

## Variables de resultado combinadas en los ensayos clínicos

Ignacio Ferreira-González<sup>a,b</sup>, Pablo Alonso-Coello<sup>a,c</sup>, Ivan Solà<sup>a,c</sup>, Valeria Pacheco-Huergo<sup>a,d</sup>, Antònia Domingo-Salvany<sup>a,e</sup>, Jordi Alonso<sup>a,e</sup>, Víctor Montori<sup>a,f</sup> y Gaietà Permanyer-Miralda<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup>CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP).

<sup>b</sup>Unidad de Epidemiología. Servicio de Cardiología. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona. España.

<sup>c</sup>Centro Cochrane Iberoamericano. Servicio de Epidemiología Clínica y Salud Pública. Hospital de Sant Pau. Universidad Autónoma de Barcelona. Barcelona. España.

<sup>d</sup>Centro de Atención Primaria Turó. Barcelona. España.

<sup>e</sup>Unitat de Recerca en Serveis Sanitaris. IMIM-Hospital del Mar. Barcelona. España.

<sup>f</sup>Knowledge and Encounter Research Unit. Department of Medicine. Mayo Clinic College of Medicine. Minnesota. Estados Unidos.

Las variables de resultado combinadas en los ensayos clínicos son un recurso metodológico usado con frecuencia, especialmente en los estudios cardiovasculares. Las motivaciones más importantes para su utilización son aumentar la potencia estadística del estudio, valorar el beneficio neto de una intervención y evitar una interpretación errónea del resultado en presencia de riesgos competitivos. Sin embargo, su interpretación puede ser problemática si hay heterogeneidad entre los componentes en cuanto a su importancia, la frecuencia de eventos o el efecto de la intervención. En la discusión que sigue se presenta un revisión conceptual de los problemas del uso y la interpretación de las variables de resultado combinadas en ensayos clínicos, especialmente los cardiovasculares. Se presenta además una sencilla guía de interpretación de los resultados de los estudios que utilizan variables de resultado combinadas a partir de la cual se puede valorar nuestra confianza en dichos resultados. Finalmente, se presenta un estudio empírico sobre cuál ha sido el uso real de variables de resultado combinadas potencialmente problemáticas en ensayos clínicos cardiovasculares.

**Palabras clave:** *Ensayos clínicos. Variables de resultado combinadas. Heterogeneidad.*

### Composite Endpoints in Clinical Trials

Composite endpoints are often used in clinical trials, especially in the cardiovascular area. Decreases in sample size requirements, ability to assess the net effect of an intervention and to avoid bias in presence of competing risk are the most cited advantages for their use. However, there is a risk of misinterpretation when heterogeneity among components with respect to either importance, number of events or magnitude of treatment effect exist. In the following review we present a conceptual discussion about the rationale and interpretation of such variables. Also, a user's friendly guide to interpret the results of clinical trials based on composite endpoints is presented. We also present an empirical study that provides evidence of the use of misleading composite endpoints in cardiovascular clinical trials.

**Key words:** *Clinical trials. Composite endpoints. Heterogeneity.*

Full English text available from: [www.revespcardiol.org](http://www.revespcardiol.org)

### INTRODUCCIÓN

Uno de los retos más importantes en la valoración del efecto de una intervención terapéutica es la elección de la variable de resultado principal<sup>1</sup>. Esta variable, que representa la hipótesis que dio lugar al estudio de investigación, debería ser clínicamente relevante (importante para el paciente), fácilmente evaluable, libre de sesgo, barata de determinar y sensible a la inter-

acción en estudio<sup>2</sup>. Es difícil encontrar una única variable de resultado que presente todas las características mencionadas. Por otro lado, la valoración del efecto de las intervenciones es compleja, pues habitualmente una única intervención suele actuar en varios aspectos de un proceso fisiopatológico o bien que, actuando en uno solo, afecta a varios órganos y sistemas. Además, existe la posibilidad de que aparezcan efectos secundarios, tanto previsibles como desconocidos. Por todo ello, no es extraño que el investigador formule más de una hipótesis principal. Por ejemplo, el investigador podría formular las siguientes preguntas: ¿la intervención A es eficaz para reducir la mortalidad en la población en estudio?; ¿la intervención A es eficaz para reducir la proporción de infartos de mio-

Correspondencia: Dr. G. Permanyer-Miralda.  
Unidad de Epidemiología. Servicio de Cardiología. Hospital Vall d'Hebron.  
Pg. Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona. España.  
Correo electrónico: [gpermany@gmail.com](mailto:gpermany@gmail.com)

## ABREVIATURAS

ECA: ensayo clínico aleatorizado.  
IAM: infarto agudo de miocardio.  
RRR: reducción relativa del riesgo.  
VRC: variable de resultado combinada.

cardio no fatales?; ¿la intervención A es eficaz para reducir el número de ictus no fatales?

La secuencia lógica para contestar a esas tres preguntas sería la realización de un ensayo clínico aleatorizado (ECA) con tres variables de resultado principales: muerte, infarto agudo de miocardio (IAM) no fatal e ictus no fatal. Una vez concluido, se presentarían los resultados de la intervención sobre las tres variables. Sin embargo, en la literatura médica actual son cada vez más frecuentes los ensayos clínicos en los que varias variables de resultado se reúnen en única variable de resultado, que se denomina variable de resultado combinada (VRC). Las VRC (*composite/combined endpoints* o *composite/combined outcomes*) engloban en un único estimador el número de pacientes que presentan al menos uno de los eventos de los componentes incluidos<sup>3</sup>. En el ejemplo anterior, la VRC correspondiente sería muerte o infarto de miocardio no mortal o ictus. Esta estrategia «sintetiza» las tres preguntas anteriores en una única: ¿la intervención A es eficaz para reducir la variable muerte o infarto no fatal o ictus no fatal? Claramente hay una diferencia en la naturaleza de ambos tipos de estrategias. Dicha diferencia radica en que en el caso de las VRC el análisis que a posteriori se realice con los componentes no corresponderá a la hipótesis principal del estudio.

En la discusión que sigue, basada en una revisión sistemática sobre el uso de las VRC principales<sup>4</sup>, se analizan críticamente cuáles son las motivaciones para su utilización, así como sus limitaciones y riesgos. Se presenta, además, una guía para su interpretación<sup>5</sup>. Finalmente, presentamos evidencia empírica del uso problemático de las VRC en ECA cardiovasculares<sup>6</sup>.

## MOTIVACIONES PARA EL USO DE VARIABLES DE RESULTADO COMBINADAS

Una reciente revisión sistemática sobre la lógica y las limitaciones de las VRC localizó 17 artículos y un libro sobre este tema<sup>4</sup>. Esta revisión mostró que el conocimiento teórico de los problemas de las VRC está aún insuficientemente abordado y que los metodólogos discrepan sobre diversos aspectos relacionados con el uso de estas variables. La revisión identificó tres situaciones fundamentales en las que es habitual el uso de las VRC:

### Disminución del tamaño de muestra requerido para demostrar efectos

Siguiendo el ejemplo anterior, supongamos que un investigador decide realizar un ECA para evaluar las tres hipótesis principales. Dicha estrategia conlleva el cálculo del tamaño muestral para contrastar cada una de ellas. En dicho cálculo intervienen los siguientes parámetros: la proporción esperada de eventos, los riesgos de un error tipo I ( $\alpha$ ) y tipo II ( $\beta$ ), y la magnitud del efecto esperado de la intervención. Supongamos que el investigador quisiera demostrar una reducción relativa del riesgo (RRR) del 20% sobre cada una de las tres variables principales, con una potencia estadística del 80% (error tipo II del 20%) y un error de tipo I del 5%. El cálculo del tamaño de la muestra arroja las siguientes cifras: en el caso de la variable IAM, serían necesarios 1.000 pacientes; en el caso de la variable ictus, serían necesarios 5.000 pacientes; en el caso de la variable muerte, serían necesarios 20.000 pacientes. Si el investigador quisiera poner a prueba las 3 hipótesis anteriores con suficiente poder estadístico, debería incluir un mínimo de 20.000 pacientes.

Supongamos ahora que el investigador decide realizar un ECA utilizando la VRC «muerte o IAM no fatal o ictus no fatal». El efecto esperado de la intervención es, como en el caso anterior, del 20%. El error tipo I y el error tipo II son los mismos que en el caso anterior. Sin embargo, el cuarto parámetro, la proporción esperada de eventos, es claramente diferente: la proporción de pacientes que, a lo largo del seguimiento, sufrirán al menos uno de los eventos es sustancialmente superior. Este hecho se traduce en una disminución del tamaño de muestra, que será mayor cuanto menor sea el nivel de dependencia o correlación entre los componentes<sup>1</sup>. De esta manera, en el «mejor» de los escenarios (en el caso que la correlación entre los tres eventos tomados dos a dos fuera negativa) con únicamente 1.000 pacientes se podría demostrar una RRR del 20% sobre la VRC.

Actualmente cada vez es más difícil demostrar el efecto de una intervención, ya que la mayoría de los pacientes están medicados y su pronóstico es considerablemente mejor que hace unas décadas. Esta circunstancia requiere la realización de ensayos con un tamaño de muestra cada vez mayor (*megatrials*), y ampliar el tiempo de seguimiento para conseguir un número suficiente de eventos (muertes, infartos, etc.). Todo ello complica la realización de este tipo de ensayos por motivos tanto logísticos como de coste. Una estrategia para superar esta circunstancia son las VRC.

Ahora bien, ¿qué significa que la intervención A reduce un 20% el RRR de la variable «muerte o IAM no fatal o ictus no fatal»?; ¿qué podemos inferir acerca del efecto de la intervención en cada uno de los componentes?

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3015313>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3015313>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)