



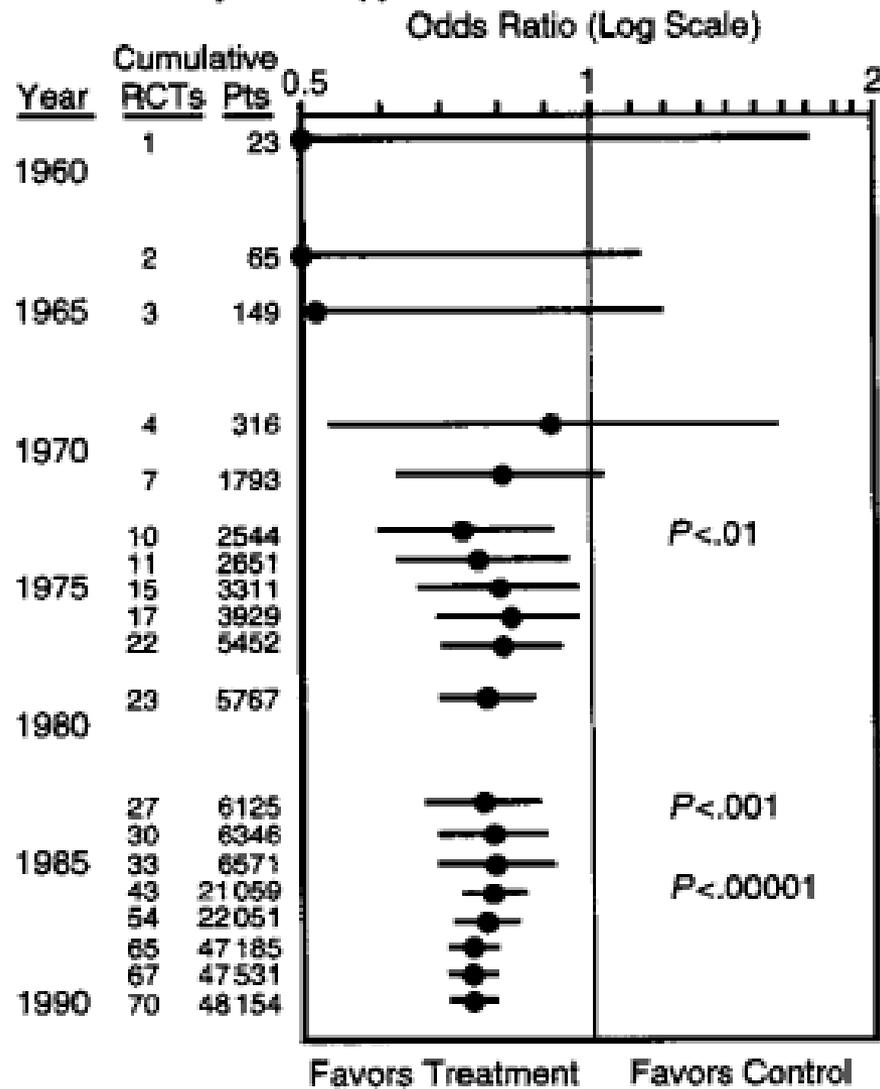
Facultad de Medicina
Clínica Alemana - Universidad del Desarrollo

Medicina basada en la evidencia 1

OSCAR URREJOLA ORTIZ



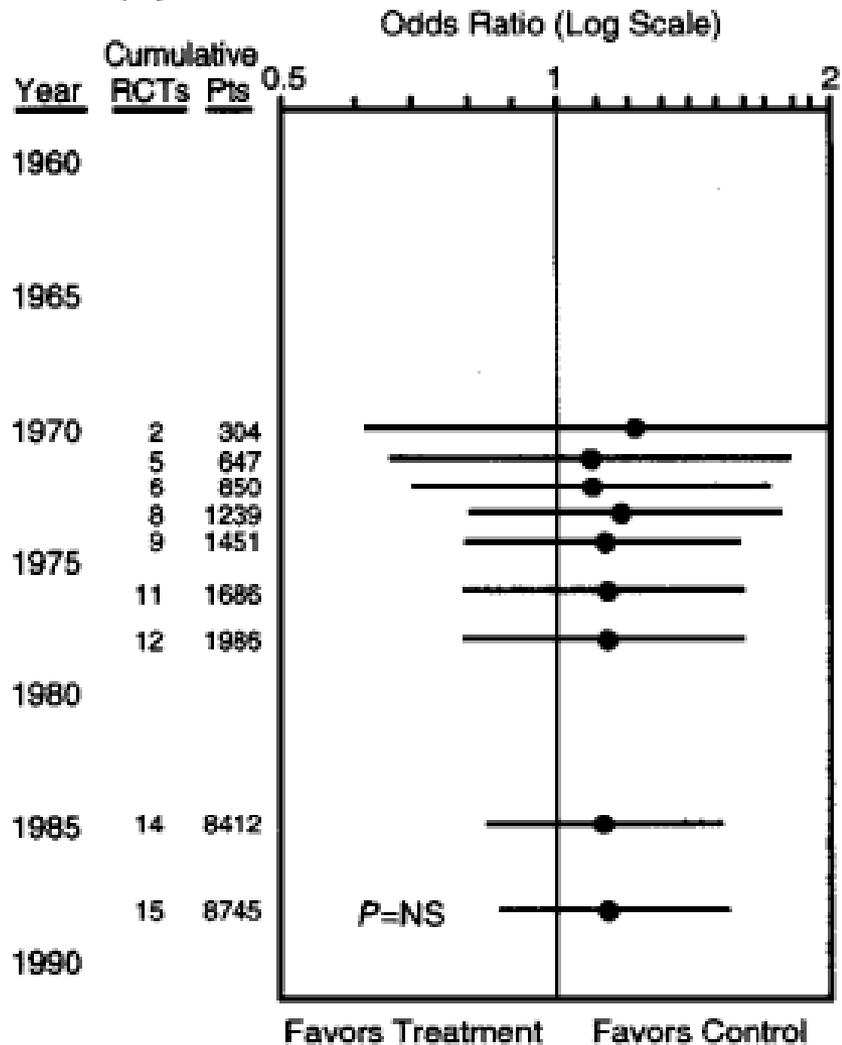
A. Thrombolytic Therapy



Textbook/Review Recommendations

	Routine	Specific	Rare/Never	Experimental	Not Mentioned
					21
					5
				1	10
				1	2
				2	6
					7
					8
		1			12
M		1		8	4
M		1		7	3
M		1		7	3
M	5	2		2	1
M	15	8			1
M	6	1			

G. Prophylactic Lidocaine



Textbook/Review Recommendations

	Routine	Specific	Rare/Never	Experimental	Not Mentioned
		17			4
		4			1
2	7	1			1
	3				
	8				2
1	4				2
4	2		1		1
4	8				1
5	6				2
3	5				3
4	2		1		3
5	9	4			6
1	3	2			1

M
M
M

Cambio de escenario



Mayor presión (Competencia, costos)

- Pero no toda la información es de público acceso...

SPECIAL ARTICLE

Selective Publication of Antidepressant Trials and Its Influence on Apparent Efficacy

Erick H. Turner, M.D., Annette M. Matthews, M.D., Eftihia Linardatos, B.S.,
Robert A. Tell, L.C.S.W., and Robert Rosenthal, Ph.D.

ABSTRACT

BACKGROUND

Evidence-based medicine is valuable to the extent that the evidence base is complete and unbiased. Selective publication of clinical trials — and the outcomes within those trials — can lead to unrealistic estimates of drug effectiveness and alter the apparent risk–benefit ratio.

Clinical trials of antidepressant medications are producing meaningless results

GORDON PARKER / IAN M. ANDERSON and PETER HADDAD

2002). A large number of randomised placebo-controlled trials of antidepressants have been carried out over the past decades, mostly funded by the pharmaceutical industry, and it is now recognised that about 50% of negative trials go unpublished (Thase, 1999). Meanwhile, unipolar de-

- Además no toda la información que es publicada tiene puesto su interés primario en la validez

Reviews and Overviews

Why Olanzapine Beats Risperidone, Risperidone Beats Quetiapine, and Quetiapine Beats Olanzapine: An Exploratory Analysis of Head-to-Head Comparison Studies of Second-Generation Antipsychotics

Stephan Heres, M.D.

John Davis, M.D.

Katja Maino, M.D.

Elisabeth Jetzinger, M.D.

Werner Kissling, M.D.

Stefan Leucht, M.D.

Objective: In many parts of the world, second-generation antipsychotics have largely replaced typical antipsychotics as the treatment of choice for schizophrenia. Consequently, trials comparing two drugs of this class—so-called head-to-head studies—are gaining in relevance. The authors reviewed results of head-to-head studies of second-generation antipsychotics funded by pharmaceutical companies to determine if a relationship existed between the sponsor of the trial and the drug favored in the study's overall outcome.

Method: The authors identified head-to-head comparison studies of second-generation antipsychotics through a MEDLINE search for the period from 1966 to September 2003 and identified additional head-to-head studies from selected con-

sources of bias that could have affected the results in favor of the sponsor's drug.

Results: Of the 42 reports identified by the authors, 33 were sponsored by a pharmaceutical company. In 90.0% of the studies, the reported overall outcome was in favor of the sponsor's drug. This pattern resulted in contradictory conclusions across studies when the findings of studies of the same drugs but with different sponsors were compared. Potential sources of bias occurred in the areas of doses and dose escalation, study entry criteria and study populations, statistics and methods, and reporting of results and wording of findings.

Conclusions: Some sources of bias may limit the validity of head-to-head comparison studies of second-generation antipsy-

Reviews and Overviews

Why Olanzapine Beats Risperidone, Risperidone Beats Quetiapine, and Quetiapine Beats Olanzapine: An Exploratory Analysis of Head-to-Head Comparison Studies of Second-Generation Antipsychotics

Stephan Heres, M.D.

John Davis, M.D.

Katja Maino, M.D.

Elisabeth Jetzinger, M.D.

Werner Kissling, M.D.

Stefan Leucht, M.D.

Objective: In many parts of the world, second-generation antipsychotics have largely replaced typical antipsychotics as the treatment of choice for schizophrenia. Consequently, trials comparing two drugs of this class—so-called head-to-head studies—are gaining in relevance. The authors reviewed results of head-to-head studies of second-generation antipsychotics funded by pharmaceutical companies to determine if a relationship existed between the sponsor of the trial and the drug favored in the study's overall outcome.

Method: The authors identified head-to-head comparison studies of second-generation antipsychotics through a MEDLINE search for the period from 1966 to September 2003 and identified additional head-to-head studies from selected con-

sources of bias that could have affected the results in favor of the sponsor's drug.

Results: Of the 42 reports identified by the authors, 33 were sponsored by a pharmaceutical company. In 90.0% of the studies, the reported overall outcome was in favor of the sponsor's drug. This pattern resulted in contradictory conclusions across studies when the findings of studies of the same drugs but with different sponsors were compared. Potential sources of bias occurred in the areas of doses and dose escalation, study entry criteria and study populations, statistics and methods, and reporting of results and wording of findings.

Conclusions: Some sources of bias may limit the validity of head-to-head comparison studies of second-generation antipsy-

Results: Of the 42 reports identified by the authors, 33 were sponsored by a pharmaceutical company. In 90.0% of the studies, the reported overall outcome was in favor of the sponsor's drug. This pattern resulted in contradictory conclusions across studies when the findings of studies of the same drugs but with different sponsors were compared. Potential sources of bias occurred in the areas of doses and dose escalation, study entry criteria and study populations, statistics and methods, and reporting of results and wording of findings.

Respiratory Medicine (2006) 100, S17–S21



respiratoryMEDICINE 

Evidence-based recommendations or “Show me the patients selected and I will tell you the results”

Leif Bjermer*

Department of Respiratory Medicine & Allergology, 221 85 Lund, Sweden

TABLE 1. Use of Exclusion Criteria Designed to Maximize Drug-Placebo Differences in 31 Studies of the Efficacy of Antidepressants in the Treatment of Depressed Outpatients^a

Exclusion Criterion	Frequency (%)
Comorbid medical condition	83.9
Short duration of depressive episode	41.9
Comorbid personality disorder	16.1
Mild depression	96.7
Treatment response during placebo lead-in period	54.8
Comorbid anxiety disorder	35.5
Long duration of depressive episode	12.9
Comorbid substance use disorder	83.9
Prior nonresponse to treatment	48.4
Comorbid dysthymia	19.4

^a Studies were published from 1994 through 1998 in five psychiatric journals (*Archives of General Psychiatry*, *American Journal of Psychiatry*, *Journal of Clinical Psychiatry*, *Journal of Clinical Psychopharmacology*, and *Psychopharmacology Bulletin*).

Necesidad de la MBE

- Según un estudio, el médico, después de atender 8 ó 9 pacientes ambulatorios en jornada de mañana, presentaba 16 dudas promedio.
- Sólo el 30% de las dudas podían resolverse en el momento de la consulta, siempre que existiera otro médico o profesional más experimentado.
- Las interrogantes permanecían sin resolver por la mala organización de los artículos de las revistas; la antigüedad de los libros -como promedio con más de 10 años de editados-; la inadecuada indexación de los libros, temas y fuentes de datos; el desconocimiento de un sitio apropiado para buscar y la falta del tiempo, para encontrar en la biblioteca toda la información.

"Síndrome de obsolescencia progresiva"

- Escasez de tiempo para leer,
- Gran cantidad de información,
- Dificultad para discriminar la información que es válida,
- Incremento tecnología diagnóstica y terapéutica,
- Desarrollo de diseños de investigación cada vez más complejos para evaluar la evidencia.

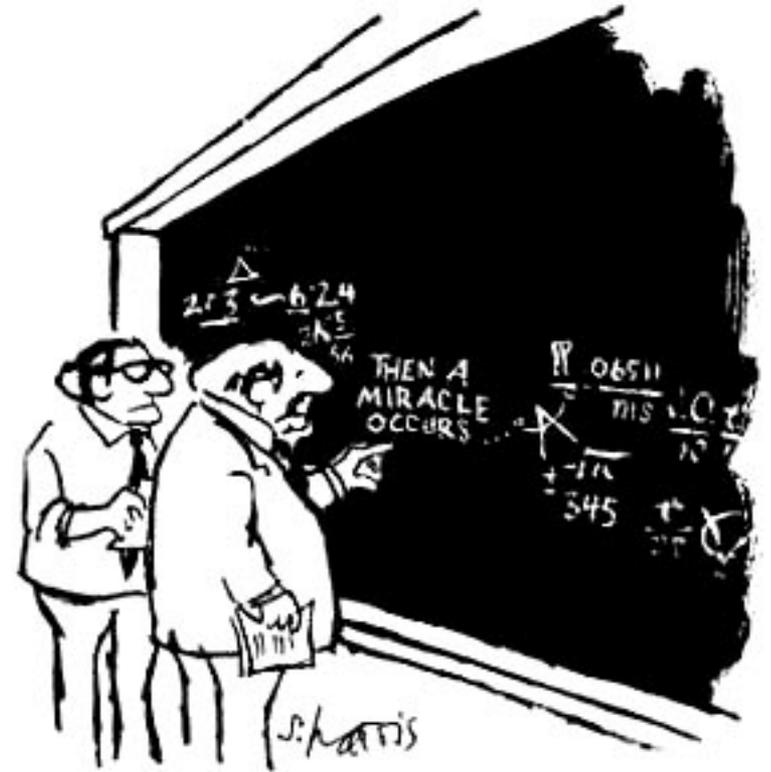
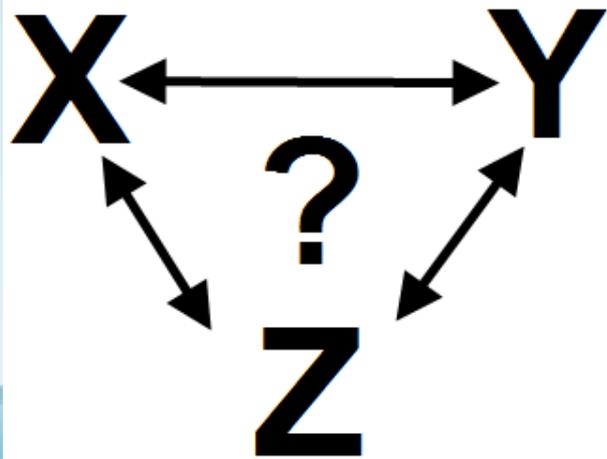
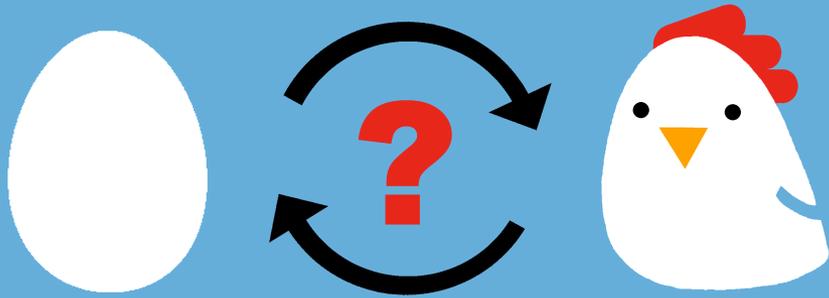
Necesidad de la MBE

- Evitar variabilidad que signifique riesgo para el paciente
 - Previsibilidad del daño
 - Evitabilidad del daño
- Mejorar la calidad de la atención en salud
- Brindar una atención segura
- Brindar una atención actualizada
- Evitar costos innecesarios

¿Qué es la MBE?

- La definición de Sackett de 1996 la señala como “el uso juicioso, explícito y concienzudo de la mejor evidencia disponible para la toma de decisiones clínicas acerca del cuidado de los pacientes”
- Se basa en 3 principios
 - El uso del juicio clínico relevante como base de la medicina de alta calidad
 - El uso de la mejor evidencia disponible, con jerarquía
 - Esta evidencia científica se debe acompañar de la atención a la opinión y percepción de los pacientes

Causalidad



"I THINK YOU SHOULD BE MORE EXPLICIT
HERE IN STEP TWO."

Tipos de estudio y su capacidad para “demostrar” una relación causal



Tabla 6. Niveles de evidencia (CEBM)

Nivel de evidencia	Tipo de estudio
1a	Revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados, con homogeneidad.
1b	Ensayo clínico aleatorizado con intervalo de confianza estrecho.
1c	Práctica clínica ("todos o ninguno") (*)
2a	Revisión sistemática de estudios de cohortes, con homogeneidad.
2b	Estudio de cohortes o ensayo clínico aleatorizado de baja calidad (**)
2c	"Outcomes research" (***), estudios ecológicos.
3a	Revisión sistemática de estudios caso-control, con homogeneidad.
3b	Estudio caso-control.
4	Serie de casos o estudios de cohortes y caso-control de baja calidad (****)
5	Opinión de expertos sin valoración crítica explícita, o basados en la fisiología, "bench research" o "first principles" (*****)

Se debe añadir un signo menos (-) para indicar que el nivel de evidencia no es concluyente si:

- Ensayo clínico aleatorizado con intervalo de confianza amplio y no estadísticamente significativo.
- Revisión sistemática con heterogeneidad estadísticamente significativa.

(*) Cuando todos los pacientes mueren antes de que un determinado tratamiento esté disponible, y con él algunos pacientes sobreviven, o bien cuando algunos pacientes morían antes de su disponibilidad, y con él no muere ninguno.

(**) Por ejemplo, con seguimiento inferior al 80%.

(***) El término *outcomes research* hace referencia a estudios de cohortes de pacientes con el mismo diagnóstico en los que se relacionan los eventos que suceden con las medidas terapéuticas que reciben.

(****) Estudio de cohorte: sin clara definición de los grupos comparados y/o sin medición objetiva de las exposiciones y eventos (preferentemente ciega) y/o sin identificar o controlar adecuadamente variables de confusión conocidas y/o sin seguimiento completo y suficientemente prolongado. Estudio caso-control: sin clara definición de los grupos comparados y/o sin medición objetiva de las exposiciones y eventos (preferentemente ciega) y/o sin identificar o controlar adecuadamente variables de confusión conocidas.

(*****) El término *first principles* hace referencia a la adopción de determinada práctica clínica basada en principios fisiopatológicos.

Tabla 7. Grados de recomendación (CEBM)

Grado de recomendación	Nivel de evidencia
A	Estudios de nivel 1.
B	Estudios de nivel 2-3, o extrapolación de estudios de nivel 1.
C	Estudios de nivel 4, o extrapolación de estudios de nivel 2-3.
D	Estudios de nivel 5, o estudios no concluyentes de cualquier nivel.

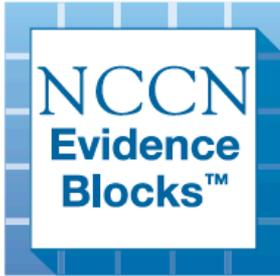
La extrapolación se aplica cuando nuestro escenario clínico tiene diferencias importantes respecto a la situación original del estudio.

Tabla 8. Significado de los grados de recomendación

Grado de recomendación	Significado
A	Extremadamente recomendable.
B	Recomendación favorable.
C	Recomendación favorable, pero no concluyente.
D	No se recomienda ni se desaprueba.

La MBE se utiliza para responder preguntas clínicas

- ¿Cuál es el diagnóstico y cómo lo obtengo?
- ¿Cuál es el tratamiento y sus efectos?
- ¿Cómo evolucionará la enfermedad en el tiempo?
- ¿Estos estudios se pueden aplicar a mis pacientes?
- ¿Existen ensayos clínicos en curso en los que mi paciente pudiera participar?



NCCN Evidence Blocks™

User Guide

NCCN EVIDENCE BLOCKS™ CATEGORIES AND DEFINITIONS

5					
4					
3					
2					
1					
	E	S	Q	C	A

E = Efficacy of Regimen/Agent

S = Safety of Regimen/Agent

Q = Quality of Evidence

C = Consistency of Evidence

A = Affordability of Regimen/Agent

Efficacy of Regimen/Agent

5	Highly effective: Cure likely and often provides long-term survival advantage
4	Very effective: Cure unlikely but sometimes provides long-term survival advantage
3	Moderately effective: Modest impact on survival, but often provides control of disease
2	Minimally effective: No, or unknown impact on survival, but sometimes provides control of disease
1	Palliative: Provides symptomatic benefit only

Safety of Regimen/Agent

5	Usually no meaningful toxicity: Uncommon or minimal toxicities; no interference with activities of daily living (ADLs)
4	Occasionally toxic: Rare significant toxicities or low-grade toxicities only; little interference with ADLs
3	Mildly toxic: Mild toxicity that interferes with ADLs
2	Moderately toxic: Significant toxicities often occur but life threatening/fatal toxicity is uncommon; interference with ADLs is frequent
1	Highly toxic: Significant toxicities or life threatening/fatal toxicity occurs often; interference with ADLs is usual and severe

Note: For significant chronic or long-term toxicities, score decreased by 1

Quality of Evidence

5	High quality: Multiple well-designed randomized trials and/or meta-analyses
4	Good quality: One or more well-designed randomized trials
3	Average quality: Low quality randomized trial(s) or well-designed non-randomized trial(s)
2	Low quality: Case reports or extensive clinical experience
1	Poor quality: Little or no evidence

Consistency of Evidence

5	Highly consistent: Multiple trials with similar outcomes
4	Mainly consistent: Multiple trials with some variability in outcome
3	May be consistent: Few trials or only trials with few patients, whether randomized or not, with some variability in outcome
2	Inconsistent: Meaningful differences in direction of outcome between quality trials
1	Anecdotal evidence only: Evidence in humans based upon anecdotal experience

Affordability of Regimen/Agent (includes drug cost, supportive care, infusions, toxicity monitoring, management of toxicity)

5	Very inexpensive
4	Inexpensive
3	Moderately expensive
2	Expensive
1	Very expensive

MYELOMA THERAPY¹⁻³

Primary Therapy for Non-Transplant Candidates (Assess for response after 2 cycles)

Preferred Regimens	Other Regimens
<ul style="list-style-type: none"> • Bortezomib/dexamethasone  • Bortezomib/cyclophosphamide/dexamethasone  • Bortezomib/lenalidomide/dexamethasone  • Lenalidomide/low-dose dexamethasone (category 1)⁵  • Melphalan/prednisone/bortezomib (MPB) (category 1)  • Melphalan/prednisone/lenalidomide (MPL) (category 1)  • Melphalan/prednisone/thalidomide (MPT) (category 1)  	<ul style="list-style-type: none"> • Dexamethasone (category 2B)  • Liposomal doxorubicin/vincristine/dexamethasone (DVD) (category 2B)  • Melphalan/prednisone (MP)  • Thalidomide/dexamethasone (category 2B)  • Vincristine/doxorubicin/dexamethasone (VAD) (category 2B) 

Maintenance Therapy

Preferred Regimens	Other Regimens
<ul style="list-style-type: none"> • Bortezomib  • Lenalidomide⁶ (category 1)  • Thalidomide (category 1)  	<ul style="list-style-type: none"> • Bortezomib + prednisone (category 2B)  • Bortezomib + thalidomide (category 2B)  • Interferon (category 2B)  • Steroids (category 2B)  • Thalidomide + prednisone (category 2B) 

MYELOMA THERAPY

Primary Therapy for Non-Transplant Candidates (Assess for response after 2 cycles)

Preferred Regimens

Bortezomib/dexamethasone



Bortezomib/cyclophosphamide/dex



Bortezomib/lenalidomide/dexamethasone



Lenalidomide/low-dose dexamethasone
(category 1)



Melphalan/prednisone/bortezomib (MPB)
(category 1)



Melphalan/prednisone/lenalidomide (MPL)
(category 1)



Melphalan/prednisone/thalidomide (MPT)
(category 1)



Other Regimens

Dexamethasone
(category 2B)



Liposomal doxorubicin/vincristine/
dex (DVD) (category 2B)



Melphalan/prednisone (MP)



Thalidomide/dexamethasone
(category 2B)



Vincristine/doxorubicin/dex (VAD)
(category 2B)



¿Cómo se puede realizar el uso juicioso de la evidencia?

- Obviamente que el lector de literatura experto puede hacer ese uso juicioso
- Para ser experto se debe haber realizado una gran cantidad de cursos y programas, haber practicado bastante y, además, sentirse seguro de realizar esta acción
- ¿Es lo usual?
- Debido a que no es posible pensar que todos tenemos esa capacidad es que se hacen necesaria la utilización de herramientas

Critical Appraisal Tools

- Es la evaluación sistemática de artículos de investigación clínica con el objeto de establecer:
 - Si el estudio aborda una pregunta claramente enfocada
 - Si el estudio utiliza métodos válidos para abordar esta pregunta
 - Son los resultados válidos de este estudio importantes
 - Son todos los resultados válidos e importantes aplicables a mis pacientes
- Estrategia para establecer una pregunta: PICO, PICR, etc.
- Métodos de estudio: diseños, sesgo, etc.
- Validez, validez interna, validez externa, etc.

CATs más utilizados

- CasPe son en español, tienen usos específicos dependiendo del diseño
- Strobe, utilizados para estudios observacionales
- RoB, diseñado por la colaboración Cochrane
- Veamos cada uno en general

Estrategias de búsqueda

- Establecer una pregunta clínica adecuada
 - Las preguntas clínicas son: terapia, diagnóstico, pronóstico y etiología o daño
- En cada caso establecer estrategia PICO
- Definir muy bien el outcome
- Definir la estrategia de búsqueda específica
- Dirigirse a un motor de búsqueda (pubmed, scielo, Cochrane, etc.)
- Filtrar, términos MESH, incluir operadores booleanos (and, or, not), comillas, truncadores
- Utilizar un gestor de referencias(Mendeley, Zotero, etc.)
- Ingresar texto en un documento de word y agregar la referencia con el gestor

GRACIAS