

# Lectura crítica de revisions sistemàtiques, assaigs clínics i estudis de cohorts

---

Maribel Fernández San Martín  
Tècnica de Salut. SAP Litoral  
mifsanmartin.bcn.ics@gencat.cat

IdiapJgol  
Setembre- 2009

# Contingut

---

- Recordatori disseny d'estudis
- Valoració dels punts importants per descriure la recerca i decidir la qualitat d'un estudi
- Exemple pràctic i exposició

# Pregunta clínica

---

- ❑ Pacient de 55 anys amb dificultat per conciliar el somni des de fa tres mesos que no ha pren benzodiacepinas abans, és útil l'administració de valeriana per millorar l'insomni?

# Pregunta clínica

---

## Problema

- Adult sa amb insomni de conciliació

## Intervenció

- Valeriana → **VALERIANA**

## Comparació (o no)

- Placebo o benzodiazepinas

## Resultats

- Milloria subjectiva de l'insomni

# Cerca bibliogràfica

---

□ Clinical Evidence (Intranet ICS)

□ Trip Database

[www.tripdatabase.com](http://www.tripdatabase.com)

Excelencia clínica

[www.excelenciaclinica.net](http://www.excelenciaclinica.net)

□ Biblioteca Cochrane (Intranet ICS)

[www.cochrane.es](http://www.cochrane.es)

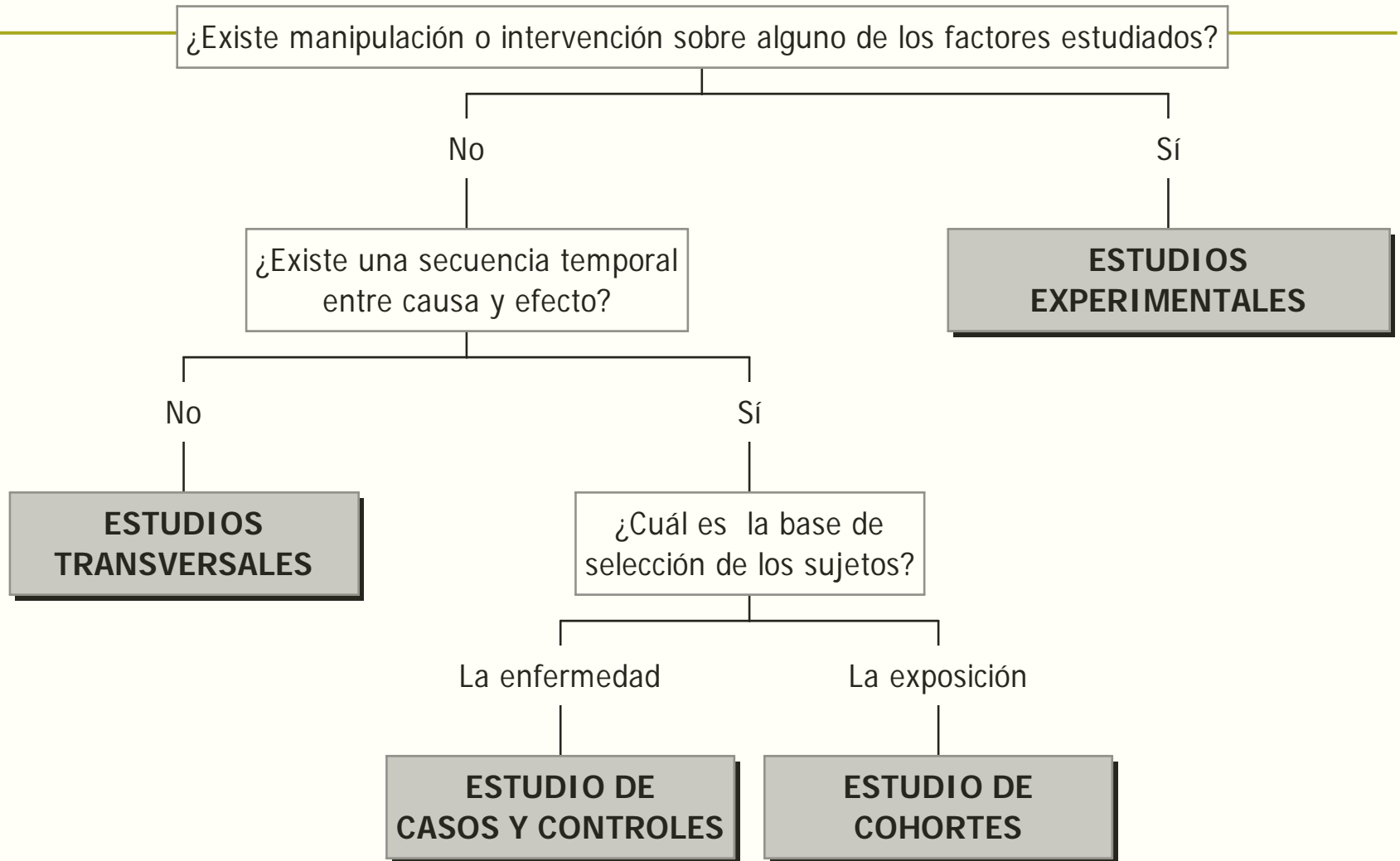
□ Medline

[www.pubmed.org](http://www.pubmed.org)

# TIPUS D'ESTUDIS EPIDEMIOOLÒGICS



# TIPUS D'ESTUDIS

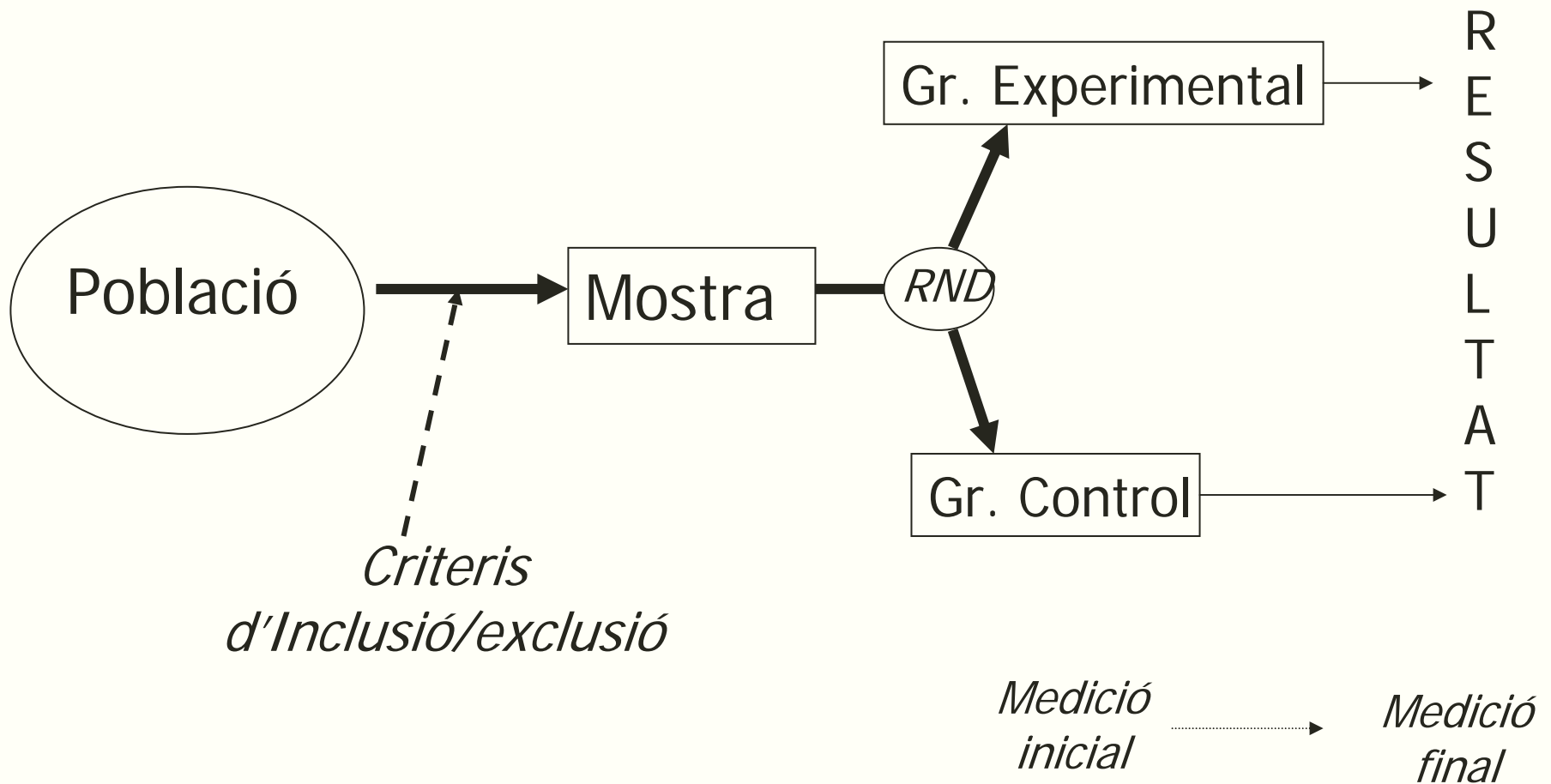


# Assaig clínic aleatori (RCT)

---

- Control del factor d'estudi
- Assignació aleatòria dels subjectes als grups d'estudi
  
- Classificació:
  - *Intervenció*
  - *Analítics*
  - *Longitudinals*
  - *Direcció endavant*
  - *Prospectius*

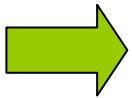
# Assaig clínic aleatori



# Llistat de comprovació de la qualitat de la publicació d'estudis epidemiològics

---

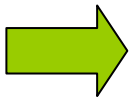
## □ Revisions sistemàtiques



### **QUORUM**

*Urrutia G, Tort S, Bonfill X. Metaanàlisis (QUORUM) Med Clin (Barc). 2005; 125 (Supl 1):32-7*

## □ Assaigs clínics



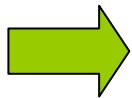
### **CONSORT**

*Cobos-Carbó A. Ensayos clínicos aleatorizados (CONSORT).] Med Clin (Barc). 2005; 125 Suppl 1:21-7.*

# Llistat de comprovació de la qualitat de la publicació d'estudis epidemiològics

---

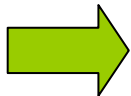
## □ Estudis observacionals



### **STROBE**

*von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP; Declaración de la Iniciativa STROBE (Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology): directrices para la comunicación de estudios observacionales. Gac Sanit. 2008;22(2):144-50.*

## □ Proves diagnòstiques



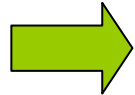
### **STARD**

*Altman DG, Bossuyt PM. Estudios de precisión diagnóstica (STARD) y pronóstica (REMARK). Med Clin (Barc). 2005; 125 Suppl 1:49-55.*

# Llistat de comprovació de la qualitat de la publicació d'estudis epidemiològics

---

## □ Assaigs clínics



## CONSORT

*Cobos-Carbó A. Ensayos clínicos aleatorizados (CONSORT). J Med Clin (Barc). 2005; 125 Suppl 1:21-7.*

Oxman AD, Flottorp S, Ha°velsrud K, Fretheim A, Odgaard-Jensen J, et al.

### **A Televised, Web-Based Randomised Trial of an Herbal Remedy (Valerian) for Insomnia**

PLoS ONE. 2007; 2(10): e1040. doi:10.1371/journal.pone.0001040

## Títol / introducció / objectius (CONSORT)

---

- **Títol:** Identificar el mètode d'aleatorització
- **Introducció:** Assaigs clínics similars, revisions sistemàtiques, justificació de l'estudi
- **Objectius:** Especificar la pregunta clínica

Oxman AD, Flottorp S, Ha°velsrud K, Fretheim A, Odgaard-Jensen J, et al.

## **A Televised, Web-Based Randomised Trial of an Herbal Remedy (Valerian) for Insomnia**

PLoS ONE. 2007; 2(10): e1040. doi:10.1371/journal.pone.0001040

### **Objectius**

The primary objective of this trial was to evaluate whether valerian improves sleep quality compared with placebo for people with primary insomnia. The secondary objectives were to evaluate valerian's effects on latency to sleep onset, number of night awakenings, total sleep time, daytime energy level, and global self-assessed improvement.

## Mètodes: participants/ grandària de la mostra/ intervencions (CONSORT)

---

- **Participants:** criteris de selecció reclutament (centres, mètode).
- **Intervencions:** detalls precisos de les intervencions de cada grup
- **Grandària de la mostra:** justificació.

Oxman AD, Flottorp S, Ha°velsrud K, Fretheim A, Odgaard-Jensen J, et al.

**A Televised, Web-Based Randomised Trial of an Herbal  
Remedy (Valerian) for Insomnia**

PLoS ONE. 2007; 2(10): e1040. doi:10.1371/journal.pone.0001040

**Inclusion and exclusion criteria**

Participants had to be 18 to 75 years old and have suffered from insomnia for more than one month, a Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) score of  $\geq 5$  [23], Internet access, an email address, and to have completed a sleep diary for at least 10 days in the trial run-in period.

We excluded people with any of the following conditions: use of hypnotics by prescription, depression, alcohol or drug abuse, psychotherapy within the past six months, pregnant or lactating women or women of childbearing potential who did not use oral contraceptives or an intrauterine device, shift workers, a history of hypersensitivity to valerian or its constituents, or current participation in another trial using an investigational compound.

Oxman AD, Flottorp S, Ha°velsrud K, Fretheim A, Odgaard-Jensen J, et al.

**A Televised, Web-Based Randomised Trial of an Herbal  
Remedy (Valerian) for Insomnia**

PLoS ONE. 2007; 2(10): e1040. doi:10.1371/journal.pone.0001040

**Recruitment and withdrawals**

Information about the study was broadcast nationally in Norway three times between 29 January and 19 February 2007. Viewers interested in participation were invited to visit the web pages of the study to enrol (<http://sovnstudien.forskningspuls.no/>).....

**Intervention**

The study treatment was coated tablets containing 200 mg extract per tablet (Valerina ForteH). The manufacturer (Cederroth International AB) stored the placebo and valerian tablets together in a sealed room before putting them into blister packages and shipping the tablets in boxes to the pharmacy, so that the placebo and valerian tablets, which were identical in appearance and taste, would smell the same.....

Oxman AD, Flottorp S, Ha°velsrud K, Fretheim A, Odgaard-Jensen J, et al.

**A Televised, Web-Based Randomised Trial of an Herbal  
Remedy (Valerian) for Insomnia**

PLoS ONE. 2007; 2(10): e1040. doi:10.1371/journal.pone.0001040

**Sample size calculations**

We estimated the number of participants needed to reject the null hypothesis (no difference between valerian and placebo) for the primary analysis for proportions from 0.15 to 0.40 in the placebo group and absolute improvements of 10 to 25% based on Pearson Chi-square 2-sided tests for two proportions, with a significance level of 0.05 and 80% power.....

# Mètodes: aleatorització/ cegament (CONSORT)

---

- Generació de la seqüència d'assignació aleatòria: ordenador, simple, blocs..
- Assignació oculta
- Tècniques de cegament: pacients, persones que fan el seguiment, estadístic, avaluador de les variables resposta.

Oxman AD, Flottorp S, Ha°velsrud K, Fretheim A, Odgaard-Jensen J, et al.

**A Televised, Web-Based Randomised Trial of an Herbal  
Remedy (Valerian) for Insomnia**

PLoS ONE. 2007; 2(10): e1040. doi:10.1371/journal.pone.0001040

## **Randomisation**

We assigned an identification number to potential participants who met the inclusion criteria and consented to participate in the trial. After completing the sleep diary for 10 days participants were allocated to valerian or placebo according to a pre-determined randomisation scheme, using a computerised procedure. The corresponding numbers had been printed on the boxes containing the study tablets.

A pharmacy kept the randomisation list and sent the study tablets (either valerian or placebo) as a registered letter, requiring participants to confirm receipt by signature. Participants needed to enter the randomisation code on the tablet box in the sleep diary to verify receipt of the package.

# Mètodes: variables resultat, mètodes estadístics (CONSORT)

---

- **Variables resultats (outcomes):** principals, secundàries; instrument de mesura
- **Mètodes estadístics:** estimació puntual, intervals de confiança, proves estadístiques per calcular la significació i per ajustar per altres variables.

Oxman AD, Flottorp S, Ha°velsrud K, Fretheim A, Odgaard-Jensen J, et al.

**A Televised, Web-Based Randomised Trial of an Herbal  
Remedy (Valerian) for Insomnia**

PLoS ONE. 2007; 2(10): e1040. doi:10.1371/journal.pone.0001040

## **Analysis**

The primary outcome was the proportion of participants in each group with an improvement in self-reported sleep quality of  $\geq 0.5$  units between the average score for the two weeks before and two weeks during treatment. This was based on what we assumed likely to be a clinically important difference, based on findings from other 7-point scales.....

All analyses were done on an "intention-to-treat" basis; i.e. all participants who reported receiving study drugs and taking them at least once were included.

# Resultats: flux de pacients, seguiment, característiques bassals (CONSORT)

---

- ❑ Flux de pacients: diagrama
- ❑ Seguiment: duració del reclutament, duració mediana del seguiment
- ❑ Característiques inicials: demogràfiques, clíniques, comparació entre grups
- ❑ Casos inclosos en l'anàlisi: AIT: s'analitzen els casos en el grup on es van aleatoritzar, encara que s'hagin perdut, excloure, altres. Anàlisi per protocol: únicament els que han complert el protocol.

**Assessed for eligibility: 698**  
 Potential participants that met the eligibility criteria completed the PSQI and consent form.

**Enrolled: 434**

**Randomised**

**Excluded: 264**  
 Did not start the sleep diary: 77  
 Did not complete the sleep diary for 10 days: 187

**Allocated to valerian: 217**  
 Registered receipt of the tablets and recorded at least one day in the sleep diary after starting to take the tablets: 202

**Allocated to placebo: 217**  
 Registered receipt of the tablets and recorded at least one day in the sleep diary after starting to take the tablets: 203

**Allocation**

**Lost to follow-up**  
 Primary analysis: 0  
 Did not complete self-assessments of change: 38

**Lost to follow-up**  
 Primary analysis: 0  
 Did not complete self-assessments of change: 39

**Follow-Up**

**Analyzed**  
 Primary analysis: 202  
 Secondary variables: 202  
 Self-assessments of change: 164

**Analyzed**  
 Primary analysis: 203  
 Secondary variables: 203  
 Self-assessments of change: 164

**Analysis**

Oxman AD, Flottorp S, Ha°velsrud K, Fretheim A, Odgaard-Jensen J, et al.  
**A Televised, Web-Based Randomised Trial of an Herbal Remedy (Valerian) for Insomnia**  
 PLoS ONE. 2007; 2(10): e1040.oi:10.1371/journal.pone.0001040

**Resultats: flux de patients (CONSORT)**

Oxman AD, Flottorp S, Ha°velsrud K, Fretheim A, Odgaard-Jensen J, et al.

**A Televised, Web-Based Randomised Trial of an Herbal  
Remedy (Valerian) for Insomnia**

PLoS ONE. 2007; 2(10): e1040. doi:10.1371/journal.pone.0001040

## **Resultats**

Information about the study was first broadcast on Puls on 29 January 2007. 698 eligible participants had completed the informed consent by the end of the recruitment period, 5 March 2007 (figure 2). Of those 434 were eligible for randomisation after completing the sleep diary for 10 days and were randomised. 405 people (202 in the valerian group and 203 in the placebo group) subsequently filled in at least one day of the sleep diary after starting to take the tablets and were included in the analyses. 328 participants completed the final global self-assessments of change (164 in each group). All other analyses included all 405 people who registered receipt of the tablets and took them for at least one day.....

**Table 1. Characteristics of the participants**

	Valerian	Placebo
	(N = 202)	(N = 203)
Sex (% men)	38	40
Age		
Mean (standard deviation)	45.7 (13.8)	41.8 (12.9)
Median (range)	49.0 (17–74)	42.0 (18–73)
Education		
Primary school (%)	7	5
Secondary school (%)	24	28
College or university (%)	69	67
Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)		
Mean (standard deviation)	11.6 ( 2.7)	11.5 ( 2.6)
Median (range)	11.0 ( 7–18)	11.0 ( 7–18)
>60 minutes to fall asleep (%)	61	66
Minutes of sleep per night (N = 201 and 203)		
Mean (standard deviation)	312 (62)	318 (64)
Median (range)	300 (120–570)	300 ( 45–600)
Very bad sleep quality (%)	72	75
Regular use of medication—not for insomnia (%)	50	54

\*PSQI scores range from 0 to 21. Higher scores indicate more severe sleep problems. A score of >5 indicates a “poor” sleeper.

Oxman AD, Flottorp S, Haavelmo K, Fretheim A, Odgaard-Jensen J, et al.

**A Televised, Web-Based Randomised Trial of an Herbal Remedy (Valerian) for Insomnia**

PLoS ONE. 2007; 2(10): e1040. doi:10.1371/journal.pone.0001040

# Resultats: estimació, efectes adverses (CONSORT)

---

- **Estimacions:** puntuals i amb intervals de confiança. Resultats per grups o ajustats
- **Efectes adverses:** descripció de l'efecto i del nombre de pacients afectats

Oxman AD, Flottorp S, Ha°velsrud K, Fretheim A, Odgaard-Jensen J, et al.

**A Televised, Web-Based Randomised Trial of an Herbal Remedy (Valerian) for Insomnia**

PLoS ONE. 2007; 2(10): e1040.oi:10.1371/journal.pone.0001040

**Table 3. Effectiveness results**

	Valerian (N = 202)	Placebo (N = 203)	Difference (95% CI)	P-value
Sleep quality (1 = very bad to 7 = very good)				
- Improvement ≥0.5 (%)	28.7	21.2	7.5 ( -0.9 – 15.9)	0.08
- Any improvement (%)	62.9	58.1	4.7 ( -4.8 – 14.3)	0.33
- Average improvement				
- Mean (standard deviation)	0.23 (0.65)	0.15 (0.57)	0.08 ( -0.04 – 0.20)	0.21
- Median (range)]	0.15 ( -1.70 – 2.46)	0.07 ( -1.72 – 2.14)		

**Table 4. Adverse events**

	Valerian (N = 202)	Placebo (N = 203)	Difference	P-value
Mild complaints*				
Run-in period (%)	74	68	5.8	0.20
Treatment period (%)	50	51	-1.7	0.73
Moderate complaints*				
Run-in period (%)	60	65	-4.6	0.34
Treatment period (%)	48	42	5.1	0.30
Severe complaints*				
Run-in period (%)	25	24	0.6	0.89
Treatment period (%)	18	16	2.1	0.58
Days with complaints				
Percent	24	23	1.0	0.73
Average (SD)	3.0 (4.4)	2.9 (4.1)	0.1	0.70

\*Self-reported severity

# Discussió: interpretació, generalització (CONSORT)

---

- **Interpretació:** resultats claus, explicacions possibles dels resultats, comparació amb altres estudis, limitacions, futures investigacions
- **Generalització:** validesa externa. Valoració mitjançant la qualitat de l'estudi, els criteris de selecció, àmbit d'estudi, factibilitat de la intervenció, del seguiment

# LECTURA CRÍTICA DE LA LITERATURA CIENTÍFICA

---

## Preguntas red Caspe ([www.redcaspe.org](http://www.redcaspe.org))

### •Validesa de l'estudi (Interna)

- Capacitat de l'estudi per mesurar el que es proposa l'objectiu.

Absència de error sistemàtic o biaix.

*¿És correcte el resultat?*

# LECTURA CRÍTICA DE LA LITERATURA CIENTÍFICA

---

## Preguntas red Caspe([www.redcaspe.org](http://www.redcaspe.org))

### •Importància dels resultats

- Magnitud del efecte
- Precisió de l'estimació
- Mesures d'impacte

### •Aplicabilitat dels resultats al nostre medi

# VALIDESA D'UN ARTICLE SOBRE TRACTAMENT

---

La pregunta d'investigació (objectiu),  
està clarament definida?

- Avaluar l'efectivitat de la valeriana vs placebo per millorar els símptomes de l'insomni.

# VALIDESA D'UN ARTICLE SOBRE TRACTAMENT

---

## Criteris principals

- ¿L'assignació de pacients als grups va ser aleatòria i es va ocultar aquesta assignació?

### ➤ Assaig clínic aleatori (RCT)

- ¿ Va ser el seguiment dels pacients suficientment llarg i complet?

- ¿ Es va realitzar l'anàlisi segons intenció de tractar?

- S'analitzen tots els pacients que han estat assignats als grups d'estudi, i s'inclouen pèrdues, retirades, no complidors, etc.

# VALIDESA D'UN ARTICLE SOBRE TRACTAMENT

---

## Criteris secundaris

- Desconeixien els metges i els pacients el tractament?

## Tècniques de cegament

- S'ha tractat als grups de la mateixa forma?
- Eren similars els grups a l'inicio de l'assaig clínic?

Distribució similar de variables pronòstics a l'inicio de l'estudi (generalment taula 1 resultats)

# IMPORTÀNCIA DELS RESULTATS D'UN ARTICLE SOBRE TRACTAMENT

## Magnitud de l'efecte

• **Risc Relatiu**: Probabilitat de que una malaltia es desenvolupi en el grup d' exposats amb relació al grup de no exposats

RR=1 no hi ha associació; efecte nul

RR>1 associació; factor de risc

RR<1 associació; factor protector

$$RR = \frac{IA_1}{IA_0}$$

# IMPORTÀNCIA DELS RESULTATS D'UN ARTICLE SOBRE TRACTAMENT

## Precisió de l'estimació

### Estimació puntual

Valor d'una variable en la mostra, en els subjectes que estudiem.

### Estimació per interval de confiança

Conjunto de valors entre els que es troba, amb una confiança determinada, el vertader valor poblacional.

Si es repeteix l'estudi 100 vegades, l'IC contindria el vertader valor en 95 d'elles.

Permet avaluar la precisió de l'estimació. La seva amplitud depèn de la grandària de la mostra i de la confiança desitjada.

## Exemple:

Milloria  $\geq 0,5$  escala insomni

Grup valerian: 28,7%

Grup placebo: 21,2%

$$\text{RR} = 28,2\% / 21,2\% = 1,36$$

Interval de confiança 95%: 0,96 - 1,91

# IMPORTÀNCIA DELS RESULTATS D'UN ARTICLE SOBRE TRACTAMENT

## Mesures d'impacte

- **Reducció del Risc absolut:** risc previngut per l'exposició.
- **NNT:** Nombre de pacients que haurien de ser tractats per evitar un resultat negatiu.

$$RRA = IA_0 - IA_1$$
$$NNT = \frac{1}{RRA}$$

Oxman AD, Flottorp S, Ha°velsrud K, Fretheim A, Odgaard-Jensen J, et al.

**A Televised, Web-Based Randomised Trial of an Herbal Remedy (Valerian) for Insomnia**

PLoS ONE. 2007; 2(10): e1040.oi:10.1371/journal.pone.0001040

$$\text{RRA} = (28.7\% - 21.2\%) = 7.5\%$$

- La RRA conserva la susceptibilitat dels pacients i proporciona una informació més completa que la RRR.

**IC 95%**

**-0.9%**

**15,9%**

Oxman AD, Flottorp S, Ha°velsrud K, Fretheim A, Odgaard-Jensen J, et al.

**A Televised, Web-Based Randomised Trial of an Herbal Remedy (Valerian) for Insomnia**

PLoS ONE. 2007; 2(10): e1040.oi:10.1371/journal.pone.0001040

---

The best estimate of the effect of valerian on sleep quality, our main outcome measure, suggests that roughly 13 people with primary insomnia would need to be treated for one additional person to experience a noticeable improvement (NNT).

$$\mathbf{NNT = 1/RRA = 1/0.075 = 13}$$

# IMPORTÀNCIA DELS RESULTATS D'UN ARTICLE SOBRE TRACTAMENT

## Mesures d'impacte

•**Reducció del Risc Relatiu:** Proporció de nous casos, entre els subjectes no exposats, que poden ser evitats per l'exposició.

$$RRR = \frac{IA_0 - IA_1}{IA_0}$$

$$RRR = 1 - RR$$

## Exemple:

La taxa de neuropatia en pacients diabètics assignats a l'atenció habitual és 9,6% i en els tractats amb tractament intensiu és 2,8%.

$$RRR=(9,6\%-2,8\%)/9,6\%= 71\%$$

IC 95%	55,97	80,68
--------	-------	-------

Interpretació:

El tractament intensiu de la diabetes redueix el risc de desenvolupament de neuropatia en un 71%.

<b>Grupo</b>	<b>Experimental</b>		<b>Control</b>	
<b>Población (n)</b>		<b>202</b>	<b>203</b>	
<b>N° de Eventos</b>		<b>58</b>	<b>43</b>	
<b>Tasa de Eventos</b>		<b>0,29</b>	<b>0,21</b>	
<b>RR</b>	<b>1,36</b>	<b>IC 95%</b>	<b>0,96</b>	<b>1,91</b>
<b>RRR (%)</b>	<b>-36</b>	<b>IC 95%</b>	<b>-91,01</b>	<b>3,81</b>
<b>ARR</b>	<b>-7,5</b>	<b>IC 95%</b>	<b>-15,93</b>	<b>0,87</b>
<b>NNT</b>	<b>-13</b>	<b>IC 95%</b>	<b>115,33</b>	<b>-6,28</b>
<b>Llene las casillas de n y N° de eventos y presione F9 para Calcular</b>				
	Autor calculadoras: Ricardo Riera,			
	Definiciones: Glosario CASPE por Victor Abaira y otras fuentes			
	Recopilación confección y diseño página: Rafael Bravo Toledo			
	<a href="http://www.infodoctor.org/rafabravo/herramientas.htm">http://www.infodoctor.org/rafabravo/herramientas.htm</a>			

# Aplicabilitat dels resultats

## Validesa externa

---

### □ Són els pacients similars als nostres?

#### Criteris de selecció

- Criteris d'inclusió: són les característiques que deuen reunir cada pacient per ser inclòs al EC.
- Criteris d'exclusió: s'exclou generalment a:
  - Embarassades.
  - Nens i gent gran.
  - Pacients que tenen un major risc de no seguir el tractament.

### □ Superen els beneficis als riscos?

### □ Són factibles els tractaments?