



# Discusión

# Marco de referencia. Situación actual, bibliografía.

- Existe información preliminar que avala la pregunta (consistencia, reproducibilidad).
- La nueva estrategia podría mejorar los resultados previos de las estrategias actuales.
- Los corticoides tienen un mecanismo de acción que se corresponde con la hipótesis (plausibilidad biológica).

# Objetivos. Causalidad.

MTX vs  
MTX/prednisona

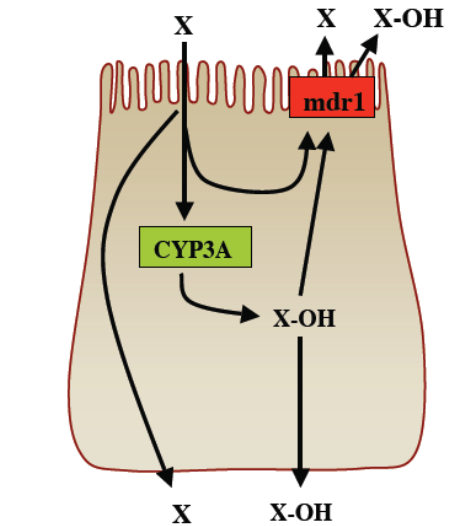
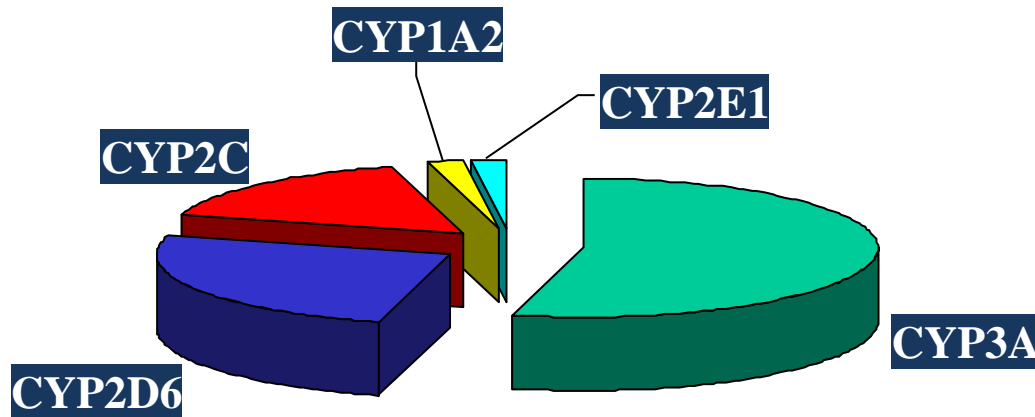


Erosión  
articular.

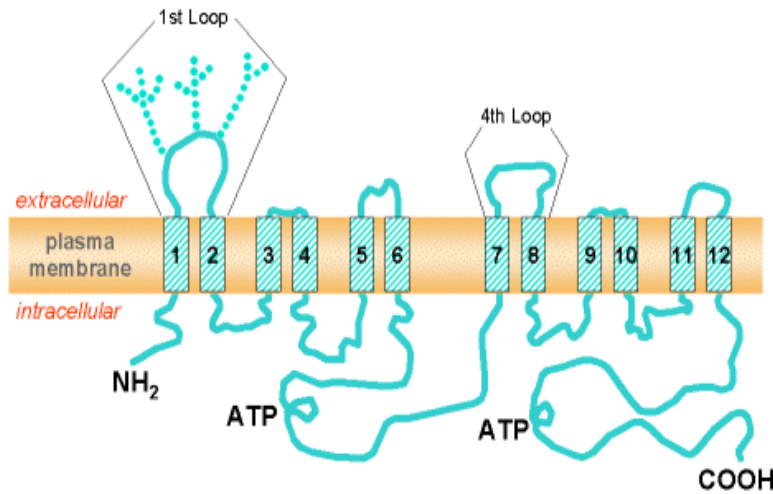


Outcome primario: operador dependiente. Interacciones medicamentosas (antiinflamatorios no esteroides, penicilinas, trimetoprima-sulfametoxazol, y ciclosporina elevan el nivel plasmático de MTX). Corticoides

## Citocromo P450



## Proteínas transportadoras



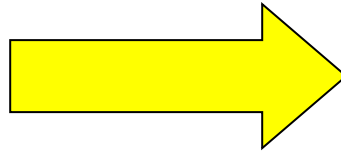
## Glicoproteína p

- Las interacciones se observan en todas las fases por las que atraviesa la droga.

**Eficacia/seguridad:** Aumento o disminución de los niveles de corticoides? Eh de drogas que aumentan su metabolismo: rifampicina, fenitoína, carbamacepina, claritromicina, itraconazol, ketoconazol...etc. **Seguridad** (inhibición): alteración en el efecto de la otra droga

# Ventajas del siguiente diseño en un estudio

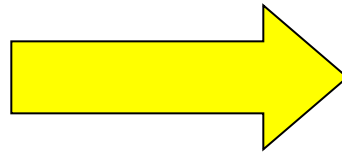
- **Prospectivo.**
- Controlado.
- Randomizado.
- Multicentrico
- Doble ciego.



Permite controlar los elementos con los cuales se realizan las evaluaciones, ej: utilizar siempre el mismo tensiómetro, el momento en el cual se llevan a cabo procedimientos, .....etc

# Ventajas del siguiente diseño en un estudio

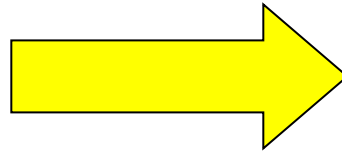
- Prospectivo.
- **Controlado.**
- Randomizado.
- Multicentrico
- Doble ciego.



Permite comparar el grupo que esta recibiendo la droga en estudio con otro tratamiento o placebo. Punto de referencia.

# Ventajas del siguiente diseño en un estudio

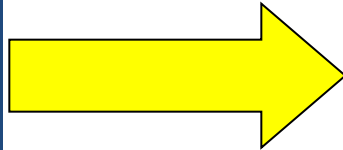
- Prospectivo.
- Controlado.
- **Randomizado.**
- Multicentrico
- Doble ciego.



Se evita el sesgo de selección. Se distribuyen igualmente variables no conocidas

# Ventajas del siguiente diseño en un estudio

- Prospectivo.
- Controlado.
- Randomizado.
- **Multicentrico**
- Doble ciego.

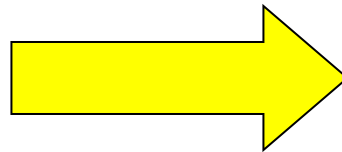


Permite obtener un mayor número de pacientes en menos tiempo, y de diferentes características.



# Ventajas del siguiente diseño en un estudio

- Prospectivo.
- Controlado.
- Randomizado.
- Multicentrico
- **Doble ciego.**



Permite evitar el sesgo del evaluador y el efecto “placebo” en el paciente

# Tamaño de la muestra

- Error alfa de 0.05
- Error beta de 0.20  
(poder de 0.8)
- Outcome primario: Score  
4.8(SD:6) Vs 8.7(SD: 10).

Estándar parece adecuado pensando en los objetivos del estudio. No es necesario ser más exigente en estos parámetros

Acorde a los datos previos. Bien justificado

**OJO!! Pensar en la diferencia entre la significancia estadística y la significancia clínica.  
Esta diferencia se traduce en cambios clínicos?**

# Muestreo/Criterios de elegibilidad.

- La población fuente proviene de 7 centros en países bajos.



La inferencia a otras poblaciones con diferentes características esta limitada. Ej: polimorfismo genético CYP

- Elegibilidad: fundamentalmente vinculados a seguridad.



Que ocurre con potenciales interacciones a nivel de 450 3A4.?. Comorbilidades vinculados a los efectos adversos conocidos de los corticoides?

# Estadística.

- Outcome primario: Erosiones Test de Mann-Withney U. Modelo mixto de regresión lineal.

**Variable dependiente:** score de erosiones

$$Y = f(X1, X2, X1 \times X2) + \epsilon$$

**V. independientes**

interacción estrategia de  
tratamiento/tiempo

Estrategia de tratamiento. Tiempo

**Co variables:** Factor reumatoideo, sitio, baseline score

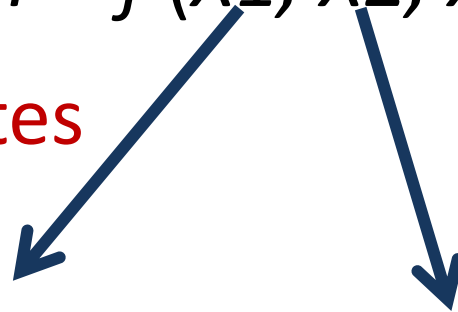
# Estadística.

- Outcome secundario: Modelo mixto de regresión lineal.

**Variable dependiente:** actividad de la enfermedad

$$Y = f(X1, X2, X1 \times X2) + \varepsilon$$

**V. independientes**



interacción estrategia de  
tratamiento/tiempo

Estrategia de tratamiento. Tiempo

**Co variables:** Factor reumatoideo, sitio, actividad de la enfermedad en el baseline

# Estadística

- T test en puntos específicos para el DAS 28
- Variables categóricas  $\chi^2$  o test de Fisher.

# Test de chi cuadrado: estadístico. Variables categoricas

- $H_0$  : las variables que definen la tabla son independientes
- $H_1$ : las variables que definen la tabla no son independientes
- Estadístico: Chi cuadrado ( $\chi^2$ )
  - compara las frecuencias observadas en una muestra y las frecuencias esperadas calculadas suponiendo que la hipótesis nula es verdadera

$$\chi^2 = \sum_{\substack{\text{todas} \\ \text{celdas}}} \frac{(o - e)^2}{e}$$

Número de observaciones suficientemente grande: distribución de muestreo del estadístico  $\chi^2$  aproximada por la *distribución chi cuadrado*.

<b>Observado</b>		Mtx		Total
		Con prednisona	Sin prednisona	
Resultado: ACR 70	Si	44	23	67
	No	73	96	169
	Total	117	119	236

$$\chi^2 = \sum_{\text{todas las celdas}} \frac{(o - e)^2}{e}$$

<b>Esperado (si las dos ramas fueran iguales)</b>		Mtx		Total
		Con prednisona	Sin prednisona	
Resultado: ACR 70	Si	117. (67/236): <b>33.2</b>	119.(67/236): <b>33.78</b>	67
	No	117. (169/236): <b>83.78</b>	119 (169/236): <b>85.21</b>	169
	Total	117	119	793



# Entonces....

Supuestos: 1. Repeticiones independientes del mismo ensayo. 2. Dos resultados posibles (éxito y fracaso) 3. La probabilidad de éxito se mantiene constante a través de los ensayos.

$$\chi^2 = \sum_{\text{todas las celdas}} \frac{(o - e)^2}{e}$$

$$= ((44 - 33.2)^2 - 0.5) / 33.2 = 3.51$$

$$= ((23 - 33.78)^2 - 0.5) / 33.78 = 5.62$$

$$= ((73 - 83.78)^2 - 0.5) / 83.78 = 1.38$$

$$= ((76 - 85.21)^2 - 0.5) / 85.21 = 0.99$$

Total = 11.5 → TABLA



A mayor diferencia entre lo esperado y lo observado mayor número total

Observado/ Esperado		Mtx		Total
		Con prednisona	Sin prednisona	
ACR 70	Si	44 <b>33.2</b>	23 <b>33.78</b>	67
	No	73 <b>83.78</b>	76 <b>85.21</b>	169
	Total	117	119	236

*Table 1. Baseline Demographic and Clinical Characteristics of Patients In the CAMERA-II Trial\**

Characteristic	Treatment Strategy	
	MTX and Prednisone (n = 117)	MTX and Placebo (n = 119)
Female sex, n (%)	70 (60)	72 (61)
Rheumatoid factor-positive status, n (%)	64 (55)	73 (61)
Mean age (SD), y	54 (14)	53 (13)
Mean morning stiffness (SD), min	87 (53)	87 (60)
Mean VAS for general well-being (SD), mm	58 (22)	56 (22)
Mean VAS for pain (SD), mm	49 (26)	49 (25)
Mean tender joint count (SD), n	17 (9)	15 (9)
Mean swollen joint count (SD), n	15 (9)	14 (8)
Mean HAQ score (SD)	1.0 (0.7)	1.2 (0.6)
Mean DAS28 (SD)	5.8 (1.3)	5.5 (1.1)
Mean ESR (SD), mm/h	36 (25)	34 (24)
Mean CRP level (SD), mg/L	31 (35)	24 (27)
Radiographic damage present, n (%)	34 (29)	24 (20)
Erosions present, n (%)	20 (17)	14 (12)
Joint-space narrowing present, n (%)	25 (21)	21 (18)
Median total SHS (IQR)	0 (0-1)	0 (0-0)
Median SHS for erosions (IQR)	0 (0-0)	0 (0-0)
Median SHS for joint-space narrowing (IQR)	0 (0-0)	0 (0-0)

# Resultados

Grupos homogéneos:  
La aleatorización  
funcionó los grupos  
son homogéneos en  
sus características  
basales, ver  
erosiones y  
radiografía

**Salida del estudio: grupo MTX y prednisona 27.3%; MTX y placebo: 28.5%. Estuvo considerado en el calculo del tamaño de muestra? Se puede resolver con las imputaciones la información faltante?**

# Resultados/editoriales

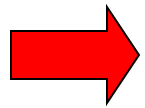
regression coefficient, 0.87 [CI, 1.31 to 0.43];  $P$  0.001. Que significa este resultado?

- No informan los modelos propuestos. Ni como incluyeron las variables independientes y co-variables en el mismo. **Muy poco desarrollado el objetivo primario! Información no mostrada!**
- **Están informados las posibles interacciones del modelo.**
- **Outcome secundario: mejor informado que el objetivo primario.**

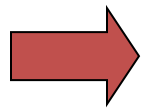
Informa seguridad cardiovascular? Esta diseñado el estudio para tal fin? cinco variables a considerar: 1.aspectos regulatorios. 2. tamaño de muestra. 3 . Tiempo de exposición. 4.medidas y variables utilizadas. 5. población expuesta.

## Aspectos regulatorios

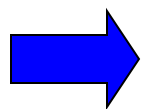
- Tiempos y requerimientos regulatorios en drogas oncológicas, antiretrovirales y biológicos?
- Eficacia
- Seguridad
- Diseño de estudio de investigación.



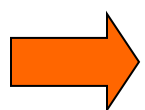
•Existen drogas que son efectivas en el tratamiento de la AR. Es razonable tener menor exigencia para la aprobación de estas drogas?



•Tiempo en la Aprobación



•Tiempo de exposición.  
•Incidencia del evento  
•Sistematización del reporte  
•Participación de la comunidad médica

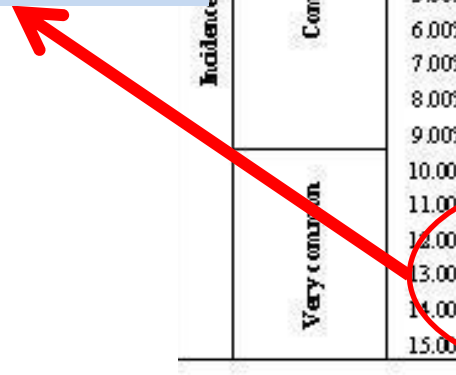


•Interacciones.  
•Validez externa.

# Tamaño de muestra para eventos adversos

			Level of significance = 5% ; power = 1-β = 90%																
			Additional incidence caused by the use of new drug (β%)																
			1%	2%	3%	4%	5%	6%	7%	8%	9%	10%	11%	12%	13%	14%	15%		
Very Rare	0.0001%	0.0006%	169	84	56	42	34	28	24	21	19	17	16	14	13	12	12		
		0.01%	211	99	64	47	37	31	26	23	20	18	17	15	14	13	12		
Rare	0.06%	0.11%	360	145	88	62	48	39	33	28	25	22	20	18	16	15	14		
		0.16%	416	162	96	67	51	41	35	30	26	23	21	19	17	16	15		
Uncommon	0.21%	0.26%	519	192	111	76	58	46	38	32	28	25	22	20	18	17	16		
		0.31%	568	206	118	80	60	48	40	34	29	26	23	21	19	17	16		
		0.36%	616	219	124	84	63	50	41	35	30	27	24	21	20	18	17		
		0.41%	664	232	130	88	66	52	43	36	31	27	24	22	20	18	17		
		0.46%	710	245	137	92	68	54	44	37	32	28	25	23	21	19	17		
		0.50%	747	255	141	95	70	55	45	38	33	29	26	23	21	19	18		
		0.60%	839	279	153	102	75	58	48	40	34	30	27	24	22	20	18		
		0.70%	929	304	164	108	79	62	50	42	36	32	28	25	23	21	19		
		0.80%	1018	327	176	115	84	65	53	44	38	33	29	26	23	21	20		
		0.90%	1107	351	186	121	88	68	55	46	39	34	30	27	24	22	20		
Common	1.00%	2.00%	2067	598	300	187	131	99	78	64	54	46	40	36	32	29	26		
		3.00%	2930	817	399	244	168	125	98	79	66	56	49	43	38	34	31		
		4.00%	3789	1034	496	299	204	150	117	94	78	66	57	50	44	39	36		
		5.00%	4648	1250	593	354	240	175	135	108	89	75	65	56	50	44	40		
		6.00%	5506	1465	689	409	275	200	153	122	100	84	72	63	55	49	44		
		7.00%	6363	1680	785	463	310	224	171	136	111	93	80	69	61	54	48		
		8.00%	7220	1895	881	517	344	248	189	150	122	102	87	75	66	59	52		
		9.00%	8077	2110	977	571	379	273	207	164	133	111	95	82	71	63	56		
		Very common	10.00%	11.00%	8934	2324	1072	625	414	297	225	177	144	120	102	88	77	68	60
				12.00%	9791	2539	1168	679	448	321	243	191	155	129	109	94	82	72	64
13.00%	10648			2753	1263	733	483	345	260	205	166	138	116	100	87	77	68		
14.00%	11505			2967	1359	787	517	369	278	218	177	146	124	106	92	81	72		
15.00%	12361			3182	1454	840	552	393	296	232	187	155	131	112	98	86	76		
15.00%	13218			3396	1550	894	586	417	313	245	198	164	138	118	103	90	80		

El tamaño de muestra puede ser mucho mayor que el de los ensayos clínicos, dependiendo de la frecuencia en la población general y la incidencia adicional del fármaco.



# Población expuesta/tiempo de exposición.

60% de sexo Femenino

Media de edad 54 años.

Falla renal?

BMI?

DBT?

Dislipemia?

Otros factores de riesgo CV?

Cual es el riesgo de tener el Evento CV independientemente de la estrategia de tratamiento utilizada?

Están medidos?

# Variables medidas

Marcadores subrogantes versus endpoint clínicos

```
graph TD; A[Marcadores subrogantes versus endpoint clínicos] --> B[Cual es la precisión con la que se predecir el evento en este caso CV?]; A --> C[Cual es el tiempo y el tamaño de muestra para poder ver diferencias entre las ramas de tratamiento?];
```

Cual es la precisión con la que se predecir el evento en este caso CV?

Cual es el tiempo y el tamaño de muestra para poder ver diferencias entre las ramas de tratamiento?

**Validez externa:** aplicabilidad? Depende el centro, no hay un análisis de costo efectividad de la estrategia. Centros solamente en Países Bajos

# Conclusiones

Pregunta adecuada?

Si, aporta información que podría ser utilizada en Salud pública.

Técnicamente bien planteado.

Consideró la mayoría de los errores y sesgos posibles. Permitió valorar más de una variable explicativa.

Causalidad

**Alto Nivel de causalidad. Ensayo clínico**



# Conclusiones II

## Sesgos/confusores a tener en cuenta

- Tiene una pérdida de seguimiento alta para ensayos clínicos. NO describe los motivos. No se describe si se tuvo en cuenta en el calculo del tamaño de muestra
- El informe sobre los resultados del outcome primario está pobremente desarrollado.
- No mide costo-beneficio de la estrategia

## Validez externa

- Considerar las limitaciones en las conclusiones debido a la pérdida de seguimiento.
- Costos de una estrategia similar en nuestro medio?