



Artículo Valorado Críticamente

Los criterios de exclusión presentes en los ensayos clínicos no siempre están justificados y afectan a la posterior generalización de sus resultados

Pedro Martín Muñoz, Hospitales Universitarios Virgen del Rocío. Sevilla (España).

Correo electrónico: pedromartinm@telefonica.net

Mercedes Fernández Rodríguez, Centro de Salud de Potes. Madrid (España).

Correo electrónico: mer763@hotmail.com

Términos clave en inglés: randomized controlled trial; reproducibility of results; patient selection

Términos clave en español: ensayo clínico controlado aleatorizado; reproducibilidad de resultados; selección de pacientes

Fecha de recepción: 6 de mayo de 2007

Fecha de aceptación: 22 de mayo de 2007

Fecha de publicación: 1 de septiembre de 2007

Evid Pediatr. 2007; 3: 62 doi: vol3/2007_numero_3/2007_vol3_numero3.1.htm

Cómo citar este artículo

Martin Muñoz P, Fernández Rodríguez M. Los criterios de exclusión presentes en los ensayos clínicos no siempre están justificados y afectan a la posterior generalización de sus resultados. Evid Pediatr. 2007; 3: 62.

Para recibir Evidencias en Pediatría en su correo electrónico debe darse de alta en nuestro boletín por medio del ETOC <http://www.aepap.org/EvidPediatr/etoc.htm>

Este artículo está disponible en: http://www.aepap.org/EvidPediatr/numeros/vol3/2007_numero_3/2007_vol3_numero3.1.htm
EVIDENCIAS EN PEDIATRIA es la revista oficial del Grupo de Pediatría Basada en la Evidencia de la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria. © 2005-07. Todos los derechos reservados

Los criterios de exclusión presentes en los ensayos clínicos no siempre están justificados y afectan a la posterior generalización de sus resultados

Pedro Martín Muñoz, Hospitales Universitarios Virgen del Rocío. Sevilla (España).

Correo electrónico: pedromartinm@telefonica.net

Mercedes Fernández Rodríguez, Centro de Salud de Potes. Madrid (España).

Correo electrónico: mer763@hotmail.com

Referencia bibliográfica: Van Spall HGC; Toren A, Kiss A, Fowler RA. Eligibility criteria of randomized controlled trials publisher in high-impact general medical journals. JAMA. 2007;297:1233-40

Resumen estructurado:

Objetivo: conocer los criterios de exclusión de los ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECC) publicados en las principales revistas médicas y su influencia en la falta de representatividad de algunos tipos de poblaciones.

Fuentes de datos: se identificaron revistas médicas generales con un factor de impacto superior a 2,5 y una frecuencia de publicación mínima mensual. La base de datos fue MEDLINE, durante el periodo comprendido entre el 1 de enero de 1994 y el 31 de diciembre de 2005. Descriptores empleados: "clinical trial", "randomized controlled trial", "clinical trial, phase I", "clinical trial, phase II", "clinical trial, phase III", "clinical trial, phase IV" y "controlled clinical trial". Límites: "humans". Revistas revisadas: American Journal of Medicine, Annals of Internal Medicine, British Medical Journal, Canadian Medical Association Journal, Journal of the American Medical Association, Journal of General Internal Medicine, Lancet y New England Journal of Medicine.

Selección de estudios: de los 4.827 artículos identificados se incluyeron 297 ECC, elegidos mediante muestreo estructurado. Los que no eran realmente ECC fueron sustituidos por el siguiente en la lista de la misma revista y se excluyeron aquellos que presentaban resultados no relativos a pacientes individuales así como la mayoría de los estudios en fases piloto, 1 y 2 (14 artículos). La valoración de la calidad metodológica se basó en cuatro parámetros: generación de una secuencia de aleatorización, encubrimiento de la asignación del tratamiento, ciego en la valoración de los resultados y seguimiento de los abandonos y retiradas.

Extracción de datos: tres autores revisaron de forma independiente todos los artículos. Variables extraídas: fecha de publicación; procedencia; autor y país; agencia financiadora; condición de interés; tipo de especialidad e intervención; afiliación universitaria; participación; criterios de inclusión y exclusión y si estaban enumerados; número de individuos elegibles, excluidos, aleatorizados, seguidos y resultados. Se definieron los criterios de inclusión y exclusión (CE). Se diseñó una clasificación de CE que, después de una búsqueda en la literatura sobre criterios óptimos de elegibilidad, incluyó tres categorías: firmemente, potencialmente y débilmente justificados (tabla 1). Los CE iniciales fueron agrupados y modificados por un grupo de clínicos e investigadores, y se pilotó en 50 ECC antes de la modificación final. La evaluación definitiva se realizó sin conocer otras variables del ensayo

y de forma independiente por dos autores. Se valoró el grado de concordancia y se decidieron las discrepancias por consenso.

Resultados principales: los CE se localizaron en 88% de los estudios. Los más frecuentes fueron ausencia de consentimiento informado (82,5%) y comorbilidad médica (81,3%). Se clasificaron como fuertemente justificados 47% y débilmente justificados 37,1%. El índice de concordancia entre los autores en la clasificación fue muy elevado (índice kappa: 0,80; intervalo de confianza del 95% [IC 95%] 0,78 a 0,82). A través del análisis multivariable se encontró asociación entre el número de CE y los ensayos con fármacos (riesgo relativo [RR]: 1,35; IC 95%: 1,11 a 1,65) y los ensayos multicéntricos (RR: 1,26; IC 95%: 1,06 a 1,52). Se relacionaron los ensayos centrados en una intervención médica con los CE más débiles (coeficiente estimado: 14,5%; IC 95%: 6,1% a 22,9%). Los ensayos con fármacos y los patrocinados por la industria farmacéutica se asociaron con distintos motivos de exclusión (tabla 2). En ambos, la comorbilidad médica y los tratamientos se asociaron a ser considerados como CE débilmente justificados.

Conclusión: en determinados tipos de ECC (intervenciones de tipo médico y ECCs patrocinados por la industria farmacéutica) se encuentra una asociación con criterios de exclusión poco justificados.

Conflicto de intereses: ninguno.

Fuente de financiación: Ministerio de Sanidad (Ontario).

Comentario crítico:

Justificación: el ECC es una poderosa herramienta de investigación con una serie de limitaciones metodológicas derivadas de factores económicos y temporales que influyen en la necesidad de disponer de grupos de pacientes homogéneos. Esto contribuye a que se establezcan criterios de exclusión demasiado rigurosos que pueden influir en la generalización de los resultados. Es importante destacar cómo estos criterios pueden contribuir a la limitación del empleo de medidas terapéuticas en determinados grupos de pacientes¹.

Validez o rigor científico: la revisión presentada es muy rigurosa. Se describen tanto la búsqueda como los criterios y herramientas de selección empleadas. Algunas de las limitaciones han sido comentadas por los propios autores: los CE no son los únicos factores que afectan a la

validez externa de un estudio; valorar sólo publicaciones generalistas, cuyos datos pueden ser diferentes de las publicaciones de las distintas especialidades; la falta de información de los CE de muchos estudios y su amplia variabilidad, que pueden infravalorar los CE reales. Sin embargo, las principales limitaciones encontradas se relacionan con la falta de información sobre la calidad metodológica de los estudios y el hecho de que la búsqueda se haya centrado únicamente en una base de datos como MEDLINE, excluyendo publicaciones de impacto que se encuentran en otras bases de datos como EMBASE.

Interés o pertinencia clínica: la realización de ECC permite obtener datos de la eficacia de muchas intervenciones en grupos muy seleccionados de pacientes. Los ECC actuales, aunque en menor medida, siguen excluyendo a grupos de pacientes que podrían beneficiarse de las intervenciones estudiadas². Este estudio permite alertar al clínico sobre la aplicabilidad de los resultados obtenidos, muchas veces obviada al interpretar la efectividad de los mismos, así como la necesidad de ampliar el espectro de pacientes incluidos en las investigaciones. Sería necesario lograr un equilibrio entre los costes que suponen la realización de estos estudios y el incremento de su validez externa.

Aplicabilidad en la práctica clínica: la limitación de las poblaciones elegidas en los estudios no impide que se apliquen esas intervenciones en la práctica clínica, pudiendo provocar, entre otros, efectos no deseables de los fármacos. Centrándolo en la población pediátrica, el problema se agudiza considerando la falta de realización de ECC para ampliar el uso pediátrico de fármacos de conocida eficacia en adultos³. Esto se traduce en la práctica en el posible empleo de tratamientos médicos no ajustados a las indicaciones de las fichas técnicas con las responsabilidades derivadas⁴. Al clínico compete en última instancia la valoración de si los resultados pueden ser aplicables a sus pacientes.

Bibliografía:

- 1.-Gurwitz JH, Col NF, Avorn J. The exclusion of the elderly and women from trials in acute myocardial infarction. *JAMA*. 1992;268:1417-22.
- 2.-Lee PY, Alexander KP, Hammill BG, Pasquali SK, Peterson ED. Representation of elderly persons and women in published randomized trials of acute coronary syndromes. *JAMA* 2001;286:708-13.
- 3.-Wilson JT. An update on the therapeutic orphan. *Pediatrics* 1999;104:585-90.
- 4.-Committee on drugs. Uses of drugs not described in the package insert (off-label uses). *Pediatrics*. 2002;110:181-3.

Tabla 1: Clasificación de los criterios de exclusión
<p>Razones fuertemente justificadas para excluir sujetos de un ECC</p> <ul style="list-style-type: none"> • No garantía de consentimiento informado • La intervención/placebo podría ser perjudicial <ul style="list-style-type: none"> o Riesgo inaceptable de reacción adversa conocida de la intervención o Riesgo inaceptable de asignación al grupo placebo • La intervención podría ser inefectiva <ul style="list-style-type: none"> o El paciente no tiene probablemente la variable de interés o El paciente no está en riesgo para el resultado medido o El paciente tiene un tipo de enfermedad que probablemente no responde al tratamiento • El efecto de la intervención será difícil de interpretar <ul style="list-style-type: none"> o El paciente tiene una cointervención que probablemente confunda el efecto del tratamiento o El paciente tiene una enfermedad independiente con síntomas y signos similares a la condición de interés que harán difícil de valorar el efecto del tratamiento (por ejemplo: rinitis alérgica e infección del tracto respiratorio superior.)
<p>Razones débilmente justificadas para excluir sujetos de un ECC</p> <p>No existe una razón fuertemente justificada como se indica arriba. Todas las siguientes son ciertas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • La exclusión se basa en ³1 de los factores siguientes: <ul style="list-style-type: none"> o Edad o Sexo o Condiciones relacionadas con el sexo (menstruación, embarazo, lactancia) o Raza, etnia, religión o Facultad de lenguaje oral o escrito o Nivel académico-educativo o Nivel socio-económico o Habilidad cognitiva o cociente intelectual o Habilidad/discapacidad física o Enfermedad crónica • La enfermedad bajo investigación y/o la intervención no es específica para los factores descritos arriba • Los factores descritos arriba no tienen relación con la enfermedad, intervención o resultados
<p>Razones potencialmente justificadas para excluir sujetos de un ECC</p> <p>No existe una razón ni fuerte ni débilmente justificada como se describe arriba</p> <ul style="list-style-type: none"> • Los pacientes no cumplen la intervención • Los pacientes pueden no completar el seguimiento
ECC: ensayo clínico controlado

Tabla 2: asociación entre CE y ECC realizados con fármacos o patrocinados por la industria								
	ECC con fármacos				ECC patrocinados por la industria			
	Exclusiones específicas		Exclusiones débilmente justificadas		Exclusiones específicas		Exclusiones débilmente justificadas	
Criterios Exclusión	χ^2	p	χ^2	p	χ^2	p	χ^2	p
Relacionados con la medicación	65,5	<0,001	15,7	<0,001	13,5	<0,001	11,4	<0,001
Comorbilidad médica	12,7	<0,001	14,1	<0,001	10,9	<0,001	5,8	0,01
Sexo femenino	11,6	<0,001	0,7	0,41	3,6	0,06	0,01	0,94
Nivel socioeconómico	5,4	0,02	0,7	0,40	3,6	0,06	0,8	0,38
Edad	1,6	0,20	0,06	0,81	3,9	0,05	0,1	0,73

ECC: ensayo clínico controlado; CE: criterios de exclusión; χ^2 : prueba de chi cuadrado; p: significación estadística