



PERÚ

Ministerio
de salud

Dirección General de
Medicamentos,
Insumos y Drogas



CenadIM

Centro Nacional de Documentación
e Información de Medicamentos



RED CIMLAC
Red de Centros de
Información de Medicamentos de
Latinoamérica y el Caribe
DURG La • OPS/OMS

Segunda Reunión Virtual

Red Nacional de Centros de Información de Medicamentos

AGENDA:

1. Desarrollo del taller N° 01: Lectura crítica de un ensayo clínico, con la participación de todos los asistentes (60min)
2. Otros (10min)

25 de Junio de 2013

Lectura crítica de ensayos clínicos



Mg. Roselly Robles Hilario
25 de Junio de 2013

Contenido



1. Aproximaciones a la lectura crítica de un ensayo clínico
2. Estructura de la publicación de un ensayo.
3. Listas de comprobación.
4. Taller de lectura crítica: CASPe.

Aproximaciones a la lectura crítica de un ensayo clínico

1. Evaluar si un ensayo publicado está escrito de forma adecuada.

¿Contiene toda la información relevante necesaria para su correcta interpretación? **DECLARACIÓN CONSORT**

2. Analizar un ensayo clínico desde el punto de vista de su aplicación en la práctica clínica.

¿Creeré lo que me dicen y voy a poder aplicarlo? **CASPe**

Estructura de la publicación de un ensayo clínico

- En todo ensayo publicado se diferencia fácilmente:

1. Título y resumen
2. Introducción
3. Métodos
4. Resultados
5. Discusión

BMJ 2013;346:f2023 doi: 10.1136/bmj.f2023 (Published 17 April 2013) Page 1 of 11

RESEARCH

Strategy for detection of prostate cancer based on relation between prostate specific antigen at age 40-55 and long term risk of metastasis: case-control study

 OPEN ACCESS

Andrew J Vickers *attending*¹, David Ulmert *research fellow*^{2,3}, Daniel D Sjöberg *research biostatistician*¹, Caroline J Bennette *PhD student*⁴, Thomas Björk *associate professor*³, Axel Gerdtsisson *resident*⁵, Jonas Manjer *associate professor*⁶, Peter M Nilsson *professor*⁷, Anders Dahlin *data manager*⁷, Anders Bjartell *professor*³, Peter T Scardino *chair*², Hans Lilja *attending clinical chemist, professor*^{2,8,9,10,11}

¹Department of Epidemiology and Biostatistics, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, 1275 York Avenue, New York, NY, USA; ²Department of Surgery (Urology), Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, 1275 York Avenue, New York, NY, USA; ³Department of Urology, Lund University, Skåne University Hospital, Malmö, Sweden; ⁴Pharmaceutical Outcomes Research and Policy Program University of Washington, Box 357630, H375 Health Science Building, Seattle, WA 98195-7630, USA; ⁵Department of Surgery, Lund University, Skåne University Hospital, Malmö, Sweden; ⁶Department of Medicine, Lund University, Skåne University Hospital, Malmö, Sweden; ⁷Department of Clinical Microbiology, Lund University, Skåne University Hospital, Malmö, Sweden; ⁸Department of Laboratory Medicine, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, 1275 York Avenue, New York, NY, USA; ⁹Department of Medicine (GU-Oncology), Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, 1275 York Avenue, New York, NY, USA; ¹⁰Department of Laboratory Medicine and Clinical Sciences in Malmö, Lund University, Skåne University Hospital, Malmö, Sweden; ¹¹Nuffield Department of Surgical Sciences, University of Oxford, John Radcliffe Hospital, Oxford, UK

Abstract

Objective To determine the association between concentration of prostate specific antigen (PSA) at age 40-55 and subsequent risk of prostate cancer metastasis and mortality in an unscreened population to evaluate when to start screening for prostate cancer and whether rescreening could be risk stratified.

Design Case-control study with 1:3 matching nested within a highly representative population based cohort study.

Setting Malmö Preventive Project, Sweden.

Participants 21 277 Swedish men aged 27-52 (74% of the eligible population) who provided blood at baseline in 1974-84, and 4922 men invited to provide a second sample six years later. Rates of PSA testing remained extremely low during median follow-up of 27 years.

Main outcome measures Metastasis or death from prostate cancer ascertained by review of case notes.

Results Risk of death from prostate cancer was associated with baseline PSA: 44% (95% confidence interval 34% to 53%) of deaths occurred in men with a PSA concentration in the highest 10th of the distribution of concentrations at age 45-49 ($\geq 1.6 \mu\text{g/L}$), with a similar proportion for the highest 10th at age 51-55 ($\geq 2.4 \mu\text{g/L}$: 44%, 32% to 56%). Although a 25-30 year risk of prostate cancer metastasis could not be ruled out by concentrations below the median at age 45-49 (0.68 $\mu\text{g/L}$) or 51-55 (0.85 $\mu\text{g/L}$), the 15 year risk remained low at 0.09% (0.03% to 0.23%) at age 45-49 and 0.28% (0.11% to 0.66%) at age 51-55, suggesting that longer intervals between screening would be appropriate in this group.

Conclusion Measurement of PSA concentration in early middle can identify a small group of men at increased risk of prostate cancer metastasis several decades later. Careful surveillance is warranted in these men. Given existing data on the risk of death by PSA concentration at age 60, these results suggest that three lifetime PSA tests (mid to late 40s, early 50s, and 60) are probably sufficient for at least half of men.

Introduction

Screening for prostate cancer with the prostate specific antigen (PSA) test became widespread long before the availability of randomised evidence as to its value. There is now evidence that PSA screening is associated with reduced mortality from prostate cancer in men who would not otherwise be screened,^{1,2} although

Listas guías de comprobación

- **OBJETIVO**

Obtener de los autores una exposición transparente de la investigación para que tanto sus lectores como sus evaluadores comprendan su **diseño, realización, análisis e interpretación**. Definen iniciativas para mejorar la realización y **publicación** de los diferentes estudios.

- **EJEMPLOS**

AGREEE, CONSORT, PRISMA, STROBE, etc.

Listas guías de comprobación

equator network Buscar:

Enhancing the QUALITY and Transparency Of health Research
Mejoramos la calidad y la claridad de la investigación sanitaria

Home Acerca de EQUATOR Centro de recursos Cursos y eventos Proyectos Contacto Noticias

Bienvenido al sitio web de EQUATOR Network, el centro de recursos para la presentación correcta de informes sobre estudios de investigación sanitaria



Es muy frecuente que los datos de una investigación válida se desvirtúen por la baja calidad de los informes.

EQUATOR Network es una iniciativa internacional cuyo objetivo es mejorar la confiabilidad y el valor de la bibliografía de investigación médica por medio de la promoción de prácticas claras y precisas para la presentación de informes sobre estudios de investigación.

Puntos principales

Promueva la correcta presentación de informes

Este página es una traducción al español del sitio en inglés en www.equator-network.org

Directrices

 **Biblioteca presentación informes sanitarios**

Autores

 **Información para autores de informes de investigación**

Editores

Novedades Más

Bienvenidos al seminario gratuito via web de PRISMA-E 2012

<http://www.espanol.equator-network.org/>

Listas guías de comprobación



equator
network

Buscar: Ir

Enhancing the QUALITY and Transparency Of health Research
Mejoramos la calidad y la claridad de la investigación sanitaria

Home Acerca de EQUATOR Centro de recursos Cursos y eventos Proyectos Contacto Noticias

Centro de recursos

- Biblioteca, presentación informes sanitarios**
 - Directrices para la presentación de informes
 - Directrices: informes en preparación
 - Directrices para la presentación de informes en otros campos de investigación
 - Orientación sobre redacción científica
 - Orientación elaborada por

Biblioteca para la presentación de informes de investigación sanitaria

Actualmente, la biblioteca de EQUATOR Network contiene:

- [Introducción a las directrices para la presentación de informes](#)
- Listas completas de las directrices disponibles para la presentación de informes, enumeradas por tipo de estudio:
 - [Estudios experimentales](#)
 - [Estudios observacionales](#)
 - [Estudios de precisión diagnóstica](#)
 - [Informe de bioespecímenes](#)
 - [Estudios sobre confiabilidad y acuerdo](#)
 - [Revisiones sistemáticas](#)
 - [Investigaciones cualitativas](#)
 - [Estudios de métodos mixtos](#)
 - [Evaluaciones económicas](#)
 - [Estudios de mejora de la calidad](#)
 - [Otras directrices para la presentación de informes](#)
 - [Presentación de datos](#)



Directrices disponibles en español

- [Declaración CONSORT](#)
- [Declaración TREND](#)
- [Declaración STROBE](#)
- [Declaración PRISMA](#)
- [Guía SQUIRE](#)

Descargar:

- [Un catálogo de las directrices](#)



Listas guías de comprobación: Declaración CONSORT

- CONSolidated Standards Of Reporting Trials
- Surge en 1996, dos revisiones (2001, 2010).
- Lista de comprobación de 25 ítems que se consideran críticos y deben constar en los EC de grupos paralelos.
- Diagrama, para ilustrar el flujo de individuos participantes a lo largo del ensayo.
- Esta herramienta también favorece la lectura crítica de los ensayos, aunque su objetivo es mejorar la calidad de la información en las publicaciones de los EC.
- Existen varias extensiones del CONSORT para otros tipos de ensayos aleatorizados, que se pueden encontrar en el portal de CONSORT (www.consort-statement.org).

Listas guías de comprobación

Med Clin (Barc). 2011;137(5):213-215



MEDICINA CLINICA

www.elsevier.es/medicinaclinica



Artículo especial

Declaración CONSORT 2010: actualización de la lista de comprobación para informar ensayos clínicos aleatorizados de grupos paralelos

CONSORT 2010 Declaration: Updated guideline for reporting parallel group randomised trials

Albert Cobos-Carbó^{a,*} y Federico Augustovski^b

^a Unidad de Bioestadística, Departamento de Salud Pública, Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona, Barcelona, España

^b Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS). Servicio de Medicina Familiar y Comunitaria, Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 13 de septiembre de 2010

Aceptado el 30 de septiembre de 2010

On-line el 15 de enero de 2011

Los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) bien diseñados y correctamente ejecutados proporcionan la mejor evidencia sobre el efecto de las intervenciones sanitarias, pero una metodología inadecuada puede resultar en estimaciones sesgadas de este efecto, con los consecuentes problemas al sacar conclusiones y tomar decisiones clínicas o sanitarias¹.

herramientas pueden orientar para informar cualquier ensayo clínico, se centran en el diseño más común: el de dos grupos paralelos con aleatorización de individuos. Otros diseños, como los ensayos con aleatorización de conglomerados (en los que se aleatorizan grupos o "conglomerados" de individuos), o los ensayos de no-inferioridad, pueden requerir información adicional

Estructura de la publicación de un ensayo clínico

Sección/tema	Ítem n°	Ítem de la lista de comprobación	Informado en página n°
Título y resumen			
	1a	Identificado como un ensayo aleatorizado en el título	
	1b	Resumen estructurado del diseño, métodos, resultados y conclusiones del ensayo (para una orientación específica, véase <i>CONSORT for abstracts</i>)	
Introducción			
<i>Antecedentes y objetivos</i>	2a	Antecedentes científicos y justificación	
	2b	Objetivos específicos o hipótesis	
Métodos			
<i>Diseño del ensayo</i>	3a	Descripción del diseño del ensayo (por ejemplo, paralelo, factorial), incluida la razón de asignación	
	3b	Cambios importantes en los métodos después de iniciar el ensayo (por ejemplo, criterios de selección) y su justificación	
<i>Participantes</i>	4a	Criterios de selección de los participantes	
	4b	Procedencia (centros e instituciones) en que se registraron los datos	
<i>Intervenciones</i>	5	Las intervenciones para cada grupo con detalles suficientes para permitir la replicación, incluidos cómo y cuándo se administraron realmente	
<i>Resultados</i>	6a	Especificación <i>a priori</i> de las variables respuesta (o desenlace) principal(es) y secundarias, incluidos cómo y cuándo se evaluaron	
	6b	Cualquier cambio en las variables respuesta tras el inicio del ensayo, junto con los motivos de la(s) modificación(es)	
<i>Tamaño muestral</i>	7a	Cómo se determinó el tamaño muestral	
	7b	Si corresponde, explicar cualquier análisis intermedio y las reglas de interrupción	
<i>Aleatorización</i>			
<i>Generación de la secuencia</i>	8a	Método utilizado para generar la secuencia de asignación aleatoria	
	8b	Tipo de aleatorización; detalles de cualquier restricción (como bloques y tamaño de los bloques)	
<i>Mecanismo de ocultación de la asignación</i>	9	Mecanismo utilizado para implementar la secuencia de asignación aleatoria (como contenedores numerados de modo secuencial), describiendo los pasos realizados para ocultar la secuencia hasta que se asignaron las intervenciones	
<i>Implementación</i>	10	Quién generó la secuencia de asignación aleatoria, quién seleccionó a los participantes y quién asignó los participantes a las intervenciones	
<i>Enmascaramiento</i>	11a	Si se realizó, a quién se mantuvo cegado después de asignar las intervenciones (por ejemplo, participantes, cuidadores, evaluadores del resultado) y de qué modo	
	11b	Si es relevante, descripción de la similitud de las intervenciones	
<i>Métodos estadísticos</i>	12a	Métodos estadísticos utilizados para comparar los grupos en cuanto a la variable respuesta principal y las secundarias	
	12b	Métodos de análisis adicionales, como análisis de subgrupos y análisis ajustados	

Estructura de la publicación de un ensayo clínico

Resultados		
<i>Flujo de participantes (se recomienda encarecidamente un diagrama de flujo)</i>	13a	Para cada grupo, el número de participantes que se asignaron aleatoriamente, que recibieron el tratamiento propuesto y que se incluyeron en el análisis principal
<i>Reclutamiento</i>	13b	Para cada grupo, pérdidas y exclusiones después de la aleatorización, junto con los motivos
	14a	Fechas que definen los períodos de reclutamiento y de seguimiento
	14b	Causa de la finalización o de la interrupción del ensayo
<i>Datos basales</i>	15	Una tabla que muestre las características basales demográficas y clínicas para cada grupo
<i>Números analizados</i>	16	Para cada grupo, número de participantes (denominador) incluidos en cada análisis y si el análisis se basó en los grupos inicialmente asignados
<i>Resultados y estimación</i>	17a	Para cada respuesta o resultado final principal y secundario, los resultados para cada grupo, el tamaño del efecto estimado y su precisión (como intervalo de confianza del 95%)
	17b	Para las respuestas dicotómicas, se recomienda la presentación de los tamaños del efecto tanto absoluto como relativo
<i>Análisis secundarios</i>	18	Resultados de cualquier otro análisis realizado, incluido el análisis de subgrupos y los análisis ajustados, diferenciando entre los especificados <i>a priori</i> y los exploratorios
<i>Daños (perjuicios)</i>	19	Todos los daños (perjuicios) o efectos no intencionados en cada grupo (para una orientación específica, véase <i>CONSORT for harms</i>)
Discusión		
<i>Limitaciones</i>	20	Limitaciones del estudio, abordando las fuentes de posibles sesgos, las de imprecisión y, si procede, la multiplicidad de análisis
<i>Generalización</i>	21	Posibilidad de generalización (validez externa, aplicabilidad) de los hallazgos del ensayo
<i>Interpretación</i>	22	Interpretación consistente con los resultados, con balance de beneficios y daños, y considerando otras evidencias relevantes
Otra información		
<i>Registro</i>	23	Número de registro y nombre del registro de ensayos
<i>Protocolo</i>	24	Dónde puede accederse al protocolo completo del ensayo, si está disponible
<i>Financiación</i>	25	Fuentes de financiación y otras ayudas (como suministro de medicamentos), papel de los financiadores

* Recomendamos de modo encarecido leer esta lista de comprobación junto con *The CONSORT 2010 Explanation and Elaboration* para aclarar dudas importantes sobre todos los ítems. Si procede, también recomendamos leer las extensiones de CONSORT para ensayos aleatorizados por conglomerados, ensayos de no-inferioridad y equivalencia, tratamientos no farmacológicos, intervenciones de medicamentos herbales y ensayos pragmáticos. Se están preparando otras extensiones: para éstas y para referencias actualizadas relevantes, relacionadas con esta lista de verificación, véase: www.consort-statement.org.

Declaración CONSORT 2010: actualización de la lista de comprobación para informar ensayos clínicos aleatorizados de grupos paralelos. *Med Clin (Barc)*. 2011;137(5):213–215

Taller de lectura crítica: CASPe

- Critical Appraisal Skills programme, programa de habilidades en lectura crítica.
- Programa de docencia práctica creado en el Institute of Health Sciences de Oxford, para enseñar habilidades en la lectura crítica de la literatura científica a los decisores del Servicio de Salud Británico.
- En España existe una red CASP (CASP España - CASPe) con múltiples nodos distribuidos por el territorio y una sede coordinadora ubicada en Alicante.
- CASPe forma parte de una organización internacional llamada CASP Internacional.

Taller de lectura crítica: CASPe



CASPe

Iniciar sesión | Registrarse



BUSCAR

Buscar



MENÚ PRINCIPAL

- Materiales CASPe
- ¿Por qué la lectura crítica?
- Razones para aprender lectura crítica
- ¿Dónde encuentro la evidencia?
- ▼ CaSPe
 - Nuestro objetivo
 - Cómo lo hacemos
- ▼ Quiénes somos
 - La Organización
- ▼ Qué hacemos
 - Tipos de talleres
 - Organización del taller
 - A quién enseñamos
- Próximos Talleres
- Qué dicen de CASPe
- Glosario
- Aula CASPe

CASP International Training Week

Jue, 18/10/2012 - 21:41 — admin

[CASP International Training Week, 18-22 de Marzo de 2013, Oxford.](#) Más información [aquí](#)



⇒ [Leer más](#)



<http://redcaspe.org/drupal/>

Taller de lectura crítica: CASPe

Preguntas básicas que deben ser contestadas por el estudio

- ¿Son válidos los resultados de este estudio?



**VALDEZ
INTERNA**

- ¿Cuáles son los resultados?



**MAGNITUD DEL
EFECTO**

- ¿Puedo usar estos resultados en el cuidado de mi paciente?



**VALIDEZ
EXTERNA**

Ensayo Clínico

N Engl J Med 2008;358:2776-86..

ORIGINAL ARTICLE

Rivaroxaban versus Enoxaparin for Thromboprophylaxis after Total Knee Arthroplasty

Michael R. Lassen, M.D., Walter Ageno, M.D., Lars C. Borris, M.D.,
Jay R. Lieberman, M.D., Nadia Rosencher, M.D., Tiemo J. Bandel, M.D.,
Frank Misselwitz, M.D., Ph.D., and Alexander G.G. Turpie, M.D.,
for the RECORD3 Investigators*

ABSTRACT

BACKGROUND

We investigated the efficacy of rivaroxaban, an orally active direct factor Xa inhibitor, in preventing venous thrombosis after total knee arthroplasty.

METHODS

In this randomized, double-blind trial, 2531 patients who were to undergo total knee arthroplasty received either oral rivaroxaban, 10 mg once daily, beginning 6 to 8 hours after surgery, or subcutaneous enoxaparin, 40 mg once daily, beginning 12 hours before surgery. The primary efficacy outcome was the composite of any deep-vein thrombosis, nonfatal pulmonary embolism, or death from any cause within 13 to 17 days after surgery. Secondary efficacy outcomes included major venous thromboembolism (i.e., proximal deep-vein thrombosis, nonfatal pulmonary embolism, or death related to venous thromboembolism) and symptomatic venous thromboembolism. The primary safety outcome was major bleeding.

RESULTS

The primary efficacy outcome occurred in 79 of 824 patients (9.6%) who received rivaroxaban and in 166 of 878 (18.9%) who received enoxaparin (absolute risk reduction, 9.2%; 95% confidence interval [CI], 5.9 to 12.4; $P < 0.001$). Major venous thromboembolism occurred in 9 of 908 patients (1.0%) given rivaroxaban and 24 of 925 (2.6%) given enoxaparin (absolute risk reduction, 1.6%; 95% CI, 0.4 to 2.8; $P = 0.01$). Symptomatic events occurred less frequently with rivaroxaban than with

From Nordsjællands Hospital, Hørsholm, Denmark (M.R.L.); University of Insubria, Varese, Italy (W.A.); Aarhus University Hospital, Aarhus, Denmark (L.C.B.); Department of Orthopaedic Surgery, University of Connecticut Health Center, Farmington (J.R.L.); Paris Descartes University, Cochin Hospital, Paris (N.R.); Bayer HealthCare, Wuppertal, Germany (T.J.B., F.M.); and McMaster University, Hamilton, ON, Canada (A.G.G.T.). Address reprint requests to Dr. Lassen at the Department of Orthopedic Surgery, Nordsjællands Hospital, Usserd Kongevej 102, DK-2970 Hørsholm, Denmark, or at mirula@noh.regionh.dk.

*The Regulation of Coagulation in Orthopedic Surgery to Prevent Deep Venous Thrombosis and Pulmonary Embolism (RECORD3) study group and investigators are listed in the Appendix.

N Engl J Med 2008;358:2776-86.

Copyright © 2008 Massachusetts Medical Society.

¿Son validos los resultados?

- La validez habla de la "veracidad" de la información.
- la validez o veracidad de la información se encuentra principalmente en la **metodología del estudio**.
- Un estudio es válido si el modo en que ha sido diseñado y realizado hace que los resultados no sean **SESGADOS** y, por tanto, nos permitan una buena estimación de la eficacia real de la intervención del estudio.

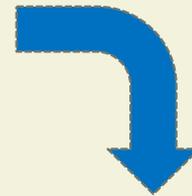
OBJETIVO

STATISTICAL ANALYSIS

We aimed to determine whether the efficacy of rivaroxaban was noninferior to that of enoxaparin in the per-protocol population and, if so, to determine whether rivaroxaban had superior efficacy to enoxaparin in the modified intention-to-treat population. The modified intention-to-treat population included all patients who had undergone surgery, who took a study medication, and who had an adequate assessment for thromboembolism. These patients were included in the per-protocol analysis if their records showed no major protocol violations. The safety analysis included all patients who received at least one dose of a study medication.

Pág. 2778

Pág. 2777



was also reported. Tests for noninferiority and superiority were both based on 95% confidence intervals. For the primary efficacy outcome, the threshold for the noninferiority test was an absolute difference between the two groups of 4%. The superiority test for major venous thromboembolism was preceded by a noninferiority test (absolute margin, 1.5%). Unweighted exact methods were used to assess secondary outcomes that occurred infrequently (e.g., pulmonary embolism and death).

1. ¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida?

Una pregunta debe definirse en términos de:

- La población de estudio.*
- La intervención realizada.*
- Los resultados considerados.*

Pacientes



PATIENTS

Patients were eligible for the study if they were 18 years of age or older and were scheduled for total knee arthroplasty. We excluded patients with active bleeding or a high risk of bleeding that contraindicated the use of low-molecular-weight heparin and patients with any contraindication to the use of enoxaparin or with any contraindication necessitating adjustment of its dose. Other exclusion criteria included conditions preventing bilateral venography, clinically significant liver disease, concomitant use of protease inhibitors of the human immunodeficiency virus or fibrinolytic agents, planned intermittent pneumatic compression, requirement of ongoing anticoagulant therapy, and pregnancy or breast-feeding.

Intervención - Comparación



Here, we describe a multicenter, randomized, double-blind trial that compared the efficacy and safety of oral rivaroxaban, 10 mg once daily, administered postoperatively, with those of enoxaparin, 40 mg given subcutaneously once daily, administered preoperatively, for the prevention of venous thromboembolism after elective total knee arthroplasty.

I Intervención

C Comparación

Resultados de interés (Outcomes)



Resultado primario compuesto

OUTCOME MEASURES

All outcomes were assessed by central, independent adjudication committees who were unaware of the treatment assignments. The primary outcome was the composite of any deep-vein thrombosis, nonfatal pulmonary embolism, or death from any cause within 13 to 17 days after surgery. The main secondary efficacy outcome was major venous thromboembolism (i.e., proximal deep-vein

Resultados de interés (Outcomes)

Resultados secundarios

The main secondary efficacy outcome was major venous thromboembolism (i.e., proximal deep-vein thrombosis, nonfatal pulmonary embolism, or death related to venous thromboembolism). Other efficacy outcomes included the incidence of deep-vein thrombosis (any, proximal, or distal), symptomatic venous thromboembolism occurring during the treatment period or follow-up period, and death during the follow-up period.

2. ¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos?

- *¿Se mantuvo oculta la secuencia de aleatorización?*

- Asignación aleatoria (azar)

Cada paciente tiene la misma probabilidad a priori de recibir uno u otro tratamiento



Evita SESGO de SELECCIÓN

¿Se mantuvo oculta la secuencia de aleatorización?

- **Ocultar la secuencia de aleatorización:** Mecanismos para evitar que los reclutadores, pacientes e investigadores puedan sospechar a qué tratamiento corresponde cada grupo.
- Ocultamiento de la asignación se puede hacer mediante el uso de un centro de llamadas a distancia para la inclusión de pacientes o con el uso de sobres opacos con las tareas.
- Evita **SESGO** de **DETECCIÓN** consciente o inconsciente.

Asignación de los pacientes a los grupos de estudio de manera aleatoria

STUDY DESIGN AND MEDICATIONS

On a double-blind and double-dummy basis, before surgery, patients were randomly assigned through a central telephone system to receive once-daily oral rivaroxaban (Bayer HealthCare), in a 10-mg tablet, or a once-daily injection of enoxaparin sodium (Clexane or Lovenox, Sanofi-Aventis), in a 40-mg dose. Enoxaparin was initiated 12 hours before surgery and was given again 6 to 8 hours after wound closure. Rivaroxaban was initiated 6 to 8 hours after wound closure. Thereafter, the study medication was administered every 24 hours.

3. ¿Fueron adecuadamente considerados hasta el final del estudio todos los pacientes que entraron en él?

- *¿El seguimiento fue completo?*
- *¿Se interrumpió precozmente el estudio?*
- *¿Se analizaron los pacientes en el grupo al que fueron aleatoriamente asignados?*

3. ¿Fueron adecuadamente considerados hasta el final del estudio todos los pacientes que entraron en él?

- Evita **SESGOS** de **SEGUIMIENTO**.
- **Análisis de sensibilidad:** Comparar los resultados obtenidos suponiendo que los pacientes perdidos en cada rama presentaron ocurrencia de un resultado o no lo presentaron. Si la estimación del efecto en ambos casos es muy diferente, las pérdidas suponen un sesgo que cuestiona la validez de los resultados.
- **Análisis por Intención de Tratar:** Cada paciente es analizado en el grupo al que fue inicialmente asignado, aunque no haya tomado la medicación prescrita.

ANÁLISIS POR INTENCIÓN DE TRATAR

OBJETIVO

- Evitar la disminución de la validez interna del ensayo por pérdidas importantes después de la aleatorización.
- Análisis de los resultados en condiciones más reales.

VENTAJAS

- Preserva los beneficios de la aleatorización.
- Menor sesgo de la magnitud real del efecto.
- Admite la existencia de situaciones no ideales.

Exigido en los ensayos de Superioridad

ANÁLISIS POR PROTOCOLO

- Consiste en incluir en el análisis a los pacientes que cumplan las siguientes condiciones:
 - Cumplen todos los criterios de inclusión y ninguno de los de exclusión.
 - Han recibido un % mínimo del medicamento en investigación.
 - Se dispone de al menos una valoración sobre la variable principal de eficacia.
 - No han sufrido ninguna desviación mayor al protocolo.
- OBJETIVO

El análisis POR PROTOCOLO tiende a medir la **eficacia de la intervención**, para cuya evaluación conviene incluir sólo a los pacientes que han estado realmente expuestos a los tratamientos planificados

Exigido para ensayos de no inferioridad

ANÁLISIS POR INTENCIÓN DE TRATAR MODIFICADO

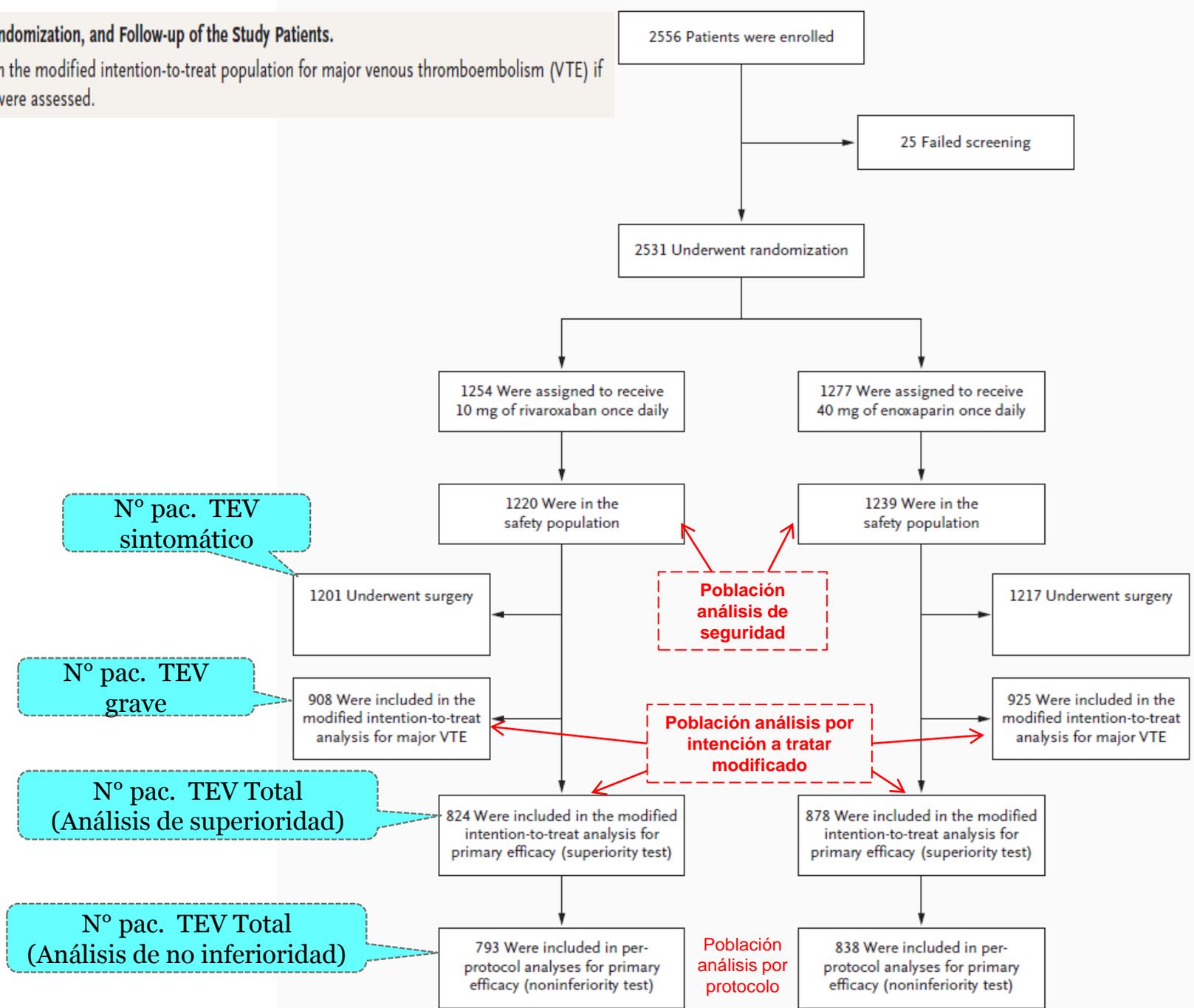
- Consiste en un subconjunto de la población ITT, permite la exclusión de algunos sujetos asignados al azar, de una manera justificada.
- No existen unas directrices claras para su aplicación, por lo que puede ser interpretado como un análisis irregular y arbitrario.

SITUACIONES EN LAS QUE ESTARÍA JUSTIFICADO

- No disponemos del diagnóstico de la enfermedad antes de la randomización o del comienzo del tratamiento.
- Cuando el período entre la aleatorización y comienzo de la medicación es largo.
- Cuando los pacientes inician el tratamiento.

Figure 1. Enrollment, Randomization, and Follow-up of the Study Patients.

Patients were included in the modified intention-to-treat population for major venous thromboembolism (VTE) if only the proximal veins were assessed.



¿Por qué estas diferencias en el número de pacientes?

Número de pacientes evaluados para TEV sintomático: 1201

Todos los pacientes valorables para un TVP sintomática, es decir todos los aleatorizados y operados.

Número de pacientes evaluados para TEV grave (Resultado secundario): 908

Pacientes aleatorizados, operados y a quienes se les pudo practicar una flebografía bilateral proximal para detectar una posible TVP asintomática.

Número de pacientes evaluados para TEV Total (Resultado primario): 824

Pacientes aleatorizados, operados y a quienes se les pudo practicar una flebografía bilateral proximal y distal para detectar una posible TVP asintomática.

Número de pacientes que cumplieron el protocolo de estudio y fueron evaluados para TEV Total (Resultado primario): 783

Para análisis de NO INFERIORIDAD.

¿Por qué estas diferencias en el número de pacientes?

Table 1. Inclusion and Exclusion of the Study Participants Who Underwent Randomization.

Characteristic	Rivaroxaban (N= 1254)	Enoxaparin (N= 1277)
	no. (%)	
Excluded because they did not take study medication	34 (2.7)	38 (3.0)
Included in safety analysis	1220 (97.3)	1239 (97.0)
Excluded because they did not undergo surgery	19 (1.5)	22 (1.7)
Eligible for assessment of symptomatic venous thromboembolism	1201 (95.8)	1217 (95.3)
Eligible for assessment of major venous thromboembolism (modified intention-to-treat population)*	908 (72.4)	925 (72.4)
Eligible for superiority efficacy analysis (modified intention-to-treat population)	824 (65.7)	878 (68.8)
Excluded because of inadequate assessment of thromboembolism	376 (30.0)	339 (26.5)
Venography not performed	156 (41.5)	166 (49.0)
Unilateral venography	82 (21.8)	69 (20.4)
Venogram indeterminate or could not be evaluated	131 (34.8)	96 (28.3)
Venography performed outside time window†	7 (1.9)	8 (2.4)
Eligible for noninferiority efficacy analysis (per-protocol population)	793 (63.2)	838 (65.6)
Incorrect time interval between end of surgery and first postoperative dose of study drug	10 (0.8)	17 (1.3)
Incorrect time interval between last dose of study drug and venography	9 (0.7)	15 (1.2)
Insufficient compliance	5 (0.4)	7 (0.5)
Compliance >120%	5 (0.4)	0
Intake of prohibited anticoagulant	2 (0.2)	1 (0.1)

Total de pacientes NO incluidos en el análisis de eficacia:
36.8% en Rivaroxaban y
34.4% en Enoxaparina

* Patients were eligible for the assessment of major venous thromboembolism if proximal veins could be evaluated on the venogram, regardless of whether or not the distal veins could be evaluated.

† The time window for adequate venography was day 9 to day 17, unless there was a positive finding earlier.

4. ¿Se mantuvieron ciegos al tratamiento los pacientes, los clínicos y el personal del estudio?

- Cegamiento significa que las personas involucradas en el estudio no saben qué tratamiento se les dio a los pacientes.
- Evita **SESGO** de **REALIZACIÓN**.

Se mantiene un diseño ciego.

STUDY DESIGN AND MEDICATIONS

On a double-blind and double-dummy basis, before surgery, patients were randomly assigned through a central telephone system to receive once-daily oral rivaroxaban (Bayer HealthCare), in a 10-mg tablet, or a once-daily injection of enoxaparin

**Diseño DOBLE CIEGO,
DOBLE SIMULACIÓN**

Pág 2777

Doble-Ciego (Double-blind):

Tanto el sujeto como el médico desconocen la asignación a los grupos de tratamiento.

Doble simulación (Double-dummy):

Procedimiento para mantener el carácter doble-ciego, que consiste en la administración de un placebo de características externas iguales a las de uno o varios tratamientos activos, en situaciones en las cuales la forma de presentación y/o pauta posológica (dosis, vía de administración y frecuencia) sea diferente en el grupo experimental y en el grupo control

OUTCOME MEASURES

All outcomes were assessed by central, independent adjudication committees who were unaware of the treatment assignments. The primary outcome was the composite of any deep-vein thrombosis, nonfatal pulmonary embolism, or death from any cause within 13 to 17 days after surgery.

**Cegamiento de
análisis de datos**

Pág 2777

5. ¿Fueron similares los grupos al comienzo del ensayo?

En términos de otros factores que pudieran tener efecto sobre el resultado: edad, sexo, etc.

- **Las características basales de ambos grupos deben ser similares** para todas las características pronósticas excepto si recibieron o no el tratamiento experimental.
- Es una buena manera de comprobar que la asignación al azar dio lugar a grupos similares.

En el número de pacientes mujeres existe diferencia significativa entre los dos grupos (p<0.03)

Table 2. Baseline Characteristics of the 2459 Patients in the Safety Population.

Characteristic	Rivaroxaban (N=1220)	Enoxaparin (N=1239)
Female sex — no. (%) [*]	857 (70.2)	821 (66.3)
Age — yr		
Mean	67.6	67.6
Range	28–91	30–90
Weight — kg		
Mean	80.1	81.2
Range	45–150	41–157
Body-mass index [†]		
Mean	29.5	29.8
Range	16.3–51.1	16.0–54.3
Race or ethnic group — no. (%) [‡]		
White	1000 (82.0)	997 (80.5)
Asian	76 (6.2)	82 (6.6)
Hispanic	46 (3.8)	54 (4.4)
Black	15 (1.2)	13 (1.0)
Other or missing data	83 (6.8)	93 (7.5)
History of venous thromboembolism — no. (%)	48 (3.9)	42 (3.4)
Previous orthopedic surgery — no. (%)	384 (31.5)	325 (26.2)
Type of surgery — no. (%)		
Primary	1176 (96.4)	1186 (95.7)
Revision of implants	24 (2.0)	30 (2.4)
None or missing data	20 (1.6)	23 (1.9)
Type of anesthesia — no. (%)		
General only	227 (18.6)	242 (19.5)
General and regional	188 (15.4)	201 (16.2)
Regional only	786 (64.4)	774 (62.5)
None	19 (1.6)	22 (1.8)
Duration of surgery — min		
Mean	96.4	97.1
Range	26–500	28–315

^{*} The number of female patients was significantly different between the two groups (P=0.03).

[†] The body-mass index is the weight in kilograms divided by the square of the height in meters.

[‡] Race or ethnic group was self-reported.



6. ¿Al margen de la intervención en estudio los grupos fueron tratados de igual modo?

- Valorar las co-intervenciones.
- Evita el **SESGO** de **REALIZACIÓN**.

Grupos tratados de la misma manera

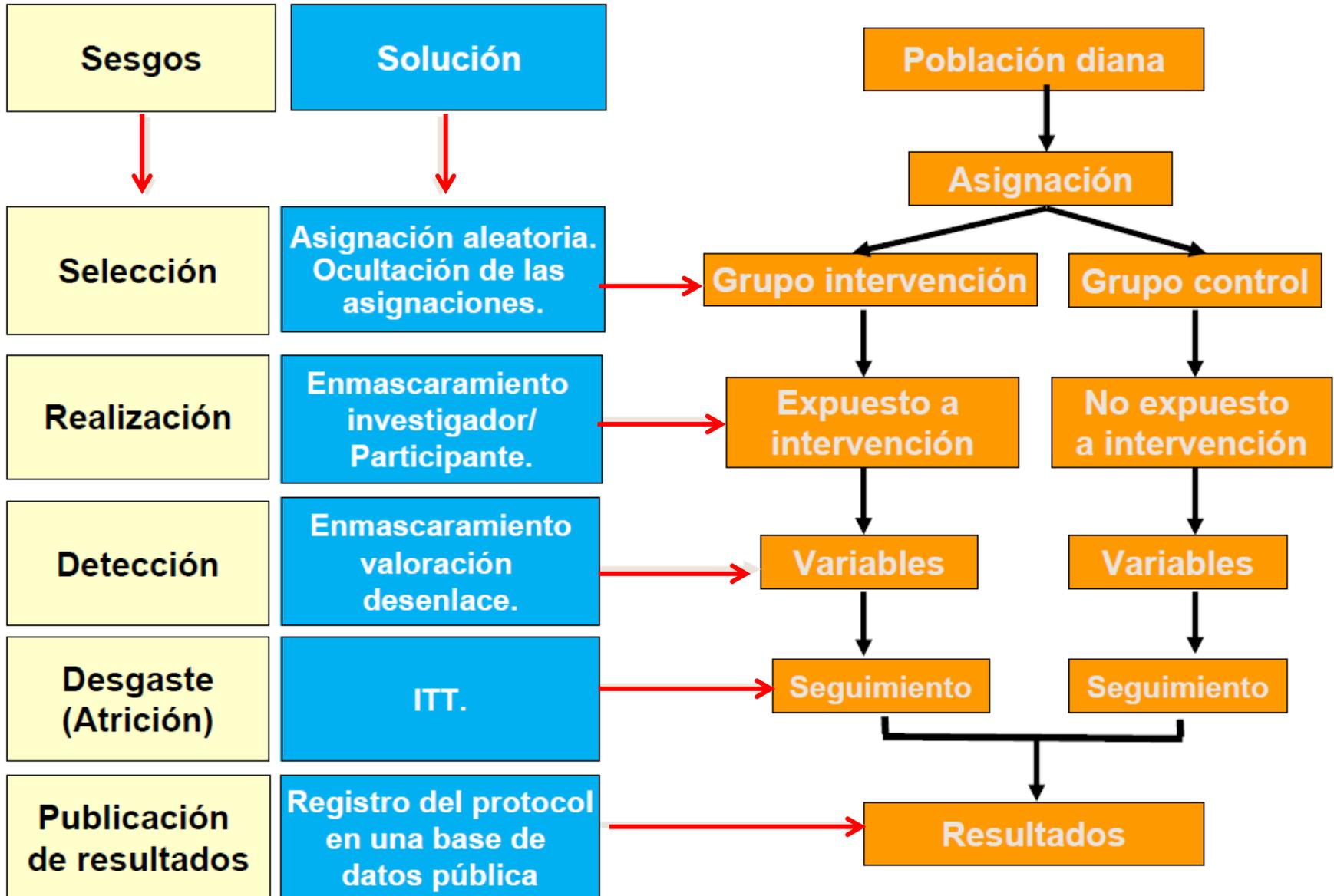
The day of surgery was defined as day 1, and study medications were continued until at least day 10 and up to day 14. Patients underwent mandatory, bilateral venography between day 11 and day 15. No further study medication was given after venography; further thromboprophylaxis was given at the investigator's discretion, according to the local practice. Patients were followed for 30 to 35 days after the last dose of study medication.

The trial was performed in accordance with the Declaration of Helsinki. The protocol was approved by the ethics committee or institutional review board of each center, and written informed consent was obtained from each patient before randomization.

Sesgo (Bias)

- Error sistemático.
- Problema del diseño del estudio que produce una tendencia a obtener resultados “desviados” del auténtico o verdadero.
- Este error es de mayor repercusión sobre la veracidad de los datos, dado que aleja los resultados de la verdad y hace que la investigación concluya equivocadamente asociaciones que no son ciertas.

Tipos de Sesgo



¿Son los resultados de este estudio válidos?

❖ **Sí.** Esta metodología de estudio parece estar en buen estado y los resultados sean válidos.

Puntos clave para la validez de estudios de tratamiento

- ✓ **Aleatorización**
- ✓ **Ocultamiento de la asignación**
- ✓ **Características basales similares**
- ✓ **Enmascaramiento (diseño ciego)**
- ✓ **Seguimiento completo**
- ✓ **Análisis por Intención de tratar modificado**

¿Cuáles son los resultados?

7. ¿Es muy grande el efecto del tratamiento?

¿Qué resultados se midieron?

Analizar en que forma se comunican los resultados, su adecuación y magnitud del efecto:

- ✓ RR, OR, RAR, NNT, en el caso de variables binarias (TVP si/no, etc).
- ✓ Diferencia de medias, de medianas etc. en el caso de variables continuas (tiempo de supervivencia libre de enfermedad, puntuación escala calidad de vida, etc.).

8. ¿Cuál es la precisión de este efecto?

¿Cuáles son sus intervalos de confianza (IC 95%)?

RESULTADOS

Table 3. Incidence of Events for Efficacy Analysis.*

Event	Rivaroxaban (N=1220)		Enoxaparin (N=1239)		Absolute Risk Difference % (95% CI)	P Value
	No. with events/ total no.	% (95% CI)	No. with events/ total no.	% (95% CI)		
Up to day 17						
Primary efficacy outcome†	79/824	9.6 (7.7 to 11.8)	166/878	18.9 (16.4 to 21.7)	-9.2 (-12.4 to -5.9)	<0.001
Death	0/824	0.0 (0.0 to 0.5)	2/878	0.2 (0.0 to 0.8)	-0.2 (-0.8 to 0.2)	0.23
Pulmonary embolism	0/824	0.0 (0.0 to 0.3)	4/878	0.5 (0.1 to 1.2)	-0.5 (-1.2 to 0.0)	0.06
Deep-vein thrombosis	79/824	9.6 (7.7 to 11.8)	160/878	18.2 (15.7 to 20.9)	-8.4 (-11.7 to -5.2)	<0.001
Proximal	9/824	1.1 (0.5 to 2.1)	20/878	2.3 (1.4 to 3.5)	-1.1 (-2.3 to 0.1)	0.07
Distal	70/824	8.5 (6.7 to 10.6)	140/878	15.9 (13.6 to 18.5)	-7.3 (-10.4 to -4.3)	<0.001
Major venous thromboembolism (modified intention-to-treat population)‡	9/908	1.0 (0.5 to 1.9)	24/925	2.6 (1.7 to 3.8)	-1.6 (-2.8 to -0.4)	0.01
Death§	0/1201	0.0 (0.0 to 0.3)	2/1217	0.2 (0.02 to 0.6)	-0.2 (-0.6 to 0.2)	0.21
Pulmonary embolism§	0/1201	0.0 (0.0 to 0.3)	4/1217	0.3 (0.1 to 0.8)	-0.3 (-0.8 to 0.0)	0.05
Symptomatic venous thromboembolism¶	8/1201	0.7 (0.3 to 1.3)	24/1217	2.0 (1.3 to 2.9)	-1.3 (-2.2 to -0.4)	0.005
During follow-up 						
Symptomatic venous thromboembolism¶	5/1201	0.4 (0.1 to 1.0)	3/1217	0.2 (0.1 to 0.7)	0.2 (-0.3 to 0.6)	0.44
Death§	0/1201	0.0 (0.0 to 0.3)	4/1217	0.3 (0.1 to 0.8)	-0.3 (-0.8 to 0.0)	0.05

* Absolute risk differences and P values were calculated with the use of the Mantel-Haenszel weighted estimator, except death and pulmonary embolism, for which unweighted risk reductions with the exact confidence interval are given.

† The primary efficacy outcome was the composite of any deep-vein thrombosis, nonfatal pulmonary embolism, and death from any cause in the modified intention-to-treat population.

‡ Major venous thromboembolism was the composite of proximal deep-vein thrombosis, nonfatal pulmonary embolism, and death related to venous thromboembolism. Patients were eligible for this analysis if only proximal veins were assessed by means of venography.

§ Patients were eligible for this analysis if they were included in the safety analysis and also underwent surgery.

¶ Symptomatic venous thromboembolism was defined as any symptomatic deep-vein thrombosis (proximal or distal) or symptomatic nonfatal or fatal pulmonary embolism.

|| The follow-up period was day 30 to day 35 after the last dose of study medication.

Reducción absoluta del riesgo (RAR):

- También llamada **reducción atribuible del riesgo**, o **riesgo atribuible**.
- Es la diferencia entre el riesgo del grupo control y el riesgo del grupo tratado.

$$\text{RAR} = \text{RA control} - \text{RA experimental}$$

- **RAR = 0**: no existen diferencias entre los tratamientos.

Diferencia absoluta de riesgo

$$\text{(DAR)} = \text{RA intervención} - \text{RA control}$$

- **DAR < 0** la intervención reduce el riesgo.
- **DAR > 0** la intervención aumenta el riesgo.

Número Necesario a Tratar (NNT)

- Numero de pacientes que deberían recibir el tratamiento experimental, en lugar del tratamiento control, para que un paciente adicional obtenga beneficio (o evite el perjuicio).
- Mide el “**grado de esfuerzo**” para conseguir una **unidad adicional** de eficacia. Útil para cálculos farmacoeconómicos.

$$\text{NNT} = 1 / \text{RAR} \text{ ó } 100 / \text{RAR} (\%)$$

- Se redondea al numero entero superior.

RESULTADOS

Resultados evaluados en el estudio RECORD 3	Rivaroxabán 10 mg/24h No con evento / No Total (%)	Enoxaparina 40 mg/24h No con evento / No Total (%)	RRA (IC 95%)	P	NNT (IC 95%)
- Resultado principal					
TEV total <i>TVP proximal + TVP distal + Embolismo Pulmonar (EP) confirmado no mortal + Mortalidad no asociada a TEV</i>	79/824 (9,6%)	166/878 (18,9%)	-9,2% (-12.3% a -6.0%)	<0,001	11 (8 a 17)
- Resultados secundarios					
TEV mayor” o grave “ <i>TVP proximal + EP + Mortalidad asociada a TEV</i>	9/908 (1%)	24/925 (2,6%)	-1,6% (-2.8% a -0.4%)	0,01	62 (36 a 250)
TEV sintomático (hasta día 17) <i>TVP proximal sintomática + TVP distal sintomática + EP sintomática mortal o no mortal.</i>	8/1201 (0,7%)	24/1217 (2%)	-1,3% (-2.4% a -0.4%)	0,005	77 (46 a 250)

TEV MAJOR O GRAVE (resultado secundario)

VALORACIÓN DE ENSAYOS CLÍNICOS

Versión 30-4-2008

ENSAYO CLÍNICO: RECORD 3
 Evento evaluado: TEV mayor o grave
 Referencia:

Duración del seguimiento:

	GRUPO CONTROL	GRUPO EXPERIMENTAL
Pacientes incluidos	925	908
Pacientes perdidos		
Pacientes con evento	24	9
Pacientes evaluados	925	908
Tasa de pérdidas	0.0%	0.0%

ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD

GRUPO CONTROL	GRUPO EXPERIMENTAL

	EVALUADO	IC 95%		IC 95%
RA control	2.6%	1.6% a 3.6%	2.6%	1.6% a 3.6%
RA experimental	1.0%	0.3% a 1.6%	1.0%	0.3% a 1.6%
RR	0.38	0.18 a 0.82	0.38	0.18 a 0.82
RRR	-61.8%	-82.1% a -18.3%	-61.8%	-82.1% a -18.3%
RAR	-1.6%	-2.8% a -0.4%	-1.6%	-2.8% a -0.4%
NNT	62	36 a 250	62	36 a 250
OR	0.38	0.17 a 0.81	0.38	0.17 a 0.81

Resultados de Seguridad (1)

Table 4. Safety Outcomes.

Outcome	Rivaroxaban (N= 1220)	Enoxaparin (N= 1239)	P Value for Difference
Any bleeding between start of treatment and 2 days after last dose — no. (% [95% CI])	60 (4.9 [3.8–6.3])	60 (4.8 [3.7–6.2])	0.93
Major bleeding between start of treatment and 2 days after last dose — no. (% [95% CI])*	7 (0.6 [0.2–1.2])	6 (0.5 [0.2–1.1])	0.77
Fatal bleeding — no. (%)	0	0	
Bleeding into a critical organ — no. (%)	0	1 (0.1)	
Bleeding leading to reoperation — no. (%)	5 (0.4)	4 (0.3)	
Clinically overt bleeding, outside of surgical site, leading to a de- creased hemoglobin level — no. (%)	1 (0.1)	0	
Clinically overt bleeding, outside the surgical site, leading to trans- fusion of ≥2 units of blood — no. (%)	1 (0.1)	0	
Hemorrhagic spinal puncture or other — no. (%)	1 (0.1)†	1 (0.1)	
Nonmajor bleeding between start of treatment and 2 days after last dose — no. (% [95% CI])	53 (4.3 [3.3–5.6])	54 (4.4 [3.3–5.7])	
Clinically relevant nonmajor bleeding — no. (% [95% CI])	33 (2.7 [1.9–3.8])	28 (2.3 [1.5–3.3])	
Hemorrhagic wound complications — no. (%)‡	25 (2.0)	24 (1.9)	
Other nonmajor bleeding — no. (% [95% CI])	22 (1.8 [1.1–2.7])	31 (2.5 [1.7–3.5])	
Postoperative infection of wound — no. (%)§	7 (0.6)	11 (0.9)	
Bleeding between start of rivaroxaban or oral placebo and 2 days after last dose — no./total no. (%)¶	49/1191 (4.1)	55/1210 (4.5)	
Receipt of blood transfusions — no. (%)	619 (50.7)	575 (46.4)	

Resultados de Seguridad (2)

Volume of blood transfusion — ml		
Median	560	599
Range	25–3300	100–3597
Patients with postoperative drain — no. (%)	1043 (85.5)	1049 (84.7)
Volume in drain — ml		
Median	600	600
Range	15–3429	10–3072
Any adverse event between start of treatment and 2 days after last dose — no. (%)	776 (63.6)	844 (68.1)
Drug-related adverse event — no. (%)	146 (12.0)	161 (13.0)
Cardiovascular adverse event \leq 1 day after last dose of study medication — no. (%)	4 (0.3)	3 (0.2)
Cardiovascular death	0	1 (0.1)
Ischemic stroke	3 (0.2)	0
Myocardial infarction	1 (0.1)	2 (0.2)
\geq 1 Cardiovascular adverse event $>$ 1 day after the last dose of study medication — no. (%)	0	6 (0.5)

* Patients may have had more than one type of event.

† Event occurred before receipt of the first dose of rivaroxaban.

‡ Hemorrhagic wound complications were defined as a composite of excessive wound hematoma and reported bleeding at the surgical site.

§ Postoperative infection of wound was classified according to the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, a registered trademark of the International Federation of Pharmaceutical Manufacturers and Associations).

¶ These bleeding events were evaluated among the subjects who were eligible for the safety analysis and who took at least one tablet (rivaroxaban or placebo).

Aplicabilidad del ensayo clínico

Validez externa

¿Puedo usar estos resultados en el
cuidado de mi paciente?

9. ¿Pueden aplicarse estos resultados en tu medio o población local?

- ¿Son los pacientes del estudio suficientemente similares a los de nuestro centro?

Ver criterios de inclusión/exclusión y tabla de características basales de los pacientes.

- ¿Son las pautas de tratamiento estudiadas y la forma de seguimiento adecuadas para realizarlas en mi centro con los medios de que dispongo?

10. ¿Se tuvieron en cuenta todos los resultados de importancia clínica?

- ¿Se comunican en el artículo resultados de todos los aspectos que consideras importante conocer en tus pacientes, incluyendo los efectos secundarios adversos de los tratamientos?

En caso negativo, ¿puede su desconocimiento afectar tu toma de decisiones?.

- Cada vez es más frecuente encontrar al final de un ensayo clínico, tal como establece el acuerdo CONSORT, una declaración de conflicto de intereses. Los autores deben indicar quién patrocina el ensayo, las ayudas recibidas y el papel del promotor (Pág 2785).

11. ¿Los beneficios a obtener justifican los riesgos y los costos?

- La experiencia personal y el conocimiento del medio profesional propio es muy importante para responder a esta última pregunta.

El estudio demuestra que en tromboprolifaxis después del reemplazo total de rodilla, Rivaroxaban oral a la dosis de 10 mg una vez al día durante 14 días, fue superior a Enoxaparina en la prevención del tromboembolismo venoso (resultado primario), con tasas similares de hemorragia.