26,478	0.279	31.2 (1.7 to 51.8)

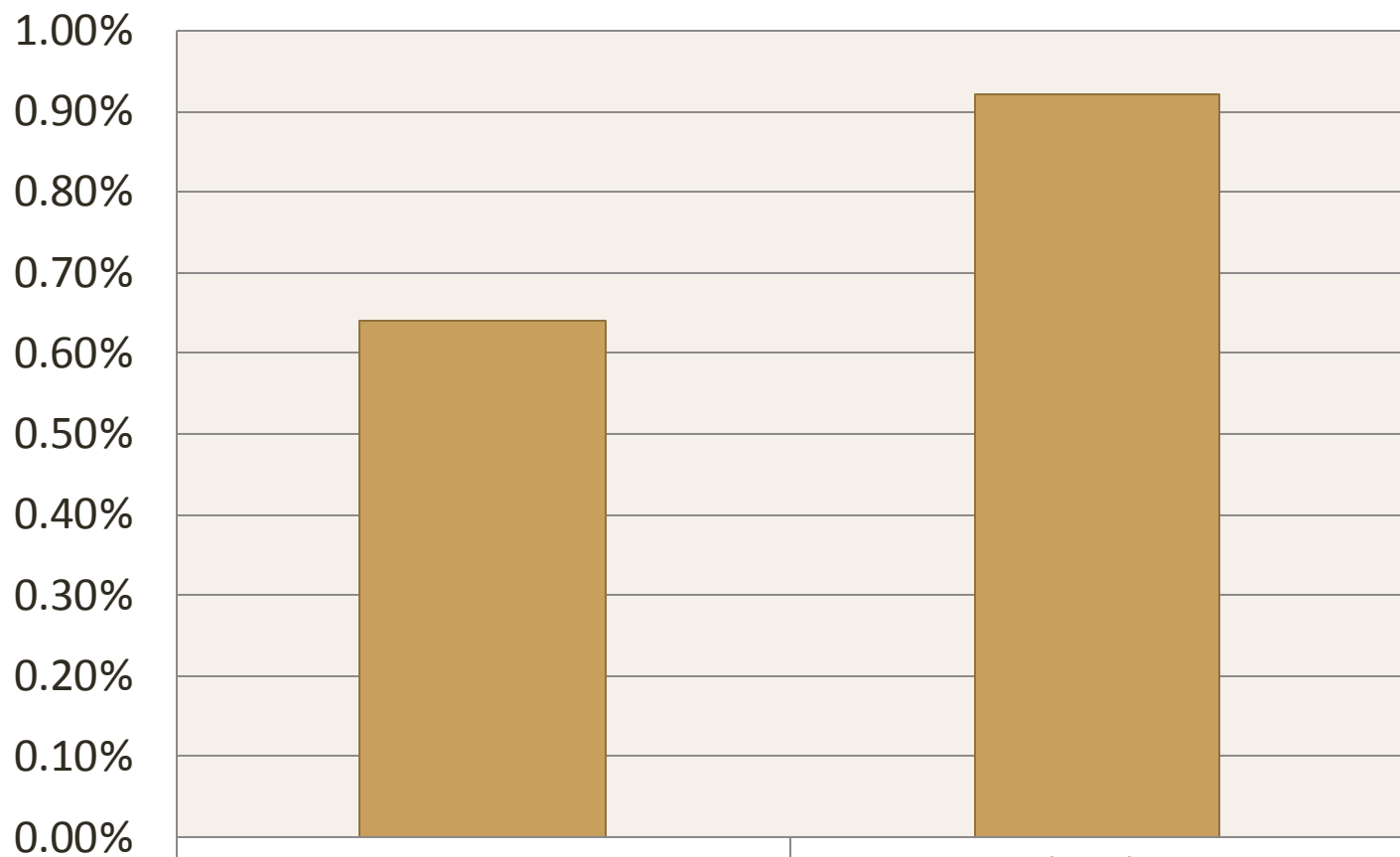
	Infección por VIH		TOTAL
	Sí	No	
Vacuna			7960
Placebo			7988

Adverso

	Infección por VIH		TOTAL
	Sí	No	
Vacuna	51	7909	7960
Placebo	74	7914	7988

	Infección por VIH		TOTAL
	Sí	No	
Vacuna	51	7909	7960
Placebo	74	7914	7988

Infección por VIH



■ Infección por VIH

Vacuna

0.64%

Placebo

0.92%

Reducción de riesgo absoluto

Es la diferencia de riesgo del desenlace entre el grupo control y el experimental.

(—) (—)

() ()

	Infección por VIH		TOTAL
	Sí	No	
Vacuna	51	7909	7960
Placebo	74	7914	7988

(—) (—)

() ()

Infección por VIH

1.00%
0.90%
0.80%
0.70%
0.60%

RRA= 0.28%

$0.92\% - 0.64\% = 0.28\%$

0.30%
0.20%
0.10%
0.00%

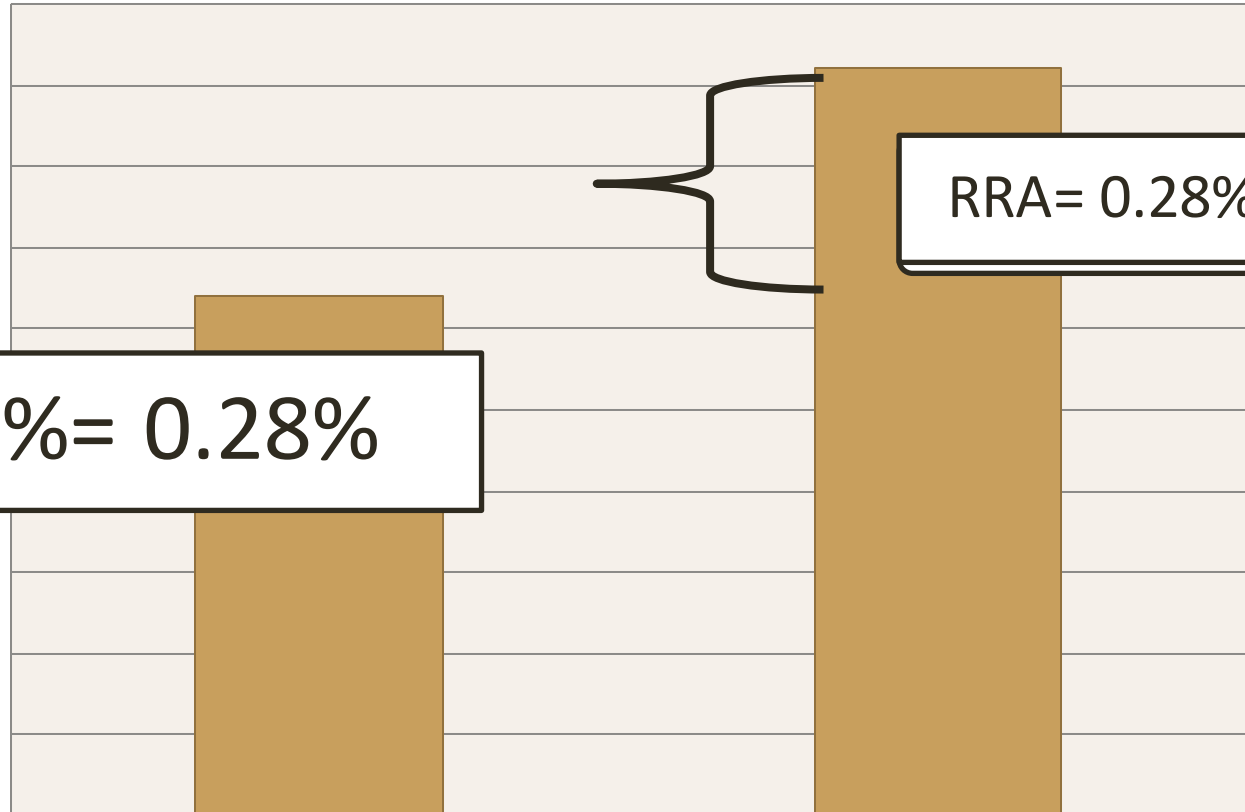
Vacuna

Placebo

■ Infección por VIH

0.64%

0.92%



Reducción de riesgo relativo

Porcentaje de reducción de riesgo tomando el total de eventos estudiados

$$\frac{(\quad)(\quad)}{\quad}$$

$$\frac{(\quad)(\quad)}{\quad}$$

	Infección por VIH		TOTAL
	Sí	No	
Vacuna	51	7909	7960
Placebo	74	7914	7988

() ()

() ()

the vaccine efficacy was 31.2% (95% CI, 1.1 to 52.1; P=0.04).
 affect the degree of viremia or the CD4+ T-cell count in subjec

Infección por VIH

RRR= 30.43%

$$0.92\% - 0.64\% = 0.28\%$$

0.92% ----- 100% riesgo

0.28% ----- 30.43%

RRA=0.28%
del total de
pacientes

RRR= 30.43%
del total de
infecciones

69.57%

0.30%

0.20%

0.10%

0.00%

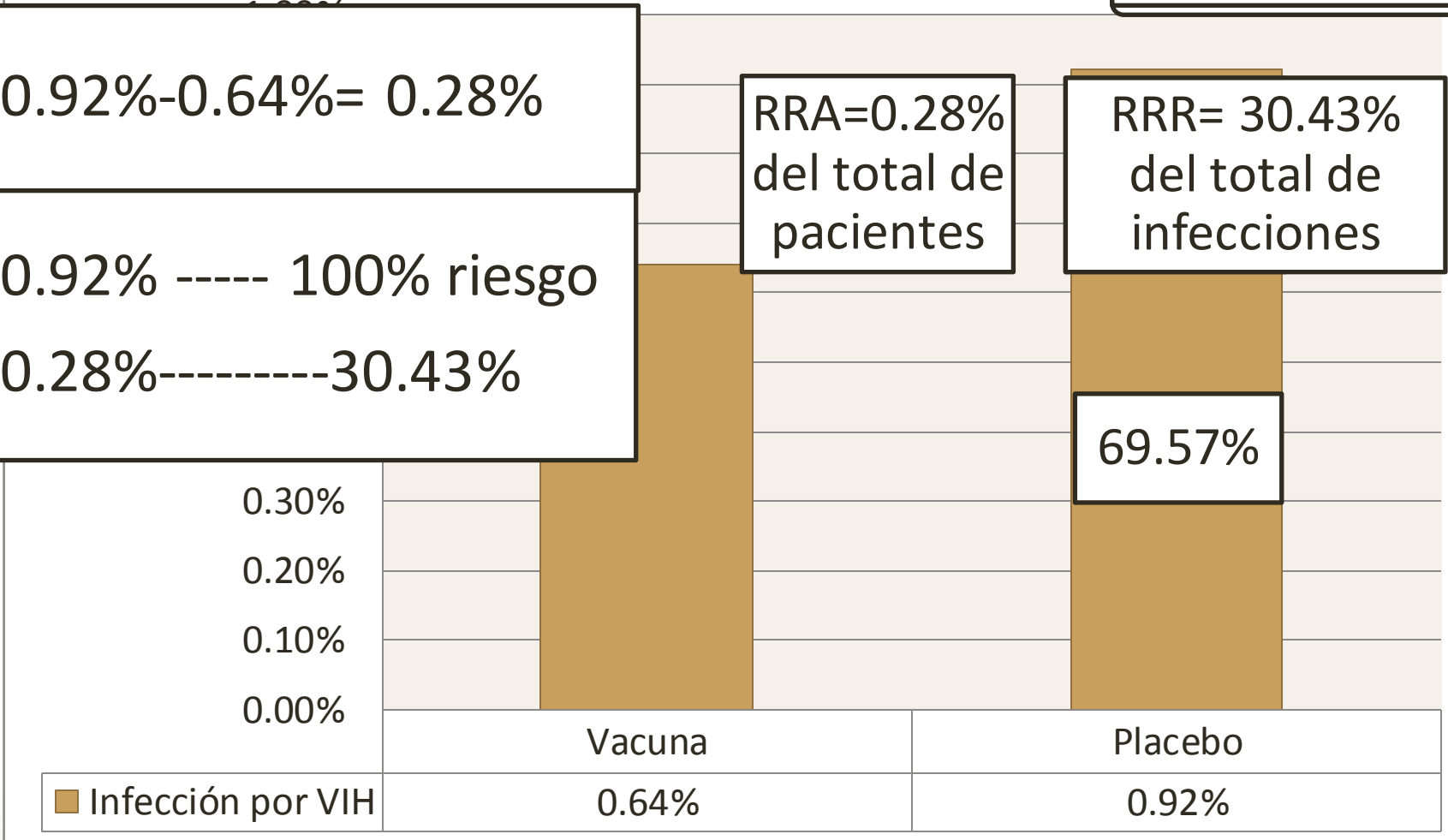
Vacuna

Placebo

■ Infección por VIH

0.64%

0.92%

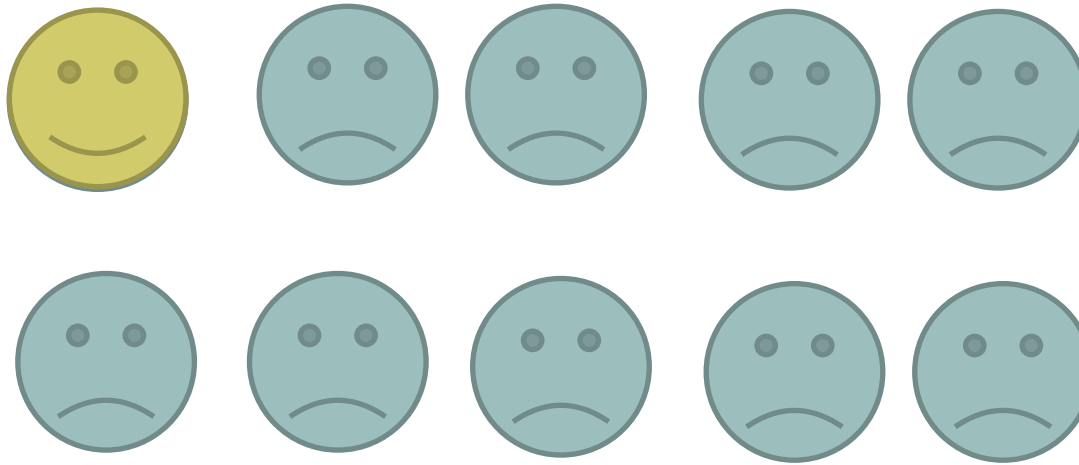


Número necesario a tratar

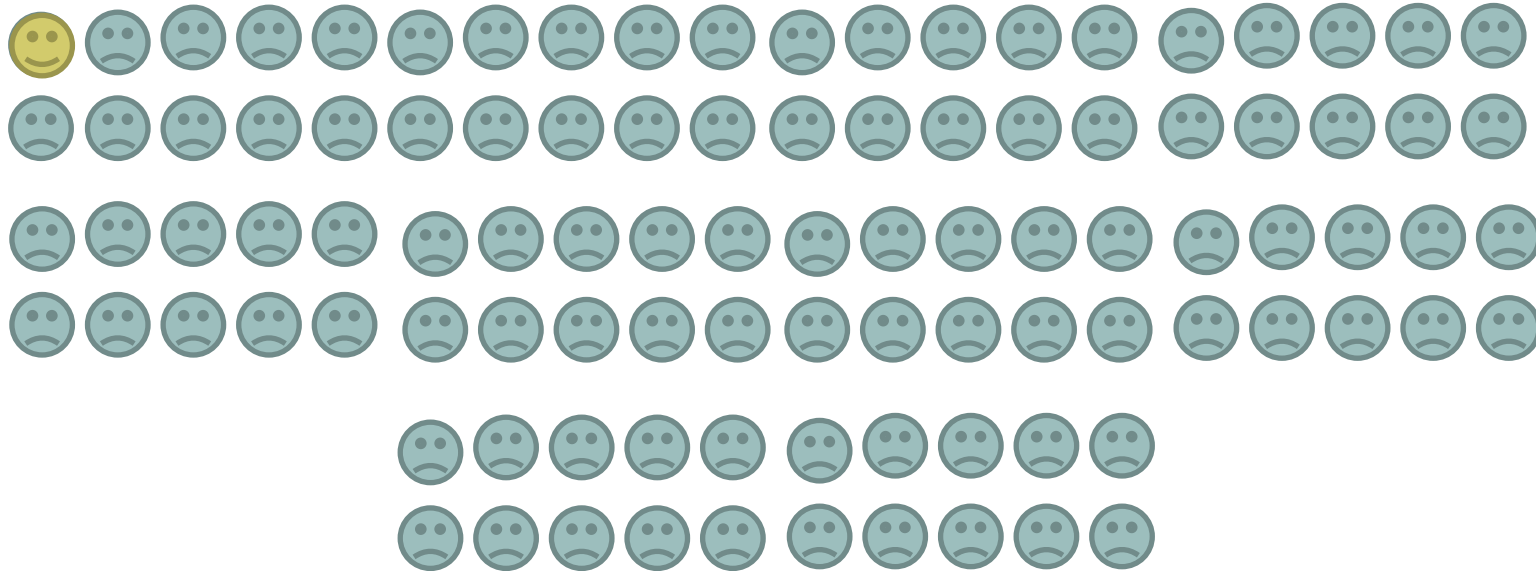
Número de pacientes que necesito tratar para prevenir un desenlace adverso (por ejemplo, prevenir una muerte) o dar un evento benéfico extra (por ejemplo, curar a un paciente)



Número necesario a tratar



Número necesario a tratar



Número necesario a tratar



Número necesario a tratar, ejemplos

Enfermedad	Tratamiento	Comparación	Desenlace	NNT (IC)
Úlcera péptica	Terapia triple	Antagonista H2	Erradicación de H. pylori	1.1 (1.08-1.15)
Migraña	Sumatriptán	Placebo	Remisión de cefalea en 2 horas	2.6 (2.3-3.2)
Onicomycosis	Terbinafina	Griseofulvina	Curación a las 48 semanas	2.7 (1.9-4.5)
Infarto agudo al miocardio	Aspirina	Placebo	Prevención de una muerte cardiovascular en 5 semanas	40
Infarto agudo al miocardio	Trombolisis las primeras 5 horas	Trombolisis después de las 5 horas	Prevención de una muerte cardiovascular en 5 semanas	100

- 1.- McQuay HJ, Moore RA. Using numerical results from systematic reviews in clinical practice. *Ann Intern Med* 1997; **126**: 712–720.
2. Farkouh ME, Lang JD, Sackett DL. Thrombolytic agents: the science of the art of choosing the better treatment. *Ann Intern Med* 1994; **120**: 886–888.

	Infección por VIH		TOTAL
	Sí	No	
Vacuna	51	7909	7960
Placebo	74	7914	7988

(—)

(—)

Necesito tratar 358 pacientes para prevenir 1
infección por VIH

Incremento de riesgo absoluto

Es la diferencia de riesgo del desenlace **adverso** entre el grupo experimental y el control.

(—) (—)

() ()

Incremento de riesgo relativo

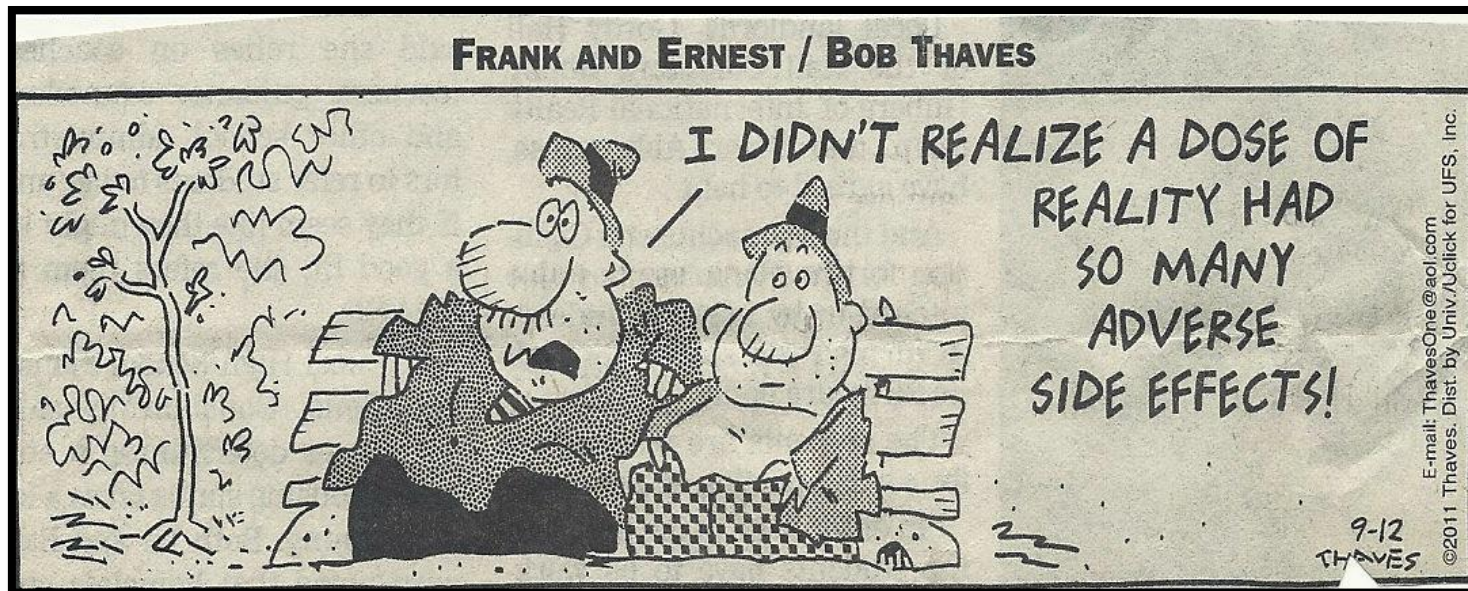
Porcentaje de **incremento** de riesgo tomando el total de eventos estudiados

$$\frac{(\text{---}) (\text{---})}{\text{---}}$$

$$\frac{(\text{---}) (\text{---})}{\text{---}}$$

Eventos adversos

ter vaccination. At least one adverse event was reported in 69.4% of subjects in the two study groups. The number of deaths and the frequency and severity of adverse events and serious adverse events were similar in the two groups (Table 1 in



	Lesión en sitio de aplicación		TOTAL
	Sí	No	
Vacuna	61	7899	7960
Placebo	45	7943	7988

(—) (—)

() ()

(—) (—)

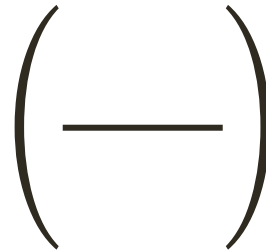
() ()

—

—

Número necesario a dañar

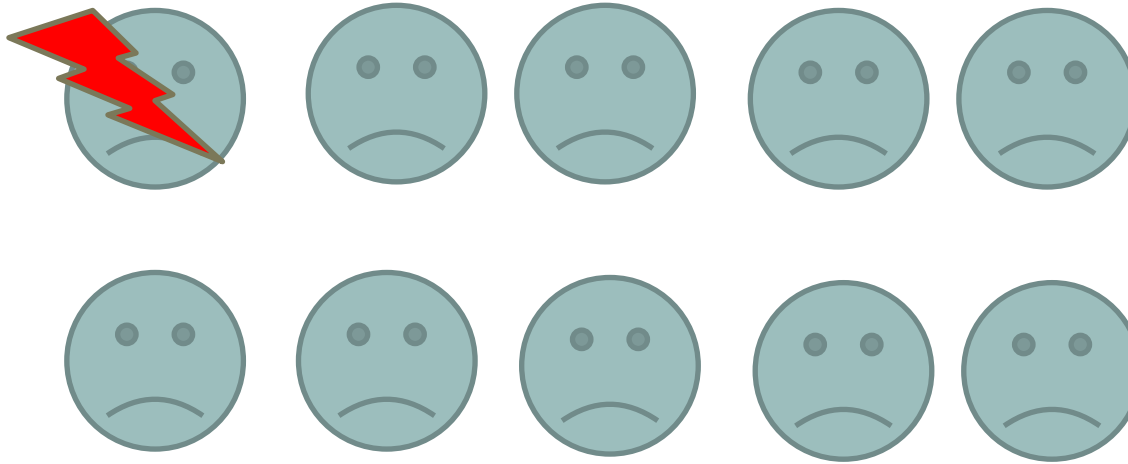
Número de pacientes que necesito tratar para aumentar la probabilidad de un desenlace adverso o evitar un evento benéfico.



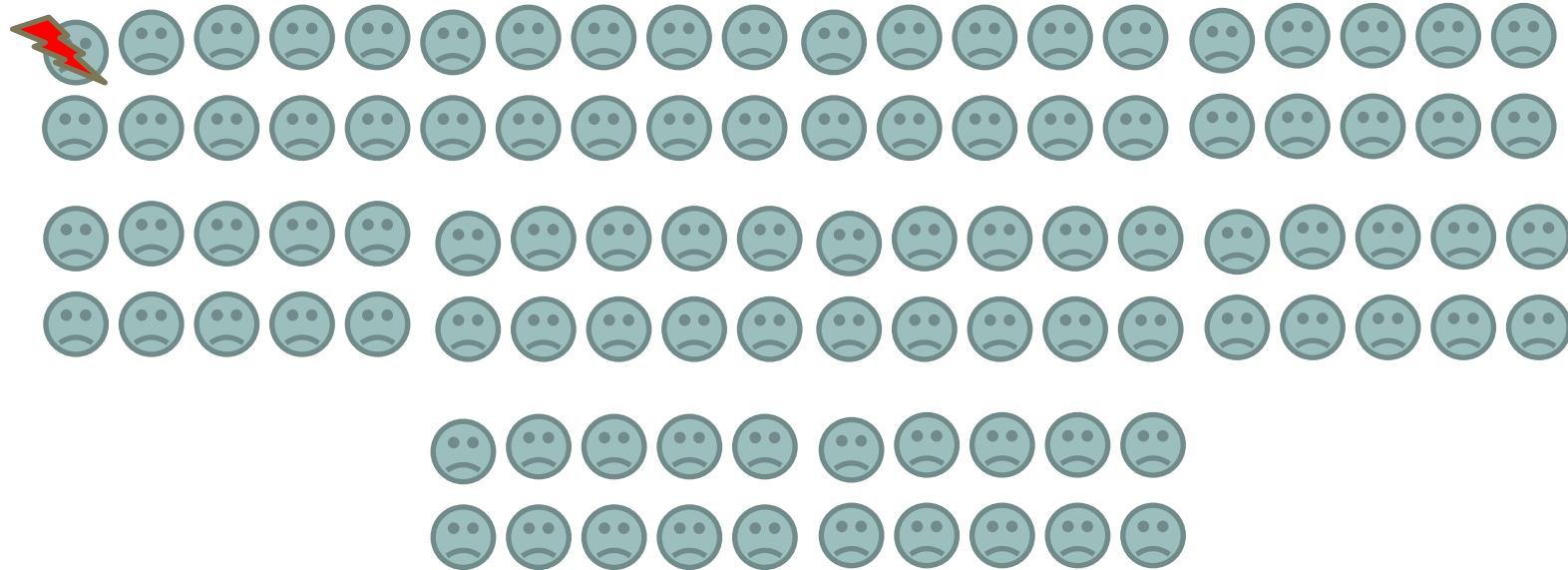
-Cardarelli R1, Seater MM . Evidence-based medicine, part 4. An introduction to critical appraisal of articles on harm. J Am Osteopath Assoc. 2007;107(8):310-4.

-Barratt A1, Wyer PC, Hatala R, et al. Tips for learners of evidence-based medicine: 1. Relative risk reduction, absolute risk reduction and number needed to treat.CMAJ. 2004;171(4):353-8.

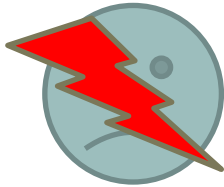
Número necesario a dañar



Número necesario a dañar



Número necesario a dañar



	Lesión en sitio de aplicación		TOTAL
	Sí	No	
Vacuna	61	7899	7960
Placebo	45	7943	7988

(—)

(—)

Por cada 4 pacientes que trate, 1 presentará lesiones en el sitio de aplicación