



METODOLOGIA: GUTXIAGOTASUN EZAREN SAIAKUNTZAK; AZPITALDEEN ANALISIAK

AURKIBIDEA

- ▶ SARRERA
- ▶ GUTXIAGOTASUN EZAREN SAIAKUNTZA KLINIKOAK
 - Gutxiagotasun ezaren marjina edo delta balioa (δ) edo Δ
 - Gogoeta metodologikoak
 - Emaizen interpretazioa
- ▶ AZPITALDEEN ANALISIA
 - Aurretiazko galderak
 - Azpitaldeen artean aurkitutako balizko diferentzia balioesteko irizpideak
 - Ondorioak



SARRERA

Farmakoen ikerketa klinikoari esker kalitatezko jakintza sortzen da. Ikerketa klinikoak egiteko moduen artean, kontrolpeko eta ausazko saiakuntza klinikoaren bidez (ASK) sortzen da ebidentzia zientifikorik sendoa¹.

Klasikoki, saiakuntza klinikoak tratamendu berri bat konparatzaile gisa erabiltzen den tratamendua edo plazeboa baino hobea dela egiaztatzeko diseinatu dira. Azken urteotan, ugaritu egin dira gutxiagotasun ezaren saiakuntzak¹. Saiakuntza horien helburua da frogatzea aztertzen ari den tratamendua ez dela konparatzailea baino okerragoa, aztertutako aldagaiaren balio aurrezehaztu batzuk erreferentziazat hartuta². Saiakuntza mota horiek ugaritu izanaren arrazoia izan daiteke, batetik, dauden farmakoekin alderatuta efikaziari dago-kionez balio terapeutiko gehigarria dakarten farmakoak garatzeko zailtasuna, eta, bestetik, agentzia erregulatzaileek medikamentu berriak baimentzeko irizpideengatik ere izan daiteke; izan ere, medikamentu horiek arrisku-onura balantze positiboa dutela frogatu behar dute, alde batera utzita dagoeneko baimenduta dauden beste aukera terapeutiko batzuen aldean onura gehigarririk daukaten ala ez¹. Hala ere, gutxiagotasun ezaren saiakuntzek kritikak ere izan dituzte, eta, egile batzuen ustez, pazienteak existitzen diren tratamenduak baino hobea izango ez den beste tratamendu baten eraginpean jartzeko ez dago justifikazio etikorik. Farmako horrek tolerantzia edo erabiltzeko erraztasunean abantailak dituela iritziz gero, frogatzeko, gehiagotasun-azterketa egin beharko litzateke; izan ere, ustezko edozein abantailak betetze hobea eta emaitza hobea izan beharko litzuke, ez txarragoa³.

Bestetik, gero eta ohikoagoa da saiakuntza klinikoetan eta metaanalisietan azpitaldeen analisiak egitea. Azpitalde-analisiak egiten dira, baldin eta interesgarria bada ASK subjektu-talde berezi baten emaitzak ebaluatzea, oro har adinaren, sexuaren, larritasunaren, komorbiditatearen eta abarren arabera. Analisi horietan, zenbat eta analisi gehiago egin, orduan eta handiagoa da ausaz emaitza adierazgarriren bat izateko probabilitatea; ondorioz, erabilera are eztabaidagarriagoa izan daiteke, batez ere tratamenduak espero ziren efektuak izan dituela frogatzen ez bada, pentsa daitekeelako helburua dela «kosta ahala kosta» tratamendu horretatik onura ateratzen duen paziente-talderen bat topatzea⁴.

INFAC honen helburua da irakurleei tresnak eskaintzea gutxiagotasun ezaren saiakuntzen eta azpitaldeen analisisien irakurketa kritikoa egin dezaten.

GUTXIAGOTASUN EZAREN SAIKUNTZA KLINIKOAK

Gutxiagotasun ezaren saiakuntza bat diseinatuta dago frogatzeko tratamendu esperimentalak ez dela tratamendu konparatzailea baino gutxiago, gutxiagotasun ezaren marjina edo delta balio deritzon diferentzia kliniko onargarri baten arabera. Aitzitik, saiakuntza kliniko klasikoak tratamendu esperimental bat plazeboa edo tratamendu konparatzailea baino hobea dela erakusteko daude diseinatuta⁵. 1. taulan, saiakuntza-mota bien arteko aldeak ikusten dira.

1. taula. Gehiagotasunaren eta gutxiagotasun ezaren azterketen arteko konparazioa (5etik aldatua)

Aldagaia*	Gehiagotasuna	Ez-gutxiagotasuna
Konparatzailea	Tratamendu estandarra edo plazeboa	Tratamendu estandarra (segurtasun-azterketetan, plazeboa)
Gutxiagotasun ezaren marjina	Ez da aplikatu	Aurredeterminatua
Hipotesi nulua	Tratamendu biak berdinak dira	Tratamendu berria okerragoa da, baina aurretik zehaztutako marjina baten barruan
Ordezko hipotesia	Aldea dago tratamenduen artean	Ez dago tratamenduen arteko alderik
Alfa errorea	% 5 (alde biak)	% 2,5 (alde bat)
Beta errorea	< 0,20	< 0,10
Delta errorea	Laginaren tamaina zenbatesteko erabilia	Laginaren tamaina zenbatesteko eta analisi estatistikorako erabilia
Analisia	Tratatze asmoaren arabera	Protokoloaren eta tratatzeko asmoaren arabera

*kontzeptu estatistiko horiek, besteak beste, webgune hauetan kontsulta daitezke:

- Literatura medikoa interpretatzeko, zer egin behar dut? I. eta II. atalak. INFAC. 2006;14(7,8). Hemen dago eskuragarri: <https://www.euskadi.eus/informazioa/infac-buletina/web01-a2cevime/eu/>
- Ikasleak ebidentzia onenaren bila (ExME): <https://s4be.cochrane.org/blog/tag/keyconcepts/>
- Salazar C eta del Castillo S. Fundamentos básicos de estadística. 1. arg. Hemen dago eskuragarri: <https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwjAhKfyzMT-AhXCi-FwKHdhdDRYQFnoECA0QAQ&url=http%3A%2F%2Fup.ac.pa%3A8080%2Fxmlui%2Fbitstream%2Fhandle%2F123456789%2F1371%2Festad%25C3%25ADsticaFundamentos%2520B%25C3%25A1sicos%2520de%2520-Libro.pdf%3Fsequence%3D1%26isAllowed%3Dy&usq=AOvVaw2owUFMfp8yeHVL-ZyRbj5d>
- Cobo E, González JA; Muñoz P, Bigorra J, Corchero C, Miras F, eta beste. Bioestadística para no estadísticos. Bartzelona: Elsevier; 2007. Hemen dago eskuragarri: <https://blog.utp.edu.co/estadistica/files/2017/02/Bioestad%C3%ADstica-Para-no-Estad%C3%ADsticos-Cobo-1ed.pdf>

Saiakuntza horiek interesgarriak izan daitezke kasu hauetarako^{1,2}:

- erabilgarri dauden farmakoen forma farmazeutiko edo forma galeniko berriak garatzeko, biobaliokidetan-azterketak egin ezin badira
- plazeboa konparatzaile gisa erabiltzea etikoa ez den patologietarako farmako berriak daudenerako
- efikazagoak izatea espero ez baina segurtasunean, tratamendu-pautan edo kostuetan abantailak izan ditzaketen farmako berriak daudenerako
- helburu nagusia segurtasuna egiaztatzea duten saiakuntza klinikoetarako

Horrelako saiakuntzek bi adar izaten dituzte eta, gehienetan, aztertzen ari den tratamendu bat konparatzaile gisa jarduten duen beste batekin konparatzen da; hirugarren adar bat ere izan dezake, plazeboduna, alegia. Azken diseinu-mota horrek aukera ematen du plazeboarekin alderatuta aztertzen ari den tratamenduaren eta konparatzailearen nagusitasuna zuzenean frogatzeko^{2,5}, eta egokia da etikoki posible denerako eta, batez ere, espontaneoki hobetzeko joera duten patologietarako edo efektuaren neurria oso nabaria ez denerako (adibidez, mina edo errinitisa)¹.

Plazeboa apenas erabiltzen da konparatzaile gisa horrelako saiakuntzetan, baina bai, tratamendu berrien segurtasuna aztertzeko berariaz diseinatutako saiakuntzetan⁵, hala nola hipogluzemiatzaile berrien segurtasun kardiobaskularrari buruzko saiakuntzetan¹.

GUTXIAGOTASUN EZAREN MARJINA EDO DELTA BALIOA (δ) EDO Δ

Gutxiagotasun ezaren marjina hautatzea funtsezkoa da eta horixe da gutxiagotasun ezaren saiakuntzetako erroka nagusietako bat. Kuantifikatzen du zenbat okerragoa izan daitekeen tratamendu esperimentala, abantaila gehigarriak kontuan hartuta⁵; horretaz gain, azterketako laginaren tamaina zehazten du (zenbat eta handiagoa izan gutxiagotasun ezaren marjina, orduan eta txikiagoa da behar den lagina)^{1,5,6}, eta gutxiagotasun ezaren ondorioetarako erreferentzia-balio gisa erabiltzen da^{2,6}. Testuinguru kliniko bakoitzerako zehaztu behar da marjina, analisi estatistikoaren eta irizpide klinikoaren arteko konbinazio baten arabera, zeina aldatu egin baitaiteke patologiarenekin eta farmako motaren arabera^{1,5}. **FDA**k eta **EMA**k gidak dauzkate marjina hori aukeratzeko, hau da, orientabideak ematen dituzte nola aukeratu jakiteko, baina, oro har, ez dute balio zehatzik ematen.

Lehendabizi, aztertu nahi den patologian tratamendu konparatzaileak plazeboaren aldean duen eraginkortasunari buruz eskura dagoen ebidentzia berrikusi behar da, eta, ondoren, irizpide klinikoan oinarrituta, erabakiko da eraginkortasun horretatik zer marjina gorde behar den tratamendu berria gutxiago ez dela irizteko^{1,2,5,7}. Ezin du gainditu tratamendu konparatzaileak plazeboaren aldean izango lukeen magnitude-efektu txikiena^{7,8}. Zenbat eta marjina handiagoa izan, orduan eta errazagoa da gutxiago ez dela ondorioztatzea, eta orduan eta arrisku handiagoa dago benetan konparatzailea baino okerragoa den tratamendua antzekotzat hartzeko^{1,5}.

Oro har, gutxiagotasun ezaren marjinak finkatuta egon beharko lirateke diferentzia erlatiboetan –arrisku erlatiboa, odds ratioa, hazard ratioa (HR)–, behatutako eta zenbatetsitako gertaeren intzidentziaren aldakortasunak ez baitauka hainbesteko eraginik diferentzia horietan. Horretaz gain, ez litzateke erabili beharko eraginkortasun- eta segurtasun-emaizta konbinaturik ere; izan ere, eraginkortasun gutxiko baina seguruagoa den tratamendu esperimental batek tratamendu konparatzailea bezain ona edo are hobea dela eman lezake⁵.

Hauek dira lehen mailako arretan erabiltzen diren medikamentuekin egin diren gutxiagotasun ezaren saiakuntzen bi adibide: bat, antidiabetiko berrien segurtasun kardiobaskularraren gaineko azterketak^{1,9} eta bi, war-

farinarekin alderatu diren antikoagulatzaile berrienak; horien bidez frogatu nahi zen bazirela gertaera tronboenbolikoak murrizteko warfarina bezain eraginkorrak behintzat^{7,8}:

- Antidiabetikoen segurtasun kardiobaskularren gaineko azterketa gehienetan, 1,3 balioa erabiltzen da gutxiagotasun ezaren marjina gisa, HRaren konfiantzazko tartearen goi-mugarako. Horren arabera, onartzen da tratamendu berriarekin % 30 handitzea gertaera bat izateko arriskua plazeboaren aldean, plazeboa baino gutxiago ez dela kontsideratzeko. Kasu batzuetan, FDAk onartzen du $HR = 1,8$ -ko marjina izatea ere (semaglutidaren kasuan, esaterako). Zalantzan jarri da marjina hori ez ote den zabalegia^{1,9}.
- Antikoagulatzaile berrien kasuan, 1,46an ezarri zen gutxiagotasun ezaren marjina. Honela kalkulatu zen marjina hori: lehendabizi, warfarinak gertaera tronboenbolikoen prebentzioan, plazeboaren edo tratamendu ezaren aldean, zer efektu zuen kuantifikatu zen, metaanlisi baten datuak oinarri hartuta, eta hau lortu zen: $RR = 0,38$ (KT % 95 0,28-0,52). Jarraian, erreferentzia-kategoria aldatu zen; hau da, plazeboaren edo tratamendu ezaren efektua kalkulatu warfarinaren aldean. Efektu hori 0,38ren aldeantzikoa izan zen: $RR 2,63$ (KT %95 1,92-3,57). KTaren beheko marjina, 1,92, gutxiagotasun ezaren oinarri minimotzat har daiteke, baina agentzia erregulatzaileak zorrotzagoak izan ziren eta erabaki zuten gutxiagotasun ezaren marjina kalkulatzeko kontuan hartu behar zela warfarinak benetan duen efektuaren % 50 zukeela, eta horren arabera, gutxiagotasun ezaren marjina 1,46an geratu zen finkatuta⁸.

GOGOETA METODOLOGIKOAK

Gutxiagotasun ezaren saiakuntzetan gogoeta hauek hartu behar dira kontuan^{1,5,7}:

- Erabilitako tratamendu konparatzaileari buruzko alde aurreko eraginkortasun-datuak egon behar dira, eta datu horiek plazeboarekin alderatuta lortu badira, gehiagotasunekoak izan direla ziurtatu behar da.
- Gutxiagotasun ezaren marjina zuzen bat aukeratu behar da.
- Tratamendu konparatzaileak gehiagotasuna erakutsi zuen azterlan batzuetan, eta, beraz, diseinuak azterlan horien ahalik eta antzekoena izan behar du.
- Gehiagotasuneko analisietan tratatzeko asmoaren araberrako analisia gomendatzen bada ere (azterlaneko parte-hartzaile guztiak hartu behar dira kontuan, datuak osoak ez izatea, jarraipenean galerak egotea eta abar alde batera utzita), gutxiagotasun ezaren saiakuntzetan hobe izan daiteke protokolo bidezko analisia egitea, zeinetan tratamendu-plana osatu duten eta protokoloa bete duten pazienteak soilik hartzen baitira, saiakuntza modu optimoan egin dela ziurtatzeko, tratamenduen arteko desberdintasunak agerian uzteko helburuarekin. Bide horretatik, paziente gutxiago sartzen dira eta baliteke populazioa benetan ez ordezkatzeko. Horregatik, agintaritzaren erregulatzaileek bi analisiak egitea gomendatzen dute^{1,2,5}. Bi analisi motek hori egiaztatzen badute soilik ondorioztatu beharko litzateke gutxiagotasun eza⁵.

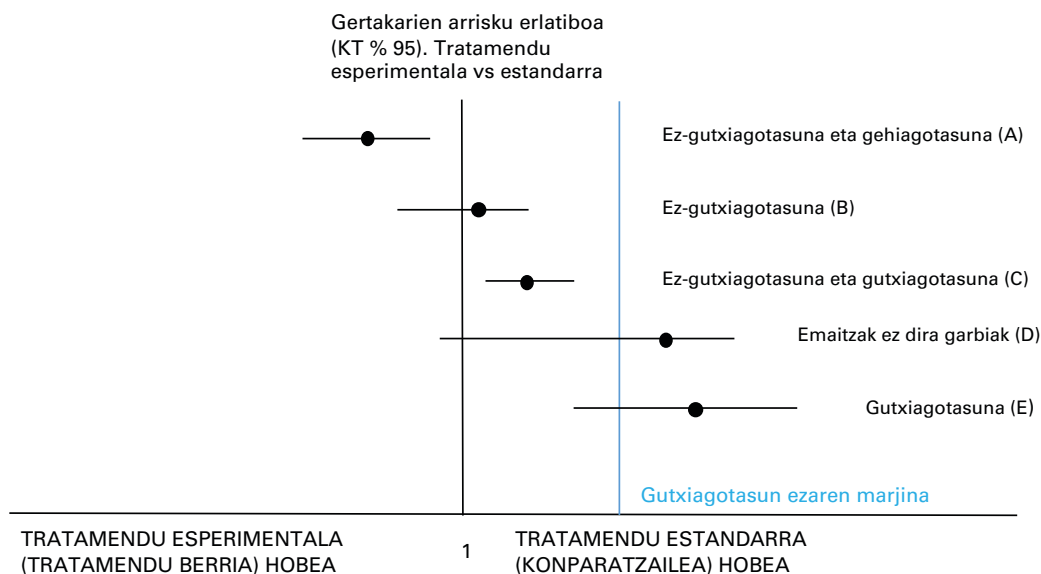
EMAITZEN INTERPRETAZIOA

Tratamendu bat beste bat baino gutxiago ez dela zehazteko, erabilitako erdiko estimatzailearen konfiantza-tartearen (KT) mugak erabiltzen dira, eta aurrez ezarritako gutxiagotasun ezaren marjinaren beheko eta goiko balioekin alderatzen dira⁶. Konfiantza-tarteak aurrez zehaztutako gutxiagotasun ezaren marjina baztertzen badu, ondorioztatzen da aztertzen ari den tratamendua ez dela kontrol-tratamendua baino gutxiago^{6,7}.

KT horien zabaltasuna hartu behar da kontuan. Batzuetan hain dira zabalak, ezen ikuspuntu estatistikotik ez-gutxiagotzat jotzen dena zalantzan jar baitaiteke ikuspuntu klinikotik. Gutxiagotasun ezaren mugaren arabera, tratamendu konparatzailearen eta plazeboaren arteko aldea txikia denean, ustez gutxiago ez den farmakoaren efektua plazeboarenarenetik gertu egon daiteke⁷.

Gutxiagotasun ezaren saiakuntzetan, KTaren mugen arabera, bost emaitza lor daitezke (ikusi 1. irudia)^{1,7}.

Gutxiagotasun eza finkatu ondoren, tratamendu esperimentalaren gehiagotasuna zehazten saia daiteke. Horretarako, analisiak protokoloan egon behar du aurrez definituta, eta tratatzeko asmoa dagoen populazioarekin probatu behar da^{1,6}.



A: tratamendu esperimentalak gutxiagotasun eza frogatu du, KTaren goiko mugak ez duelako gutxiagotasun ezaren marjina gainditzen. Ikuspegi estatistikotik ere gehiagotasuna dagoela frogatzen da, tarte osoa 1 baino txikiagoa delako.

B: tratamendu esperimentalak ez da tratamendu konparatzailea baino gutxiago, KTaren goiko mugak ez duelako gutxiagotasun ezaren marjina gainditzen.

C: egoera paradoxikoa da, gutxiagotasun eza eta gutxiagotasuna frogatzen baitira KTaren goiko mugak ez duelako gutxiagotasun ezaren marjina gainditzen, baina tarte osoa 1 baino handiagoa delako.

D: emaitzak ez dira garbiak, KTak gutxiagotasun ezaren marjina eta 1 hartzen dituelako. Ahalmen estatistikoko gabezia bat duela iradokitzen du.

E: tratamendu esperimentalak ez du gutxiagotasun ezarik frogatzen tratamendu konparatzailearekiko, KTaren goiko mugak gutxiagotasun ezaren marjina gainditzen duelako. Gainera, gutxiago da, tarte osoa 1 baino handiagoa delako.

Laburtuz, gutxiagotasun ezaren saiakuntza bat ebaluatzeko orduan, hauek hartu behar dira kontuan (5etik aldatua):

- Tratamendu esperimentalak abantailak eskaini behar ditu, segurtasunari, kostuari edo komenigarritasunari dagokienez, konparatzailearen aldean.
- Tratamendu konparatzailea egokiena izan behar da, eta plazeboarekin kontrolatutako saiakuntza klinikoe-tan efektu handia, fidagarria eta sendoa duela frogatu behar du.
- Gutxiagotasun ezaren marjinak “a priori” definituta egon behar du, eta irizpide estatistikoetan eta iritzi klinikoean oinarrituta egon behar du. Hobe da arrisku-eskala erlatibo batean adierazita egotea (arrisku erlatiboa, odds ratioa edo hazard ratioa) arriskuaren diferentzia absolutu batean baino.
- Gutxiagotasun ezaren saiakuntzaren populazioa eta protokoloa konparatzailearen plazeboarekin egin-dako saiakuntzen berdina izan beharko litzateke.
- KTak ez du gutxiagotasun ezaren marjina gainditu behar.
- Tratatzeko asmoaren arabera analisiak eta protokoloak gutxiagotasun eza balidatu behar dute.
- Gutxiagotasun eza frogatuta dagoela gehiagotasuna deklaratu nahi bada, protokoloan aurrez ezarrita egon behar du analisiak, eta, tratatzeko asmoaren arabera analisi oinarri hartuta, frogatuta.

AZPITALDEEN ANALISIA

Gero eta ohikoagoak dira pazienteen azpitaldeak aztertzen dituzten saiakuntza klinikoak, metaanalisiak eta berrikuspen sistematikoak, tratamendu jakin bati onura gehien (edo gutxien) atera diezaioketen populazio espezifikoak identifikatzen saiatzeko. Azpitaldeen analisiek tratamenduei buruzko erabaki indibidualak hartzen lagun badezakete ere, engainagarriak ere izan daitezke¹⁰.

Second International Study of Infarct Survival (ISIS-2) azpitaldeen analisien emaitzak akritikoki onartzeak izan dezakeen arriskua erakusten duen adibide klasiko bat da. Aspirinak infartu bat izan zuten pazienteen hilkortasun-tasa kardiobaskularra jaisten zuen jakiteko egin zen azterketa hori (ikusi 2. taula). Ikusi zen hi-

Ikortasun-tasa kardiobaskularra ez zela berdin murrizten pazienteen zodiakoko zeinuaren arabera: Geminiek eta Librekin ez zuten izan aspirinak eragin zezakeen hilkortasun-tasa kardiobaskularren murrizketarik; bai, ordea, zodiakoko beste zeinu batzuetako pazienteek. Interakzioak garrantzi estatistikoa izan bazuen ere ($p = 0,003$), emaitza horrek ez du zentzurik¹⁰, ez baitago ezagutza zientifikoan edo biologikoan oinarritutako hipotesi onargarriarik aurkitutako hori azaltzeko. Estatistikari bakarrik begiratzeak eragiten duen zentzuga-bekeria.

2. taula. Infartuaren biziraupenari buruzko nazioarteko bigarren azterlanaren azpitaldeen analisia (ISIS-2)

	Paziente-kop. guztira (%)		Arrisku erlatiboa (KT % 95)	Arrisku erlatiboa murriztea edo areagotzea
	Aspirina	Plazeboa		
Hilkortasun baskularra paziente guztietan	804/8587 (9,4)	1016/8600 (11,8)	0,79 (0,73-0,87)	% 20,7ko murrizketa
Gemini edo Libra	150/1357 (11,1)	147/1442 (10,2)	1,08 (0,87-1,34)	% 8,4 areagotzea
Zodiakoko beste zeinu batzuk	654/7228 (9,0)	868/7187 (12,1)	0,75 (0,68-0,82)	% 25,4ko murrizketa

Azpitaldeen analisiak esploraziokoak izaten direnez, hipotesiak egiteko aukera ematen dute, baina beste saiakuntza kliniko batzuen bidez berretsi behar dira beti. Egia esan, gutxitan egiten dira saiakuntza horiek (batzuetan modu interesatuan), eta saiakuntza horien emaitzak oinarri hartuta, ziurgabetasun handiko erabaki klinikoak har daitezke¹¹. Hala, badaude azpitaldeen analisisien zenbait adibide tratamendu batek duen efektu klinikoari diferentzia nabarmen bat dagoela erakutsi dutenak, nahiz eta gero egiaztatu den ez dela hala; horietako adibide bat litzateke, esaterako, aspirina ez dela eraginkorra emakumeen iktusaren bigarren mailako prebentzioan edo hipertentsio-contrako tratamendua ez dela eraginkorra edo kaltegarria izan daitekeela adinekoentzat, eta abar¹².

Hala ere, egoera batzuetan azpitaldeen araberrako analisiak ezin dira baztertu. Analisi hori garrantzitsua da desberdintasun handiak izan daitezkeenean kasu hauetan: taldeen artean emaitza txar bat izateko arriskua badago tratamenduarekin edo tratamendurik gabe; tratamenduaren efektuak heterogeneotasuna izan badezake fisiopatologiari dagokionez; noiz tratatu behar den zalantza praktikoak badaude; edo talde jakin batzuetan (adibidez, adinekoak) izango dituen onurari buruzko zalantzak baldin badaude eta horrek desegokia izan daitekeen infratratamendu bat ematea eragiten badu¹².

Azpitaldeen analisiak edozein estatistika-testek duten errore berberak izan ditzakete. Hainbat estatistika-proba egiteak, azpitaldea definitzen duen ezaugarri bakoitzeko bat (sexua, adina...), estatistikaren aldetik esanguratsuak diren aldeak izateko aukera areagotzen du, benetan halakorik ez dagoenean (alfa errorea). Hala-beharrez gerta daiteke hori edo beste ezaugarri batzuek azpitaldean duten banaketa desorekatuaren eraginez. Bestetik, laginaren tamaina txikitzen bada, azpitaldetan banatu delako, diferentziarik ez dagoela ondo-rioztatzeko aukera areagotzen da, benetan egon badaudenean (beta errorea)¹¹.

Informazio garrantzitsua eman dezaketenak eta akatsak sortu eta pazienteei kalte egin diezaieketen erabakiak hartzea eragin ditzaketenak bereizten laguntzeko, zenbait gida egin dira^{10,11}. Ospitaleko Farmaziaren Espainiako Elkartearen medikamentuen hautaketarako Berrikuntzen Ebaluazioko, Estandarizazioko eta Ikerketako Taldeak (GENESIS) [check list](#) bat garatu du azpitaldeen analisia hobeto egiten eta interpretatzen laguntzeko. Bi zati ditu: lehenengoan, aurretiazko hiru galdera daude, analisiak praktika klinikoan erabakiak hartzeko garaian eragina izateko oinarritzko baldintzak betetzen dituen balioesteko, eta, bigarrenean, zazpi irizpide daude, aurkitutako balizko desberdintasuna aplikagarria den balioesteko¹¹.

AURRETIAZKO GALDERAK¹¹

1. Azterlanaren ebidentzia-maila

1.1. Azpitaldeen analisiaren oinarri den azterlanak ebidentzia- eta aplikagarritasun-mailarik handiena izan behar du, jarrera terapeutikoa justifikatzeko. Bestela, ez litzateke azpitaldeen analisiaren emaitza kontuan hartu behar, interakzio estatistikorik dagoen ala ez kontuan hartu gabe.

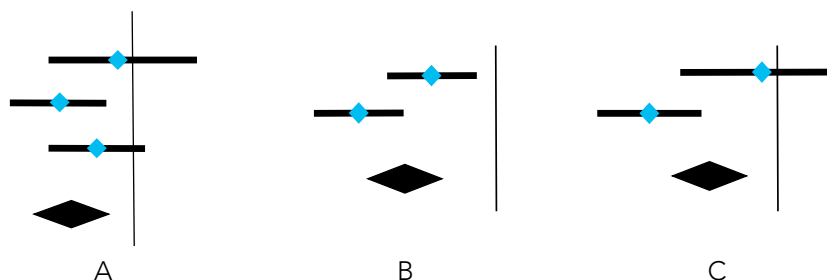
1.2. Aintzat hartutako eraginkortasun- edo segurtasun-aldagaiak garrantzi kliniko handia eduki behar du, edo, bestela, aldagai azpikliniko edo tartekoa izan, azterlaneko aldagai nagusi gisa neurtuta. Garrantzi kliniko

gutxiko aldagai bati buruzko azpitaldeen azterketak ez du interesik pazienteak aukeratzeko edo erabakiak hartzeko.

2. Efektu diferentziak dituzten azpitaldeak zehazten dituzten faktoreak hautatzea

Bisualki egin daiteke, **Forest plot grafikoan** azpitaldeen arteko gainjartze-maila (% 50 baino handiagoa edo txikiagoa bada) egiaztatuz. Tarte baten muturreko balioa bestearen erdiko baliora iristen ez bada, gainjartzea % 50 baino txikiagoa izan daitekeela esan nahi du, beraz, interakzioa egon daitekeela eta azpitaldeen artean diferentziak egon daitezkeela esan nahi du.

Adibideak:



*Silvia Fénix-ek (Cadizko Puerto del Real ospitaleko farmazialaria) emandako irudiak

- Tarteak %50 baino gehiago gainjarri egiten dira. Ez dago azpitaldeen arteko diferentziarik, eta bat datoz azterlaneko emaitza orokorrarekin.
- Gainjartzea % 50 baino gutxiagoa da. Diferentziak daude azpitaldeen artean, baina bat datoz biak azterlanaren emaitza orokorrarekin, nahiz eta onura izateko aukera gehiago egon azpitalde batean bestean baino.
- Tarteak %50 baino gutxiago gainjartzen dira, interakzioa dago eta azpitaldeetako batek ez du estatistikoki emaitza esanguratsurik. Egoera honetan, azpitaldeetako batean onura dagoela ikusten da eta bestean ez.

Forest plot-aren analisi bisualak iradokitzen duen hori, estatistikoki egiaztatu behar da interakzioko p-a kalkulatzuz (esanahi estatistikoa). Horrek azpitaldeen arteko diferentziak zoriaren ondorioz gertatzeko probabilitatea adierazten digu. Interakzioko p esanguratsu batek (egileek aurrez zehaztutako arrazoizko balio baten $< 0,1$ edo txikiagoa) faktore hori baloratu egin behar dela adierazten du. Zoritzarrez, argitalpenen % 71,8k ez dute interakzioko p-rik ematen¹¹).

Interakzioko p-a kalkulatzeko zenbait kalkulagailu mota daude eskura¹¹:

- Bi azpitaldetarako: Joaquim Primoren kalkulatzeko modua; hemen eskura: https://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Enlaces/Interaccion_2subgrupos_Joaquin_Primo.xls
- Bi azpitalde baino gehiagotarako, metaanaliaren heterogeneotasunaren «p»-a.

3. Denbora sekuentzia kontuan hartzea, pazienteek interbentzioa jaso aurretik azpitaldeak ezartzen dituen faktorea zutela ziurtatuz.

AZPITALDEEN ARTEAN AURKITUTAKO BALIZKO DIFERENTZIA BALIOESTEKO IRIZPIDEAK¹¹

Interakzioko p esanguratsu bat aurkitzen denean, azpitaldeen artean diferentziak egon daitezkeela susma daiteke. Baina aurkikuntza faltsua izan ez dadin, erlazio kausal bat oinarri duten beste irizpideak ere hartuko dira kontuan.

- Lotura estatistikoa:** estatistikoki, interakzioko p-aren bidez egiaztatzen da, zeinak diferentzia horiek zoriaren ondorio izateko probabilitatea adierazten baitu. Interakzioko p esanguratsu bat aurkitzen denean, azpitaldeen artean diferentziak egon daitezkeela susma daiteke. $p < 0,05$ esanguratsua dela esaten da. Baina populazioa azpitaldetan banatzen denean estatistika-potentzia jaisten denez, $p < 0,1$ diferentziaren adierazletzat jo daiteke, baita $p < 0,2$ ere, aldagai anitzeko erregresioaren kasuan.

2. **Azpitaldeen aurrezehaztapena:** aztertutako azpitaldeen analisiak saiakuntzaren protokoloan aurrez zehaztua egon beharko du. Kontuan hartu behar da diferentziaren bat aurkitzeko nahikoa litzatekeela analisi-kopuru nahikoa egitea. Post-hoc analisi batek argot ebaluatzailean "arrantzan egin" esaten zaiona ezkuta dezake, batez ere emaitza global hutsegina edo garrantzirik gabea duen azterketa bat behar denean.
3. **Azpitaldeen populazioa (n):** «n» txikiegia izateak ezaugarri basalen desoreka errazten du aztertutako adarretan.
4. **Aztertutako faktore kopurua:** zenbat eta faktore gehiago aztertu, orduan eta probabilitate handiagoa zoriak eragindako interakzio bat aurkitzeko. Aurrez zehaztutako faktoreen kopuru murriztua eta justifikatua aztertu behar da (< 10 faktore).
5. **Azterketaren emaitza orokorra:** azterlanaren diseinu planifikatuaren arabera onura frogatu ezin izan denean, azpitaldeen analisiak bere horretan fidagarritasun mugatua du bakarrik.
6. **Onargarritasun biologikoa:** azpitaldeen arteko diferentziak azaltzeko, hipotesi onargarri bat erabili behar da, gaixotasunaren egungo ezaugarriekin bat datorrena.
7. **Sendotasuna:** hipotesi bera egiaztatu beharko litzatekeen antzeko azterlanak egotea; aztertutako paziente-taldearen emaitzek bat etorri behar dute aztertzen ari den aurkikuntzarekin. Sendotasuna ebaluatu daiteke ikerketa bereko beste aldagai batzuekin, sendagai beraren beste indikazio batzuekin edo ekintza-mekanismo bera duten beste sendagai batzuekin.

“ *Interakzioa badago eta irizpideak zentzuz betetzen badira, emaitzak azpitaldeen arabera azter daitezke, eta praktika klinikoan aplikatu daitezkeen balioetsi.* ”

ONDORIOAK

Azpitaldeen analisiak tratamendu jakin bati onura gehien (edo gutxien) atera diezaioketen populazio espezifikoak identifikatzen saiatzen dira. Esploraziokoak izaten dira, eta hipotesiak sortzeko aukera ematen dute, zeinak beste saiakuntza kliniko batzuen bidez berretsi behar baitira. Analisi horien emaitzak esanguratsuak izan daitezkeen, ezaugarri hauek bete behar dira:

- Aldez aurretik definitutako eta justifikatutako azpitalde kopuru mugatu batera murriztu behar da analisia. Oro har, post-hoc analisiak eszeptizismoz tratatu behar dira, haien garrantzia edozein dela ere.
- Estatistikoki esanguratsua den interakzioa egon behar da (interakzio p-a).
- Onargarritasun biologikoa izan behar du.
- Antzeko azterlanen emaitzekiko sendotasuna egon behar da

ESKERRAK EMATEA

Eskerrak eman nahi dizkiegu Emilio Alegre eta Silvia Fénix, Puerto Real Unibertsitate Ospitaleko farmazialariei, azpitaldeen analisiaren testua berrikusteagatik eta egindako iruzkin eta iradokizun egokiengatik ere bai.

BIBLIOGRAFIA

1. Molina Nadal A. *Ensayos clínicos de no inferioridad: qué son y cuándo se deberían utilizar*. BIT. 2020;31(8):49-56.
2. European Medicines Agency. *Guideline on the choice of the non-inferiority margin*. Committee for medicinal products for human use (CHMP). London, 2005.
3. Garattini S, Bertele V. Non inferiority trials are unethical because they disregard patients' interest. *Lancet*. 2007;370:1875-7.
4. *Interpretando la literatura médica ¿qué necesito saber? Parte II*. INFAC.2006;14(8):23-6.
5. Kaul S. Understanding the merits and drawbacks of noninferiority trials in cardiovascular medicine. *Can J Cardiol*. 2021;37:1371-95. DOI: 10.1016/j.cjca.2021.05.017
6. Roumeliotis S, D'Arrigo G, Tripepi G. Methodological aspects of superiority, equivalence and non-inferiority trials. *Int Emer Med*. 2020;15:1085-91.
7. Mauri L, D'Agostino RB Sr. *Challenges in the Design and Interpretation of Noninferiority Trials*. *N Engl J Med*. 2017;377(14):1357-67.
8. Ferreira-González I. Bases para la interpretación de los estudios de no inferioridad: a propósito de los estudios ROCKET-AF, RE-LY y ARISTOTLE. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67(6):432-5.
9. Husain M, Birkenfeld A, Donsmark M, Dungan K, Eliaschewitz FG, Franco DR, Jeppesen OK, et al. *Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes*. *N Engl J Med*. 2019;381:841-51. DOI: 10.1056/NEJMoa1901118

«INFAC buletina argitalpen elektronikoa bat da, eta EAEko osasun profesionalei dohain banatzen da. Buletin honen helburua medikamentuen erabilera arrazionala sustatzea da biztanleriaren osasun egoera hobetzeko».

10. Sun X, Ioannidis JPA, Agoritsas T, Alba AC, Guyatt G. How to use a subgroup analysis: users' guide to the medical literature. JAMA. 2014;311:405-11.
11. Gil Sierra MD, Fénix Caballero S, Abdel kader Martín L, Fraga Fuentes MD, Sánchez Hidalgo M, Alarcón de la Lastra Romero C, Alegre Del Rey EJ. Checklist for clinical applicability of subgroup analysis. J Clin Pharm Ther. 2020;45(3):530-8.
12. Rothwell PM. Treating individuals 2. Subgroup analysis in randomised controlled trials: importance, indications and interpretation. Lancet. 2005;365:176-86.

Berrikuspen bibliografikoaren data: 2022ko iraila

Buletin hau horrela aipatu behar da: **METODOLOGIA**: gutxiagotasun ezaren saiakuntzak; azpitaldeen analisiak. INFAC. 2023;31(1):1-9.

Mendikamentu berriek kontrako ondorioak dituztela susmatuz gero, oso-oso garrantzitsua da Euskal Autonomia Erkidegoko Farmakojagoletza Unitateari jakinaraztea. OSABIDEn bitartez egin dezakezu jakinarazpena. Bestela, Osakidetza intranetaren bidez, txartel horia beteaz edo AEMPSen interneteko <https://www.notificaram.es/Pages/CCAA.aspx#no-back-button>

Galdera, iradokizun edo parte-hartze lanak nori zuzendu: zure ESIko farmazialariei edo MIEZi edo infac@osakidetza.eus e-mailari.

Consejo de Redacción: Consejo de Redacción: Iñigo Aizpurua¹, Miren Albizuri², Iciar alfonso³, María Armendáriz⁴, Sergio Barrondo⁵, Saioa Domingo⁴, Maitane Elola⁶, Arritxu Etxebarria⁴, Julia Fernández⁴, Isabel Fontán⁴, Leire Gil⁴, Ana Isabel Giménez⁴, Naroa Gómez⁴, Juan José Iglesias², Josune Iribar⁴, Nekane Jaio⁴, It xasne Lekue⁴, M.^a José López¹, Javier Mar tinez⁴, Lorena Mar tinez⁷, Mónica Mar tinez⁴, Carmela Mozo⁴, Elena Olloquiegi⁴, Elena Ruiz de Velasco⁴, Rita Sainz de Rozas⁴, Inés San José⁴, Elena Valverde⁴, Miren Zubillaga².

1. CEVIMEko farmazialaria; 2. Familiako medikua; 3. Farmakologa klinikoa; 4. Lehen mailako farmazialaria; 5. Farmakologiako irakaslea (EHU); 6. Barne medikuntzako medikua; 7. Lehen mailako pediatra.



<https://www.euskadi.eus/informazioa/infac-buletina/web01-a2cevime/eu/>



Erabat debekaturik dago dokumentu hau promozio helburuetarako erabiltzea

Eusko Jaurlaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia

Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco

