

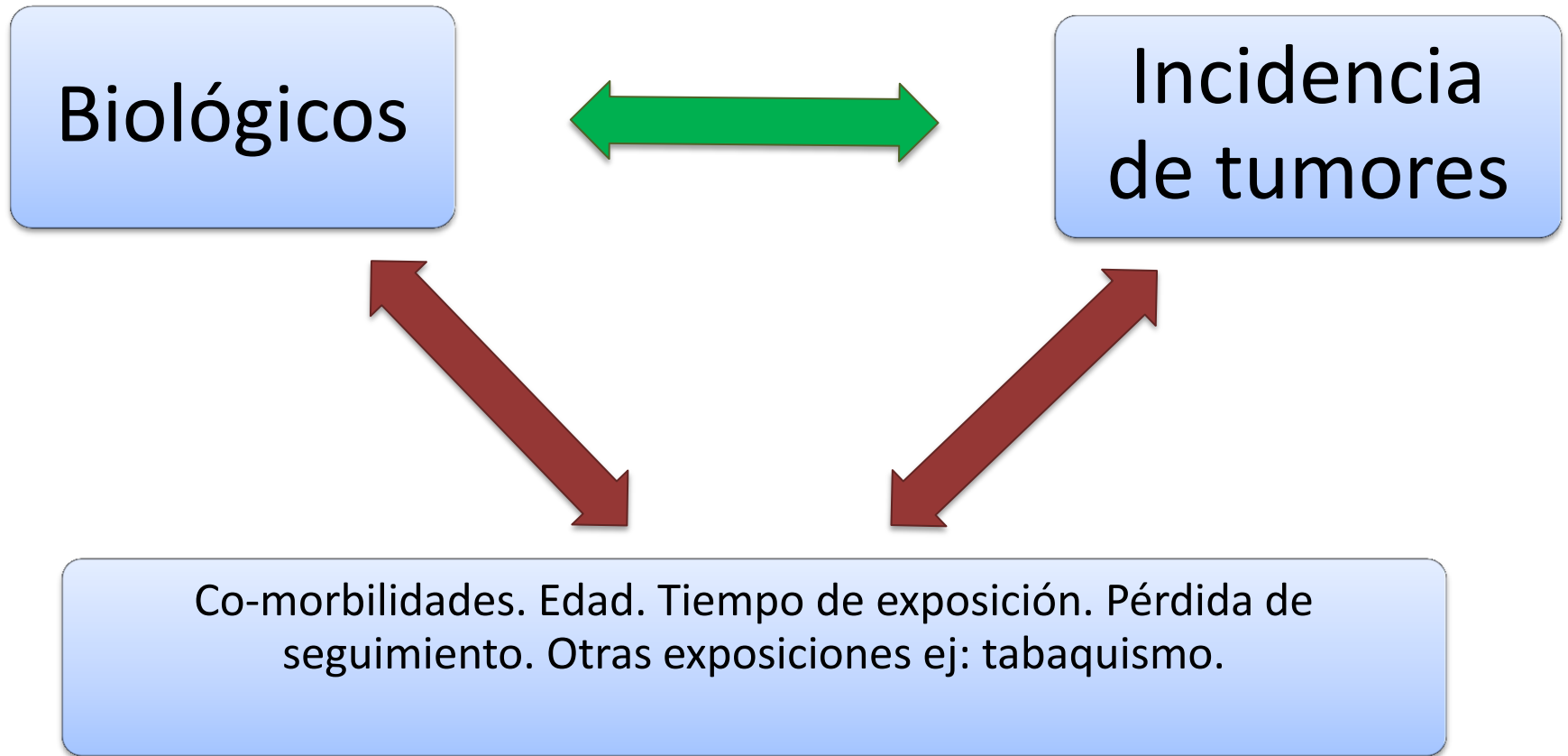


Propensity-Adjusted Association of Methotrexate With Overall Survival in Rheumatoid Arthritis. *ARTHRITIS & RHEUMATISM*

# Marco de referencia

- a) Pregunta significativa para pacientes que reciben biológicos dado la gravedad de la patología
- b) La población expuesta en cada ensayo clínico no es suficiente por el número de expuestos.
- c) Resultados información preliminar está sesgada.
- d) Se justifica un estudio donde se puedan evitar estos sesgos

# Objetivos. Causalidad.



**Diseño del estudio. Meta analisis.**

# Sesgo/confusor

# Métodos

Fuente de información/idiomas



Fuentes primarias y secundarias. Búsqueda manual. Inglés, Francés y Español

Sesgo de publicación



Funnel plots, orwin fail-safe N, Duval y Egger test

Sesgo de selección.



> De un evaluador ciego

Sesgo/confusor

Métodos

Heterogeneidad de la muestra.



Modelo de efectos aleatorios. Análisis de subgrupos

Combinación de los resultados.



Modelo de efectos aleatorios

Tiempo de exposicion



?  
Es suficiente, depende del outcome

## Fuente de información/idiomas

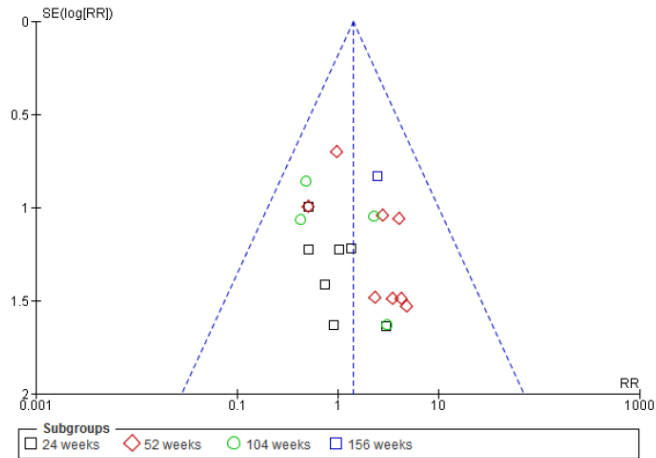
**Adecuada** se utilizó búsqueda manual y electrónica incluyendo fuentes primarias (ej: revistas reconocidas), fuentes secundarias (bases de datos- no tienen en cuenta la literatura gris-) y fuentes informales (ej: abstracts). Limitación el idioma.

Sesgo de selección.

**Se utilizó más de 1 evaluador ciego. Evaluador externo en caso de desacuerdo**

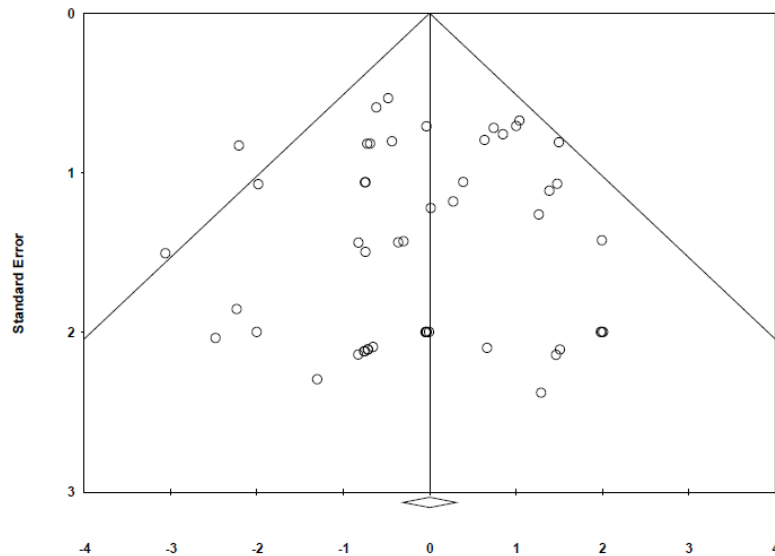
# Sesgo de publicación

eFigure 2a. Funnel Plot of Comparison TNF- $\alpha$  Inhibitors Combined With MTX (or Any Other DMARD) Versus Placebo Plus MTX (or Any Other DMARD)



Funnel plots o grafico de embudo:  
Desventajas: subjetivo.  
Difícil interpretación si son pocos estudios

eFigure 2b. Funnel Plot of BRM Combined With MTX (or Any Other DMARD) Versus Placebo Plus MTX (or Any Other DMARD)



Prueba Egger detecta asimetría en el gráfico. Utiliza la magnitud del efecto (OR-RR) y la inversa de la varianza

# Heterogeneidad de la muestra.

- **Estadístico Q**

La hipótesis dice que la variabilidad entre estudios es nula.

Es un prueba con baja potencia que debe ser analizada con los gráficos

gráficos de Galbraith (estudios observacionales y EC) o de L'Abbé (EC)

Representa la tasa de eventos para el grupo tratamiento y para el grupo control



# Combinación de los resultados.

Se necesita una medida de resumen que pondere cada muestra/estudio

## Modelo de efectos

Utiliza para ponderar el tamaño de muestra, y la variabilidad intra-inter estudio

### a. Aleatorios

Se recomienda cuando hay heterogeneidad es más conservador y tiene intervalos mas grandes pondera por tamaño de muestra, variabilidad intra e inter estudio.

### b. Fijos

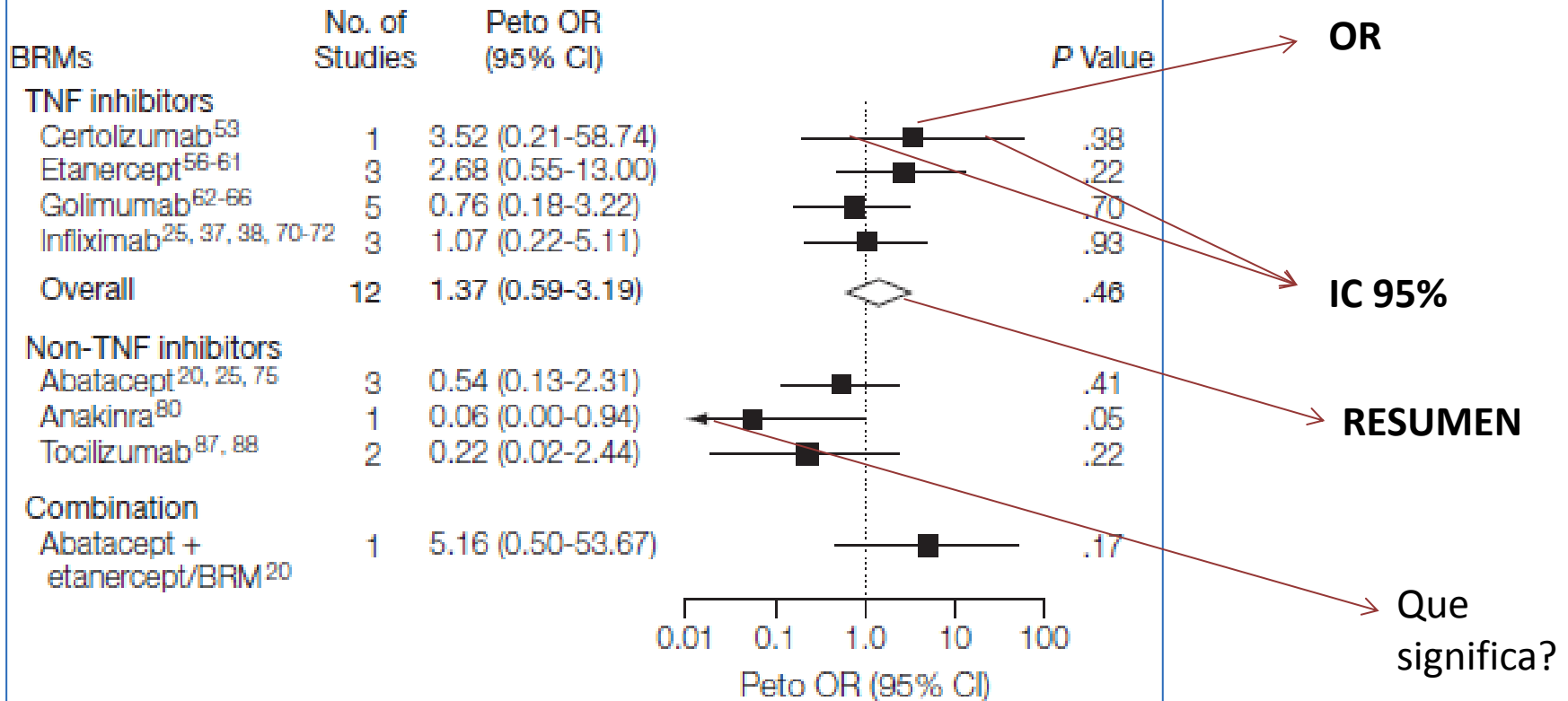
Asume un único efecto y no tiene en cuenta la variabilidad el peso lo da el tamaño de muestra y la variabilidad intra-estudio



Desventajas: mucho peso a estudios pequeños, asume que los estudios son representativos de una población hipotética

# Resultados

Skin cancer, nonmelanoma<sup>a</sup>



Protector



Mayor riesgo

# Resultados

## Factores a considerar en la aparición de Tumores y exposición a biológicos

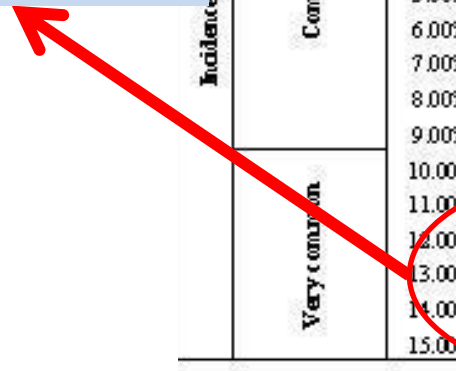
1. GRUPO ETARIO EXPUESTO
2. TIEMPO DE EXPOSICION
3. TIPO DE DROGA INVOLUCRADA
4. FACTORES DE CAUSALIDAD

Cual es el mejor diseño??

# 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%
Very Rare	0.0001%	169	84	56	42	34	28	24	21	19	17	16	14	13	12	12
	0.0006%	175	86	57	43	34	29	25	21	19	17	16	14	13	12	12
Rare	0.01%	211	99	64	47	37	31	26	23	20	18	17	15	14	13	12
	0.06%	297	126	78	56	44	36	30	26	23	20	18	17	15	14	13
Uncommon	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
	0.21%	469	177	104	72	55	44	36	31	27	24	22	20	18	16	15
	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
Common	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
	1.00%	1196	374	197	128	92	71	57	48	41	35	31	28	25	23	21
	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
Very common	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
	10.00%	8934	2324	1072	625	414	297	225	177	144	120	102	88	77	68	60
	11.00%	9791	2539	1168	679	448	321	243	191	155	129	109	94	82	72	64
	12.00%	10648	2753	1263	733	483	345	260	205	166	138	116	100	87	77	68
	13.00%	11505	2967	1359	787	517	369	278	218	177	146	124	106	92	81	72
	14.00%	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.



# Conclusiones

Pregunta adecuada?

Sí, .

Técnicamente muy bien planteado.

Resuelve varios sesgos Probables en este tipo de estudio.

Causalidad

Alto nivel de evidencia, se tomaron EC controlados.

# Conclusiones II

## Sesgos/confusores a tener en cuenta

- Tiempo de exposición. Depende del tipo de tumor, para responder la pregunta es necesario más tiempo de seguimiento.
- Publicaciones en idiomas diferentes no fueron incluidas (en general hay más estudios negativos)

## Validez externa

- Pacientes con mayor control médico. MÁS CUIDADOS DE SALUD? MÁS DCO TEMPRANOS?
- Limitado en el tiempo. (poco tiempo de exposición)

La información a largo plazo de los EC podría ofrecer más información

# Conclusiones del día de trabajo

1. En el circuito iterativo de la investigación , la metodología es solo una parte del proceso.
2. La causalidad es un elemento fundamental en la valoración de una idea y/o pregunta.
3. La metodología utilizada en los estudios en todos los casos tiene fortalezas y debilidades inherentes al diseño elegido.

# Conclusiones del día de trabajo

5. La estadística es un herramienta más del proceso, no resuelve errores cometidos en otros pasos de la investigación.
6. Identificar las dificultades de cada estudio permite para los autores, antes de llevar a cabo el trabajo elaborar estrategias para resolverlos y para el lector dar un contexto adecuado a las conclusiones



No se ajustan a ningún modelo estadístico.

