

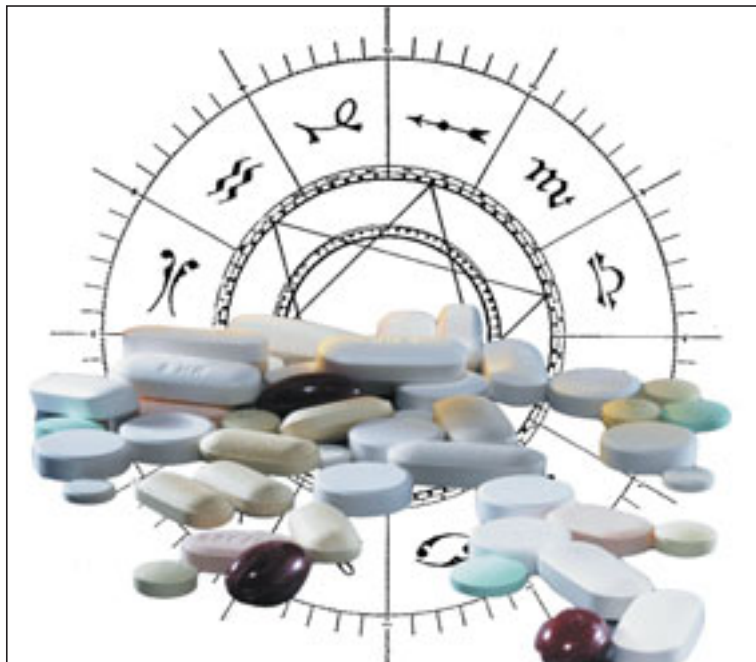
¡Cuidado: Análisis de subgrupos

## Datos **torturados** y terapéutica **astrológica**

**E**n las publicaciones de los ensayos clínicos de medicamentos, además del análisis global de los resultados del ensayo (y a veces dándoles tanta o más importancia que a éste), es frecuente encontrar los denominados **análisis de subgrupos**, esto es, análisis específicos de los resultados del tratamiento según características diferenciales (sexo, edad, gravedad) de los pacientes del estudio.

En distintas revisiones se recoge que entre un 50 y un 70% de los ensayos publicados contienen análisis de subgrupos.

De una manera teórica, realizar este tipo de análisis parece razonable. Es bien conocido que la respuesta de un paciente concreto a un medicamento va a diferir en menor o mayor medida de la respuesta "media" encontrada en un ensayo clínico. El análisis de subgrupos intentaría, por ello, predecir lo más posible el efecto del medicamento en cada paciente potencial, buscando grupos de pacientes que puedan tener mayor probabilidad de ser beneficiados por el tratamiento estudiado que el resto de pacientes del ensayo.



### RAZONABLE PERO ARRIESGADO

Sin embargo, como múltiples autores han señalado, esta práctica "razonable" es también problemática, ya que **este tipo de análisis puede proporcionar una información engañosa**, pudiendo arrojar tanto resultados falsamente positivos como falsamente negativos. Es bien asumido que, cuando se realiza un ensayo clínico, el azar puede hacer

que se encuentren diferencias entre los fármacos estudiados que en realidad no existen o que existiendo realmente no se hallen. **Es más probable que ese efecto del azar produzca resultados falsos cuando se hace un análisis de subgrupos.**

La reducción del tamaño de muestra y la multiplicidad de comparaciones en este tipo de análisis disminuyen el poder estadístico y hacen difícil demostrar la significación estadística. En el caso de un ensayo con un resultado global no significativo es altamente probable que se encuentren diferencias significativas en algunos subgrupos por puro azar (y viceversa). Y la probabilidad de que los resultados se deban al azar **Págs. 2 y 3**

EN ESTE NÚMERO DESTACAMOS:

**Alertas de Farmacovigilancia**  
Antipsicóticos clásicos y aumento de mortalidad en ancianos con demencia

3

**Fichas técnicas de medicamentos:**  
consulta a través de internet

4

## Datos torturados y terapéutica astrológica

viene de pág. 1

umentará a medida que se aumente el número de subgrupos y por tanto de comparaciones.

En este sentido, en los análisis de subgrupos correctamente realizados la presentación de los resultados no debe basarse en los valores de P de comparaciones intragrupo, sino en test de interacción estadística entre los grupos, esto es, pruebas que determinen si los resultados entre los subgrupos difieren de forma significativa en magnitud. Ha de tenerse en cuenta que si se encuentra que un tratamiento es beneficioso o perjudicial en todos los subgrupos pero la magnitud del efecto es diferente entre unos y otros (interacción cuantitativa) es más probable que este hallazgo sea cierto. Por contra, si el tratamiento es claramente positivo en unos grupos y claramente negativo en otros (interacción cualitativa), esta circunstancia, aunque no imposible, es muy improbable en el marco de un ensayo clínico y este resultado ha de juzgarse con escepticismo.

El peligro mayor es precisamente el que no se tengan en cuenta (o voluntariamente se obvian) esas limitaciones y que por ello **el resultado del análisis de subgrupos sea sobrevalorado**. Por ejemplo, concluyendo a partir de él, por ejemplo, que aunque el medicamento estudiado no haya mostrado diferencias con el control en el análisis global del ensayo, "sería de elección" en determinado grupo de pacientes: ancianos, mujeres, etc. Sería incorrecto basar en ello las decisiones terapéuticas, y más aún utilizar esa afirmación como mensaje promocional del fármaco. Por ello debe ser un criterio básico al leer publicaciones de estudios que incluyen este tipo de análisis, el **"poner en cuarentena" los hallazgos en un subgrupo, sobre todo cuando los resultados generales del estudio no son significativos**.

El valor que puede darse a los resultados del análisis de subgrupos es mayor si esos **subgrupos son pocos, pre-**

definidos en el protocolo del ensayo y su elección se justifica de acuerdo con la plausibilidad biológica. La situación más deseable sería realizar una aleatorización estratificada según esas características de los pacientes previamente establecidas.

Por supuesto, siempre esos subgrupos deben definirse por características basales de los pacientes antes de la aleatorización, que el tratamiento no pueda modificar (edad, sexo, características previas de la enfermedad), no por variables que se miden tras la aleatorización (tal y como el cumplimiento del tratamiento).

### ANÁLISIS POST-HOC

Si incluso especificando antes de la aleatorización cuáles van a ser los subgrupos analizados no se está totalmente libre de las limitaciones que hemos comentado a la hora de interpretar los resultados, aún es **mayor el problema cuando el análisis de subgrupos se hace post-hoc**, esto es, formando los subgrupos cuando ya se poseen los resultados finales del estudio.

Suele utilizarse este tipo de análisis post-hoc cuando al evaluar el resultado global del ensayo no se encuentran diferencias significativas en eficacia entre el medicamento ensayado y el control. En este caso, se van construyendo distintos subgrupos (por edad, sexo, gravedad), hasta que se encuentra alguno en que sí se halla esa diferencia.

**EN LOS ANÁLISIS DE SUBGRUPOS CORRECTAMENTE REALIZADOS LA PRESENTACIÓN DE LOS RESULTADOS NO DEBE BASARSE EN LOS VALORES DE P DE COMPARACIONES INTRAGRUPRO, SINO EN TEST DE INTERACCIÓN ESTADÍSTICA ENTRE LOS GRUPOS**

Algunos autores denominan a este método "expedición de caza": la pieza principal (el resultado global) se nos ha escapado, y vamos buscando alguna presa, aunque sea pequeña, para no volver a casa con las manos vacías. **También se califica a veces de "tortura de datos"**: interrogamos "hábilmente" a éstos hasta que alguno "canta" lo que nosotros queremos.

Si este tipo de análisis post-hoc tiene alguna justificación, ésta sería la de servir para **formular hipótesis** que deben ser adecuadamente estudiadas en ensayos posteriores diseñados para contrastarlas. Recordémoslo otra vez: Si un fármaco, por ejemplo, parece apor-

tar un beneficio particular en el grupo de mujeres mayores de 60 años, habrá de confirmarse o no este hallazgo en un ensayo específico en este grupo de población. Lo que no será correcto es, a partir de estos datos post-hoc y sin ulterior comprobación de la hipótesis, presentar el medicamento como "con beneficio específico en mujeres mayores de 60 años".

### NO DAR ASPIRINA SI ES GÉMINIS O LIBRA

Como muestra muy gráfica de la debilidad de estos análisis, Sleight llevó a cabo un análisis de subgrupos del ensayo ISIS-2 con aspirina y estreptoquinasa en Infarto Agudo de Miocardio en el que se dividió a los pacientes del estudio según su signo astrológico (1). A pesar de que el resultado global del ensayo mostraba un beneficio de la administración de aspirina frente a placebo con una significación estadística de  $P < 0,00001$ , en el análisis de subgrupos, aquellos pacientes del signo de Géminis o Libra no mostraban beneficio, sino incluso un ligero aumento de la mortalidad cuando habían recibido aspirina. Todo el mundo encontrará esto, por supuesto, disparatado, pero, como concluía Sleight, ¿quién nos dice a nosotros que estos resultados, debidos al azar no se dan también cuando se hace un análisis de subgrupos contruidos de una manera supe-

### GUÍA PARA EVALUAR LA CALIDAD DE UN ANÁLISIS DE SUBGRUPOS

Oxman y Guyatt, en un trabajo del año 1992 (2) propusieron una serie de criterios para decidir si las diferencias encontradas en los resultados de los análisis de subgrupos son fiables. Dichos criterios son:

- ¿Es la magnitud de las diferencias clínicamente importante?
- ¿Es la diferencia estadísticamente significativa?
- ¿La hipótesis es previa o posterior al análisis?
- ¿Es pequeño el número de hipótesis contrastadas?
- ¿Las diferencias son intra o entre estudios?
- ¿Son las diferencias consistentes entre diferentes estudios?
- ¿Existe evidencia indirecta (plausibilidad biológica) que apoya la hipótesis diferencial?

Si al evaluar un análisis de subgrupos publicado se ha respondido "sí" a las cuestiones 1, 2, 4, 6 y 7, "previa" a la 3 e "intraestudio" a la 4 es cuando podría plantearse la utilidad de basarse en sus resultados para tomar decisiones terapéuticas en pacientes que correspondan a los grupos con resultados positivos. En caso contrario, más vale atender a los resultados del análisis global del estudio y esperar, en todo caso a que las hipótesis apuntadas en el análisis de subgrupos reciban o no posterior confirmación.

### BIBLIOGRAFÍA

- 1 Sleight P. Debate: Subgroup analysis in clinical trials - fun to look at, but don't believe them!. *Curr Control Trials Cardiovasc Med* 2000; 1: 25-27
- 2 Oxman AD, Guyatt GH. A Consumer's guide to Subgroup Analyses. *Ann Int Med* 1992; 116: 78-84
- 3 Lagakos SW. The challenge of Subgroup Analyses: Reporting without Distorting. *N Engl J Med* 2006; 354: 1667-1669
- 4 Cook DJ, GebSKI VJ, Keech AC. Subgroup Analysis in Clinical Trials. *MJA* 2004; 180: 289-91
- 5 Yusuf S & al. Analysis and interpretation of treatment effects in Subgroups of patients in randomized clinical trials. *JAMA* 1991; 266: 93-98

### NOVEDADES EN EL HOSPITAL

**ALTAS** Los siguientes medicamentos han sido incluidos en la Guía Farmacoterapéutica por acuerdo de la Comisión de Farmacia y Terapéutica, en su reunión de 25 de noviembre de 2008

**IOPROMIDA 370**  
*Ultravist®*  
Contraste radiológico para uso en TAC

**METOXI-POLIETILENGLICOL**  
**EPOETINA BETA**  
*Mircera®*  
Además de las anteriormente disponibles, de 50, 75 y 100 mcg, se han incluido las presentaciones de 150 y 200 mcg.

**MICOFENOLATO SÓDICO**  
Inmunosupresor, sal de ácido micofenólico, con indicación en trasplante renal. Su nombre comercial es Myfortic® 180 y 360 mg, comprimidos gastroresistentes.

**PANITUMUMAB**  
Anticuerpo monoclonal indicado en carcinoma colorrectal metastático que exprese EGFR, con KRAS no mutado. Su nombre comercial es Vectibix® 20 mg/mL vial.

**TEMSIROLIMUS**  
*Torisel® 25 mg/mL*  
Agente antineoplásico, inhibidor de quinasas mTOR, autorizado para tratamiento en primera línea de carcinoma renal. Medicamento de administración vía parenteral.

### ALERTAS DE FARMACOVIGILANCIA

## Antipsicóticos clásicos y aumento de mortalidad en ancianos con demencia

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha publicado su Nota Informativa 2008/19, que recoge la evaluación llevada a cabo recientemente por la Agencia Europea de Medicamentos, sobre el riesgo de mortalidad asociado al uso de antipsicóticos clásicos en pacientes ancianos con demencia.

En la Nota se comentan los resultados de dos estudios de cohortes realizados en Canadá, publicados en 2007, y que incluyeron varias decenas de miles de pacientes.

A partir de ellos, y de otros estudios recientes, el Comité de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Europea de Medicamentos concluye que:

- El uso de antipsicóticos clásicos (o de primera generación) en pacientes ancianos con demencia se asocia con un incremento de mortalidad.
- No se dispone de datos suficientes para establecer si este riesgo es superior al observado con antipsicóticos atípicos (de segunda generación).
- Tampoco se puede establecer en este momento si hay diferencias de riesgo entre unos antipsicóticos y otros dentro de una misma clase farmacológica.

A partir de esta información, la AEMPS procederá a actualizar las fichas técnicas de los antipsicóticos, informando a los profesionales sanitarios de las modificaciones realizadas.

**Recuerda asimismo la Nota la importancia de notificar las sospechas de reacciones adversas al Centro de Farmacovigilancia correspondiente.**

# Fichas técnicas de medicamentos: consulta a través de internet

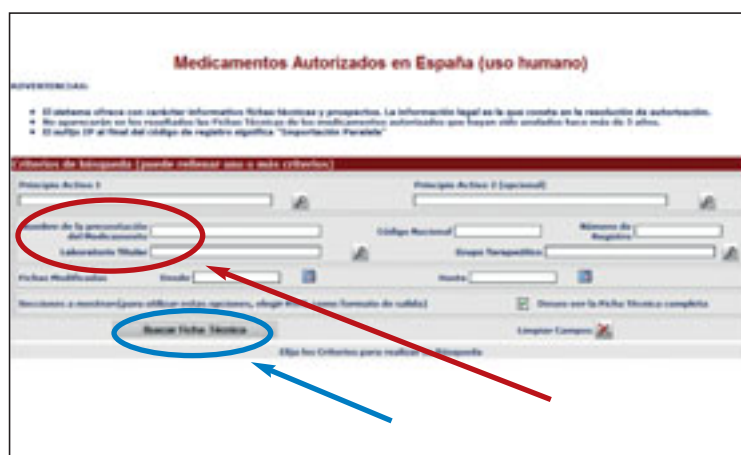
La Ley 29/2006 de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios, en su artículo 15.2 define la **Ficha Técnica** de un medicamento como el documento que refleja las condiciones de uso autorizadas para el mismo y sintetiza la información científica esencial para los profesionales sanitarios. La Ficha es aprobada por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), y en ella se incluyen las indicaciones terapéuticas para las que el medicamento ha sido autorizado, de acuerdo con los estudios que avalan su autorización, de organizaciones profesionales y de los profesionales sanitarios.

Ese carácter de documento oficialmente aprobado hace que las fichas técnicas sean la referencia legal sobre las indicaciones autorizadas en España, la posología aprobada, la autorización de uso o no en niños u otras poblaciones especiales, etc. Además de proporcionar información sobre farmacocinética, interacciones, reacciones adversas, etc. del medicamento. Recordemos, en referencia a estas últimas, que se considera reacción adversa **inesperada** a un medicamento a aquella no descrita en su ficha técnica. Y que las sospechas de estas reacciones inesperadas se encuentran entre las que deben ser prioritariamente notificadas a los órganos de Farmacovigilancia

En la actualidad, las fichas técnicas pueden ser consultadas en la página de la Agencia ([www.agemed.es](http://www.agemed.es)). En este artículo queremos explicar los pasos para hacer dicha consulta.

Al entrar en la citada página aparece su menú principal, y en su parte derecha una serie de "cajas", la segunda de las cuales es "Búsqueda de medicamentos autorizados", que divide en: uso humano y uso veterinario.

Pinchando en "humano" se pasa a otra pantalla, con una serie de campos, entre ellos "Nombre de la presentación del Medicamento", en el que habrá que introducir el nombre comercial del medicamento cuya ficha técnica se quiere buscar (también permite búsquedas por principio activo, código nacional, etc). Una vez introducido el nombre, habrá que pinchar en la tecla "Buscar ficha técnica":



Al pinchar la citada tecla, en la parte inferior de esa misma página, aparecerán las distintas presentaciones del fármaco buscado, con una serie de columnas, la penúltima de las cuales es "Ficha técnica" (En las imágenes siguientes se han suprimido los nombres de los medicamentos y laboratorios).

En ella pondrá "pdf" o bien el logotipo de la EMEA (Agencia Europea de Medicamentos), esto último en el caso de medicamentos con autorización centralizada por dicha Agencia. Pinchando uno u otro, se llega a la ficha técnica, en idioma español y en formato pdf.

