

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Clasificación de los desenlaces en los ensayos clínicos

Classification of the outcomes in clinical trials / Classificação dos desenlaces nos ensaios clínicos

Daniela Hincapié Tabares¹, Vanessa Pérez Carrillo¹, Jorge Hernando Donado Gómez^{1,2}

Fecha de recibido:
06 de marzo de 2019

Fecha de aprobación:
06 de junio de 2019.

RESUMEN

El ensayo clínico controlado aleatorizado (ECA) es un experimento planificado, controlado y prospectivo, en el que una o más intervenciones son asignadas a participantes humanos, con el fin de evaluar los efectos sobre los resultados relacionados con la salud, como la eficacia y seguridad de tratamientos, procedimientos o ayudas diagnósticas para diferentes enfermedades. En los ECA se pueden medir diferentes desenlaces, ya sean clínicos, relacionados con el paciente o económicos. Un desenlace es un evento clínico, médico, quirúrgico o de cualquier índole, que busca medir la efectividad y seguridad del tratamiento o intervención que se desea evaluar en un ensayo clínico. La elección de uno o más dependerá de la naturaleza del estudio y de la pregunta que se desea responder. Así mismo, el uso de una amplia gama de ellos tiende a ser más informativo que la medida de uno solo, por lo que es importante reconocer cada uno de estos, para definir su correcta implementación en el ámbito de la investigación. Este estudio tiene como objetivo principal describir los diferentes tipos de desenlaces, los cuales se clasifican en nueve categorías: 1. Eficacia y seguridad; 2. Primario, coprimario, secundario y terciario; 3. Simple y compuesto; 4. Positivo y negativo; 5. Clínicamente significativo y subrogado; 6. Objetivo y subjetivo; 7. Medidas únicas, repetidas y conteos (sucesos); 8. Dicotómico y continuo; y 9. Tiempo fijo y tiempo calendario.

Palabras clave: ensayo clínico; eficacia; medidas de asociación, exposición, riesgo o desenlace

ABSTRACT

A randomized controlled trial (RCT) is a planned and controlled experiment. It is also a prospective study in which one or more interventions are assigned to human participants in order to assess the effects on health outcomes, such as the efficacy and safety of treatments and interventions for different diseases. Different outcomes, whether clinical, patient-related or economic, can be measured in RCTs. An outcome is a clinical, medical, surgical or any other event that seeks to measure the effectiveness and safety of the treatment or intervention to be evaluated in an RCT. The choice of one or more outcomes depends on the nature of the study and the question to be answered. Likewise, the use of a wide range of outcomes tends to be more informative than the measure of one alone. Therefore, it is important to recognize each of these to define their correct implementation in the field of clinical research. This study aims to describe the different types of outcomes, which are classified into nine categories: 1. Efficacy and safety; 2. Primary, coprimary, secondary and tertiary; 3. Simple and compound; 4. Positive and negative; 5. Clinically significant and subrogated; 6. Objective and subjective; 7. Single, repeated measures and counts (events); 8. Dichotomous and continuous; and 9. Fixed time and calendar time.

Key words: clinical trial; efficacy; measures of association, exposure, risk or outcome

Forma de citar este artículo:

Hincapié D, Pérez V, Donado JH. Clasificación de los desenlaces en los ensayos clínicos. Med UPB. 2019;38(2):147-157. DOI:10.18566/medupb.v38n2.a07

- 1 Facultad de Medicina, Universidad Pontificia Bolivariana. Medellín, Colombia.
- 2 Hospital Pablo Tobón Uribe. Medellín, Colombia.

Dirección de correspondencia: Daniela Hincapié Tabares. Correo electrónico: dht199501@hotmail.com

RESUMO

O ensaio clínico controlado aleatorizado (ECA) é um experimento planejado, controlado e prospectivo, no qual uma ou mais intervenções são designadas a participantes humanos, com o fim de avaliar os efeitos sobre os resultados relacionados com a saúde, como a eficácia e segurança de tratamentos, procedimentos ou ajudas diagnósticas para diferentes doenças. Nos ECA se podem medir diferentes desenlaces, já sejam clínicos, relacionados com o paciente ou económicos. Um desenlace é um evento clínico, médico, cirúrgico ou de qualquer índole, que busca medir a efetividade e segurança do tratamento ou intervenção que se deseja avaliar num ensaio clínico. A eleição de um ou mais dependerá da natureza do estudo e da pergunta que se deseja responder. Assim mesmo, o uso de uma ampla gama deles tende a ser mais informativo que a medida de um só, por isso é importante reconhecer cada um destes, para definir sua correta implementação no âmbito da investigação. Este estudo tem como objetivo principal descrever os diferentes tipos de desenlaces, os quais se classificam em nove categorias: 1. Eficácia e segurança; 2. Primário, co-primário, secundário e terciário; 3. Simples e composto; 4. Positivo e negativo; 5. Clínicamente significativo e sub-rogado; 6. Objetivo e subjetivo; 7. Medidas únicas, repetidas e contagens (acontecimentos); 8. Dicotómico e contínuo; y 9. Tempo fixo e tempo calendário.

Palavras chave: ensaio clínico; eficácia; medidas de associação, exposição, risco ou desenlace

INTRODUCCIÓN

El ensayo clínico controlado aleatorizado (ECA) es un experimento planificado, controlado y prospectivo. En él, una o más intervenciones son asignadas a participantes humanos para evaluar sus efectos sobre condiciones de salud, en términos de eficacia (cuando los efectos son evaluados en condiciones ideales) y seguridad de tratamientos e intervenciones para diversas enfermedades. En los ECA los pacientes son los sujetos de estudio, distribuidos de manera aleatoria en dos grupos con diferentes regímenes de tratamiento: el grupo de la intervención y el grupo control. A su vez, su seguimiento en el tiempo es variable¹⁻⁴.

El ECA comprende cuatro fases: en la primera se selecciona una muestra de la población de pacientes con la enfermedad de interés, en la segunda se realiza la asignación aleatoria de los participantes a cada una de las modalidades de tratamiento (intervención y control), en la tercera se aplican las acciones previstas a cada grupo de tratamiento y en la cuarta se examina a los pacientes, con el fin de conocer los resultados de las intervenciones comparadas⁵.

En los ECA se pueden medir diferentes desenlaces: clínicos, relacionados con el paciente o económicos. La elección de uno

o más depende de la naturaleza del estudio y de la pregunta de investigación. El uso de una amplia gama de desenlaces tiende a ser más informativo que la determinación de uno único⁶. Es importante tener claros estos conceptos, útiles no solo en el ámbito de la ejecución de un estudio clínico, sino también, en la lectura crítica por parte del personal de salud.

Un desenlace primario se define como aquel suceso clínico, médico, quirúrgico o de cualquier otra índole, que responde a la pregunta de investigación y representa la medida de mayor beneficio terapéutico. Los desenlaces en los ECA son utilizados para medir la efectividad (cuando se evalúa un efecto en condiciones reales) y seguridad del tratamiento o la intervención que se desea evaluar⁷.

Según Fletcher, los desenlaces se pueden agrupar en seis categorías (6D). Las 6D hacen referencia a⁷:

- *Death* (muerte): un mal resultado inoportuno.
- *Disease* (enfermedad): un conjunto de signos, síntomas y pruebas de laboratorio anormales.
- *Discomfort* (malestar): síntomas como dolor, náuseas, disnea, prurito o tinnitus.
- *Disability* (discapacidad): incapacidad para realizar las actividades habituales en la casa y en el trabajo.

Tabla 1. Ejemplos de desenlaces de eficacia y seguridad empleados en los ECA.

Medicamentos	Eficacia	Seguridad
Anticoagulantes	Prevención de trombosis arterial o venosa	Sangrado
AINES	Analgesia y acción antiinflamatoria	Úlcera péptica, gastropatía y nefropatía
Aminoglicósidos	Curación de infección	Ototoxicidad y nefrotoxicidad
Insulina	Reducción de HbA1c, reducción de complicaciones microvasculares de la diabetes mellitus	Hipoglucemia
Estatinas	Reducción del LDL, reducción de enfermedad coronaria y cerebrovascular	Miopatía, hepatopatía

- *Dissatisfaction* (insatisfacción): reacción emocional a la enfermedad (depresión o irritabilidad) y su importancia.
 - *Destitution* (miseria): pertenece a la lista porque el costo financiero de la enfermedad (para los pacientes y para la sociedad) es una consecuencia importante de la misma.
- Los desenlaces en los ensayos clínicos se pueden clasificar en nueve categorías que se explican a continuación.

Eficacia y seguridad

El ECA es el mejor diseño para evaluar cualquier intervención, debido a que permite valorar si es segura (seguridad) y si verdaderamente funciona (eficacia). Los desenlaces de eficacia y seguridad surgen de la valoración de un nuevo agente terapéutico, previamente no estudiado. El objetivo de estos estudios está muy definido: obtener conocimiento adicional de la eficacia y seguridad de un medicamento o intervención^{7,8}.

A continuación, se presenta una tabla con diferentes ejemplos de desenlaces de eficacia y seguridad, empleados en los ensayos clínicos aleatorizados. (Tabla 1)⁹⁻¹⁸.

Primarios, coprimarios, secundarios y terciarios

El desenlace primario debe ser el principal o más importante que represente el beneficio del tratamiento. Este puede ser de eficacia o de seguridad, es esencial para la toma de decisiones y debe cumplir con tres criterios¹⁹:

- Tener relevancia clínica
- Presentar sensibilidad a los efectos del tratamiento
- Ser medibles e interpretables.

Los ensayos clínicos pueden tener más de un resultado primario si se considera que varios desenlaces son de igual importancia terapéutica, denominándose coprimarios. Un ejemplo de lo último puede verse en el estudio publicado en el NEJM (2012), en donde se comparó el efecto de la insulina basal tipo glargina, titulada, versus la

terapia estándar y el efecto de los suplementos de ácidos grasos n-3 versus placebo en pacientes con factores de riesgo cardiovascular, con una glicemia en ayunas alterada, intolerancia a los carbohidratos o diabetes mellitus tipo 2. Se midieron dos desenlaces cardiovasculares compuestos coprimarios: el primero fue infarto agudo de miocardio no fatal, enfermedad cerebrovascular no fatal o muerte por causas cardiovasculares y el segundo fue un desenlace compuesto de cualquiera de los eventos anteriores, más un procedimiento de revascularización (cardíaco, carotídeo o periférico) u hospitalización por insuficiencia cardíaca^{20,21}.

Los desenlaces relevantes no seleccionados como principales deberían ser considerados como secundarios²². Estos, generalmente están relacionados con los objetivos secundarios²³.

Los ensayos suelen tener varios resultados secundarios que proporcionan información sobre los efectos terapéuticos de menor importancia, efectos adversos o tolerabilidad. El propósito de estos es brindar mayor credibilidad a la interpretación de los hallazgos sobre el desenlace primario, dándoles soporte o apoyo²⁴.

Los resultados primarios y secundarios deben ser declarados *a priori*, es decir, cuando se está planificando el estudio. Este acercamiento evita a los investigadores la selección de aquellas medidas que muestran diferencias significativas entre los grupos de tratamiento, una vez se analicen los resultados del ECA. De este modo, se declara la eficacia de una intervención basada en mediciones que pueden limitar su importancia clínica. Además, el tamaño de muestra necesario para un ensayo es calculado con base en el desenlace con el efecto clínico de interés más pequeño, que debe ser visto con el fin de ser intervenido y de poder valorar la efectividad⁸.

Por su parte, los desenlaces terciarios son de menor importancia, usualmente mediciones paraclínicas que se realizan durante el ensayo o desenlaces simples que conforman uno compuesto²⁴. Un ejemplo de estos se encuentra en el ECA publicado en el NEJM (2015), que

buscaba comparar la eficacia de la adición de ezetimibe a la terapia con estatinas, después de un síndrome coronario agudo, en donde se tomaron como terciarios a cada uno de los desenlaces simples que conformaban el compuesto primario: muerte por cualquier causa, muerte por causa cardiovascular, muerte por enfermedad coronaria, infarto de miocardio fatal y no fatal, accidente cerebrovascular isquémico y hemorrágico, revascularización coronaria mayor o igual a 30 días después de la aleatorización y hospitalización por angina inestable²⁵.

Simple y compuesto

Un desenlace simple se da cuando se mide un solo resultado, por ejemplo, la mortalidad asociada a una intervención específica para el tratamiento de una patología determinada. Cuando los desenlaces son compuestos constan de dos o más simples o únicos²⁶.

Por ejemplo, como desenlace primario, en varios estudios que evalúan aspectos cardiovasculares de importancia clínica, se define un desenlace compuesto de muerte de origen cardiovascular, infarto de miocardio no fatal, angina inestable que requiere rehospitalización, revascularización coronaria mayor o igual a 30 días después de la aleatorización o enfermedad cerebrovascular no fatal, siendo este el universalmente denominado desenlace MACE (*major adverse cardiovascular events*). Asimismo, sus componentes se evalúan individualmente como simples, para brindar mayor claridad a la hora de interpretar los resultados de los estudios²⁵.

Los resultados compuestos tienden a ser utilizados cuando cada uno de los simples es poco frecuente, por lo que se requeriría una muestra grande para demostrar una diferencia significativa entre los grupos de tratamiento para cada resultado. Debido a que el uso de un compuesto aumenta la tasa de eventos, se necesita una muestra de menor tamaño, lo que reduce la duración y el costo del ensayo²⁷.

Sin embargo, los resultados de un ensayo con un desenlace compuesto pueden ser engañosos y deben interpretarse con cautela, por ejemplo, para el resultado primario compuesto de eventos cardiovasculares mayores, la incidencia de un evento puede haber aumentado y los otros haber disminuido en el grupo de intervención, obteniéndose que no hay ninguna diferencia significativa entre los grupos de intervención y de placebo en la frecuencia de eventos cardiovasculares mayores. También es posible que se pueda observar una reducción significativa en los eventos cardiovasculares, sin una reducción global en los tres componentes del resultado.

Por lo tanto, cada resultado del desenlace compuesto debe ser presentado individualmente como secundario o terciario, para asegurar una interpretación razonable. Sin

embargo, las comparaciones estadísticas posteriores entre los grupos de tratamiento para cada resultado simple deben evitarse, debido a que pueden carecer de poder estadístico y dar lugar a problemas de interpretación, asociados con múltiples pruebas de hipótesis⁴.

La validez de los desenlaces compuestos depende de la similitud en la importancia que tienen los efectos de un tratamiento y el número de eventos para el paciente. Por esto, cuando existen grandes variaciones entre los simples que conforman el compuesto, este último debe abandonarse.

Para la interpretación de los desenlaces compuestos, los investigadores pueden guiarse por seis preguntas, que les ayuden a tomar una decisión clínica²⁷:

- ¿Son los desenlaces simples de similar importancia para los pacientes?
- ¿Ocurren con similar frecuencia los desenlaces más y menos importantes?
- ¿Los desenlaces simples tienen reducciones del riesgo relativo similares?
- ¿Es similar la plausibilidad biológica de los desenlaces simples que conforman el compuesto?
- ¿Son las estimaciones puntuales de las reducciones del riesgo relativo similares?
- ¿Son los intervalos de confianza suficientemente estrechos?

En la medida en que las respuestas a estas preguntas sean negativas, será necesario evaluar cada desenlace simple por separado.

El uso generalizado de los desenlaces compuestos refleja su simplicidad elegante, como una solución al problema de la disminución de las tasas de eventos. Infortunadamente, el uso de los desenlaces compuestos hace que la interpretación de los resultados de los ensayos clínicos aleatorios, para la toma de una decisión clínica, sea un reto²⁸.

Los investigadores y sus patrocinadores pueden obtener los efectos del tratamiento a través de una amplia gama de resultados, mientras que el efecto puede, de hecho, limitarse a un componente. De vez en cuando, los desenlaces compuestos resultan útiles e informativos para la toma de decisiones clínicas, no obstante, su interpretación debe realizarse con cautela, debido a los aspectos mencionados anteriormente²⁹.

Positivo y negativo

Los desenlaces deseables corresponden a los positivos, en este caso se está buscando probar que la intervención evaluada influya positivamente en la condición del paciente, por ejemplo, cuando se mide supervivencia, curación o remisión.

Por otra parte, los autores también deben incluir los datos sobre los desenlaces indeseables o negativos, los

cuales hacen referencia a efectos no deseados, tales como, mortalidad, morbilidad, recaídas o fallas terapéuticas²⁹.

Una práctica irracional, pero generalizada, es el etiquetado de todos los ensayos clínicos aleatorios como positivos o negativos, sobre la base de si el valor de p para el desenlace primario es menor que 0,05³⁰. Es importante diferenciar entre un ECA positivo/negativo y un desenlace positivo/negativo. Como aspecto general, se puede decir que los desenlaces “negativos” se quieren evitar o prevenir, mientras que los “positivos” se quieren encontrar, a diferencia de los ECA positivos/negativos, cuya definición depende estrictamente del valor de p para el desenlace primario^{31,32}.

Por ejemplo, cuando los participantes presentan síntomas particulares al inicio del estudio, habitualmente el suceso de interés es de recuperación o curación (desenlaces positivos). Por otra parte, si los participantes están bien o, alternativamente, en riesgo de algún acontecimiento adverso al inicio del estudio, entonces, el suceso es la aparición de la enfermedad o la ocurrencia del efecto adverso; estos serían desenlaces negativos.

A continuación, se presenta una tabla con diferentes ejemplos de desenlaces positivos y negativos empleados en los ECA (Tabla 2).

Clínicamente significativo y subrogado (intermedio, indirecto o sustituto)

Los desenlaces clínicamente importantes son los que aportan mejor información de cómo y cuándo usar un tratamiento, no obstante, los más relevantes pueden ser difíciles de encontrar en un ensayo clínico, debido a que son costosos, complejos, requieren un periodo de seguimiento más largo y un tamaño de muestra mayor³³.

Según la Food and Drug Administration (FDA), un desenlace clínicamente significativo es la medida directa de cómo un paciente se siente, funciona o vive y del cual se espera que prediga el efecto de la terapia; uno subrogado es una medida de laboratorio o un signo físico que se usa en los ensayos clínicos como un sustituto para el desenlace de interés clínico³⁴. Estos últimos están desti-

nados a capturar el efecto del tratamiento en un desenlace clínicamente importante, pero no miden directamente el beneficio clínico principal de la intervención^{29,32,35}.

Los desenlaces subrogados están relacionados con el fenómeno biológico y fisiopatológico de interés, y se encuentran dentro del proceso hacia la presentación del considerado como clínico principal. Investigar sobre ellos es útil para entender la fisiopatología de la enfermedad, aportar información importante sobre la eficacia de una intervención, caracterizar la dosis adecuada y el tiempo de exposición a un tratamiento necesario para un buen resultado, entre otros. Son la fuente principal de desenlaces sustitutos, aunque no todos los aspectos intermedios son adecuados como sustitutos³⁶⁻³⁹.

El supuesto radica en que los cambios en este tipo de desenlaces reflejan las modificaciones clínicas generadas por la terapia, por ejemplo, las concentraciones de colesterol en eventos cardiovasculares⁴⁰.

Un desenlace subrogado puede ser usado si el resultado relevante del paciente es raro o tomaría un largo tiempo en ocurrir durante el seguimiento. Ocurre más rápido y puede ser medido más fácilmente. De este modo reduce la duración, el tamaño, y el costo del ensayo. El resultado debe ser escogido e interpretado con cuidado. Si el subrogado no predice el resultado clínico muy bien, puede limitar la interpretación, la aplicabilidad o los resultados del ensayo⁴¹⁻⁴³.

Por ejemplo, las pruebas de laboratorio y otras medidas indirectas no deberían considerarse como desenlaces principales, debido a que son menos importantes que las valoraciones clínicas finales para informar decisiones, pero pueden ser útiles en explicar el efecto o determinar la integridad de la intervención. Sin embargo, un estudio retrospectivo realizado por la FDA encontró que un gran porcentaje de las aprobaciones de los medicamentos oncológicos son basados en mediciones subrogadas⁴⁴⁻⁴⁷.

Las condiciones en las que el resultado es un “buen” sustituto son todavía objeto de investigación. Sin embargo, muchos resultados indirectos (por ejemplo, niveles elevados de marcadores tumorales como indicadores de la actividad tumoral, tales como antígeno específico de

Tabla 2. Ejemplos de desenlaces positivos y negativos empleados en los ECA.

Desenlaces negativos	Desenlaces positivos
Morbilidad: incidencia de síndrome coronario agudo, enfermedad cerebrovascular y microalbuminuria.	Curación de infección: neumonía, ITU, EDA.
Mortalidad de cualquier causa o de causa específica.	Sobrevida global, supervivencia libre de enfermedad.
Discapacidad.	Calidad de vida.
Dolor.	Remisión de crisis.
Recaída.	Mejoría en la funcionalidad.

próstata, en el cáncer de próstata) proporcionan asociaciones fuertes con el crecimiento del tumor, como una importante cuestión de interés.

A continuación, se presenta una tabla con ejemplos de diferentes desenlaces clínicamente significativos y subrogados empleados en los ECA (Tabla 3)^{40,48-52}.

Objetivo y subjetivo

La definición de resultados objetivos (CRO-Clinician Reported Outcome) y subjetivos (PRO-Patient Reported Outcome) se basa en la medida en que la valoración de ellos podría ser influenciada por el juicio de los investigadores. Los desenlaces evaluados objetivamente incluyen mediciones como la cuantificación de las concentraciones de HbA1c o colesterol LDL, cifras de presión arterial, mortalidad, sangrado mayor, diagnóstico de cáncer por biopsia, incidencia de IAM, entre otros. Estos llevan a una unificación de la definición de conceptos, debido a que su significado generalmente está establecido en la literatura y es universal, como es el caso de la operativización de sangrado mayor, que es entendido a nivel global como cualquier sangrado intracerebral, o que genere inestabilidad hemodinámica en el paciente, o que requiera transfusión de dos o más unidades de glóbulos rojos, o que ocasione una caída de más del 10% del hematocrito. Lo anterior facilita a los lectores la reproducibilidad de los estudios, gracias a esta universalización, pues evita los posibles sesgos de información ocurridos a la hora de medir los desenlaces⁵³. Por

otra parte, las definiciones de muchos de los desenlaces objetivos no siempre incluyen todo el espectro de estos, lo cual representa una desventaja.

Las medidas de resultados evaluadas subjetivamente incluyen los desenlaces reportados por el paciente, o cuidador, tales como disnea, dolor, función y discapacidad. Una de las ventajas de estos desenlaces es que tienden a ser clínicamente importantes, debido a que, generalmente, representan un cambio en la calidad de vida o discapacidad. Sin embargo, una de las desventajas que presentan es que por ser subjetivos son dependientes de cada persona y del umbral de sensibilidad que tenga para ese aspecto, por lo tanto, pueden incluir sesgos de información en el momento de la medición de los mismos. Para controlar este tipo de error, los investigadores utilizan cuestionarios predeterminados y unificados para tratar de objetivar estos desenlaces. En un estudio publicado en el NEJM (2016) se miden los desenlaces reportados por los pacientes después de monitorización, cirugía o radioterapia para el tratamiento del cáncer de próstata, en este se incluyen la función sexual, intestinal y la calidad de vida, que fueron medidos a través de cuestionarios predeterminados^{4,54}.

Medidas únicas, repetidas y conteos (sucesos)

En muchas circunstancias es natural denominar al estado del resultado como un suceso. Los desenlaces de medidas únicas hacen referencia a situaciones en las que

Tabla 3. Ejemplos de desenlaces subrogados y clínicamente significativos empleados en los ECA.

Enfermedad	Desenlace subrogado	Desenlace clínicamente significativo	Ejemplo
1. Diabetes Mellitus	Reducción de la HbA1c.	Disminución de complicaciones micro y macrovasculares.	La rosiglitazona disminuye HbA1c, pero aumenta mortalidad cardiovascular.
2. Dislipidemia	Aumento del HDL.	Aumento de la sobrevida.	Torcetrapib aumenta HDL y aumenta mortalidad.
3. Osteoporosis	Incremento en la DMO.	Disminución de fracturas.	Flúor aumenta DMO y aumenta fracturas.
4. HIV	Disminución de la carga viral o aumento del recuento de CD4.	Disminuir progreso a SIDA.	El TMC114/ritonavir aumenta el recuento de CD4, disminuye la carga viral y la progresión a SIDA, en comparación con los inhibidores de proteasa.
5. Dislipidemia	Reducción del LDL.	Disminución de ECV.	Atorvastatina disminuye LDL y riesgo de ECV.
6. HTA	Disminución de la PA.	Disminución de ERC.	La combinación de losartán+aliskiren disminuye la PA y aumenta la TFG.

el suceso se valora una sola vez, como el estado vital o la incidencia de diferentes patologías. Un ejemplo de este es estimar la incidencia de tuberculosis en niños africanos infectados con el VIH⁵⁵. Este tipo de desenlaces requieren solo una medición, por lo que el seguimiento de los participantes del estudio es mucho más fácil, lo que permite disminuir las posibles pérdidas en el seguimiento durante el ensayo clínico. Además, ciertos desenlaces solo pueden ser evaluados una vez, como es el caso de la mortalidad, frecuentemente usada en los ensayos de eficacia y seguridad.

Desde otra perspectiva, algunos tipos de sucesos pueden ocurrir más de una vez en una persona, por ejemplo: exacerbaciones de EPOC, crisis asmáticas, crisis epilépticas, episodios depresivos, reacciones adversas o ingresos hospitalarios. Pudiera ser recomendable o necesario abordar el número de veces que ocurren, en lugar de determinar sencillamente, si cada persona presentó alguno, es decir, en vez de tratarlos como datos de medida única, tratarlos como medidas repetidas. A estos últimos se les denomina datos de recuento o conteo. Para fines prácticos, estos últimos se pueden dividir convenientemente en recuentos de sucesos poco frecuentes o frecuentes²⁴.

Las medidas repetidas ocurren cuando un mismo desenlace se mide en intervalos fijos de tiempo, durante el transcurso del estudio, por ejemplo, medir la presión arterial, el colesterol LDL o la calidad de vida de una persona cada seis meses, durante un período de 48 meses²⁵. En estos casos es posible evaluar la recurrencia de eventos importantes o simplemente realizar un seguimiento apropiado de la variación en el tiempo de un paraclínico u otro tipo de variable, con el fin de evaluar pronóstico, evolución o remisión. En otro orden de ideas, una de las mayores desventajas de estos desenlaces es que son directamente afectados por las pérdidas en el seguimiento de los pacientes, lo que puede generar sesgos de información y requerir la imputación de resultados para minimizar las consecuencias de estas pérdidas, en la magnitud del efecto de la intervención. Un ejemplo de lo anterior se evidencia en el artículo titulado: Efecto del evolocumab en la progresión de la enfermedad coronaria en pacientes tratados con estatinas, publicado en la revista JAMA (2016), cuyo objetivo fue determinar los efectos de la inhibición de la PCSK9 con evolocumab, sobre la progresión de arteriosclerosis coronaria en pacientes tratados con estatinas, en el cual, la principal medida de eficacia fue el porcentaje de cambio del volumen de aterosclerosis (PAV), calculado de manera seriada, con imágenes de ultrasonografía intravascular (IVUS), desde la línea de base hasta la semana 78 del estudio⁵⁶.

Dicotómico y continuo

Los resultados dicotómicos (binarios) surgen cuando cada participante solo tiene una de dos posibilidades,

por ejemplo, vivo o muerto, presencia o ausencia de la enfermedad, mejoría clínica o recaída. Una de las ventajas de los desenlaces dicotómicos es que en ambas opciones de respuesta debe estar incluida la totalidad, es decir, una distribución dicotómica no admite errores por falta de adecuación estadística. En otras palabras, se exige que dos conceptos complementarios engloben el alcance o el significado completo del concepto original, con ello, no es posible una distribución no completa o una que se traslapa.

Las medidas del efecto encontradas y utilizadas con más frecuencia en los ensayos clínicos con datos dicotómicos son: la razón de riesgo (RR) también llamado riesgo relativo, el odds ratio (OR) o razón de disparidad, la diferencia de riesgos (RAR) también llamada reducción del riesgo absoluto y el número necesario a tratar (NNT)⁵⁷.

En contraste, el término “continuo” en la estadística se refiere convencionalmente a los datos que pueden tomar cualquier valor en un rango específico, cuando se trata de datos numéricos. Lo anterior significa que es posible medir e informar cualquier número hasta cualquier posición decimal. Los ejemplos de datos continuos son el peso, la talla, los niveles de colesterol y de troponina, la HbA1c y los días de estancia hospitalaria. La medida de asociación que se emplea para una variable continua es la “diferencia de medias”. Cuando los datos son conteos o recuentos se emplea la densidad de incidencia (tasa de incidencia) entre los grupos y la diferencia o razón entre estos⁵⁷. Estos desenlaces permiten realizar medidas más precisas sobre variables cuantitativas, las cuales son difíciles de encasillar en solo dos categorías, debido a sus infinitas posibilidades de respuesta.

La clave para definir el uso de un desenlace dicotómico o continuo es elegir la forma más adecuada y que mejor describirá la variable que se desea encontrar.

Tiempo fijo y tiempo calendario

Esta clasificación hace referencia al horizonte temporal en el que se van a medir los desenlaces, pudiendo ser minutos, horas, días, meses o años. Hablamos de tiempo fijo cuando este se mide en todos los sujetos en el mismo período (por ejemplo, a 30 días, 60 días, 90 días y 1 año), sin embargo, los participantes pueden ingresar en cualquier momento al estudio, por lo cual, el tiempo de medición siempre será el mismo, pero se cumplirá en diferentes fechas para cada uno. Los participantes ingresan al estudio en el día cero (0) y todos son seguidos por un periodo establecido, el cual es el mismo para todos, pero cada quien lo cumple en distintas fechas. Un ejemplo de este se observa en el ECA publicado en el 2008 en el NEJM, en donde 251 personas con choque séptico recibieron 50 mg de hidrocortisona intravenosa y 248

recibieron placebo, posteriormente, en ambos grupos se evaluó el desenlace de mortalidad a los 28 días⁵⁸. Cada paciente presentó el choque séptico en diferentes fechas, pero a todos se les evaluó la mortalidad 28 días después de haber presentado el evento. La medición de estas variables en lapsos preestablecidos e iguales para todos los pacientes permite unificar y agrupar los resultados de las mismas, por ejemplo, en los grandes estudios, en donde se busca evaluar los desenlaces cardiovasculares mayores, siempre se estima una reducción de ellos a corto (30 días), mediano (90 días) y largo plazo (1-5 años). De esta forma, se pueden sacar conclusiones universales, las cuales pueden ser aplicadas en nuestra práctica clínica diaria.

Por otro lado, el desenlace de tiempo calendario es en el que los individuos ingresan al estudio y no se establece un lapso predeterminado, por lo que el desenlace se mide cada que el paciente lo presente, durante un período preestablecido. Un ejemplo es el ECA publicado en *The Lancet* (2016), que buscaba comparar la eficacia de la dexmedetomidina versus placebo en la reducción de la incidencia de delirium en los primeros siete días del postoperatorio, en mayores de 65 años admitidos en la Unidad de Cuidados Intensivos después de cirugía no cardíaca⁵⁹. En este estudio se estableció un tiempo de

seguimiento de siete días y se midió el desenlace principal de incidencia de delirium, cuando el paciente lo presentó. Una de las ventajas de estas mediciones según el calendario es que no se restringe el tiempo de presentación del desenlace, sino que se brinda la libertad de medirlo cuando este ocurra.

A continuación, se presenta una tabla en la que se muestra la clasificación de los desenlaces en los ECA en las nueve categorías (Tabla 4).

CONCLUSIONES

Es importante conocer la clasificación de los desenlaces medidos en los ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECA), debido a que el conocimiento de estas nueve categorías no excluyentes permite comprender mejor el objetivo de los mismos, para, posteriormente, realizar una lectura crítica con fundamento de cada artículo y determinar la aplicabilidad de su contenido. Estas categorías han sido definidas individualmente en diferentes bibliografías, sin embargo, no se cuenta con un artículo en el que se recopilen de manera global. Por esta razón, este texto con fines académicos, busca enriquecer a los

Tabla 4. Ejemplos de clasificación en nueve categorías de los desenlaces en los ensayos clínicos.

Desenlace	E-S	1, 2, 3	S-C	O-S	CI-S	P-N	Medida	D-C	Tiempo
Mortalidad	E o S	1 o 2 o 3	S	O	CI	N	Única	D	Variable
DMO	E o S	1 o 2 o 3	S	O	S	P	Repetidas	C	Variable
Carga viral	E	1 o 2	S	O	S	N	Repetidas	C	Variable
Respuesta viral sostenida	E	1 o 2	S	O	S	P	Repetidas	D	Variable
SCA	E o S	1 o 2	S	O	CI	N	Única	D	Variable
Sangrado	S	1 o 2	S	O	CI	N	Conteos	D	Variable
Calidad vida	E	1 o 2	S	S	CI	P	U o R	C	Variable
Microalbuminuria	E o S	1 o 2 o 3	S	O	S	N	Repetidas	C	Variable
ECV	E o S	1 o 2	S	O	CI	N	Única	D	Variable
Exacerbación EPOC	E	1 o 2	S	O	CI	N	Conteos	D	Variable
IAM no fatal, ECV no fatal, muerte por causa cardiovascular	E o S	1 o 2	C	O	CI	N	Única	D	Variable
ITU	E o S	1 o 2 o 3	S	O	CI	N	Única	D	Variable
Funcionalidad	E	1 o 2 o 3	S	S	CI	P	U o R	C	Variable
Hipercolesterolemia	E o S	1 o 2 o 3	S	O	S	N	U o R	C	Variable
Disnea	E o S	1 o 2 o 3	S	S	CI	N	Conteos	D	Variable
Sobrevida global	E o S	1 o 2	S	S	CI	P	Única	D	Variable

E y S: eficacia y seguridad; 1, 2, 3: primario, secundario, terciario; S y C: simple y compuesto; O y S: objetivo y subjetivo; P y N: positivo y negativo; U y R: únicas o repetidas; D y C: dicotómico y continuo.

estudiantes y profesionales de distintas áreas de la salud interesados en el diseño y ejecución de este tipo de estudios, desde una perspectiva crítica, sobre herramientas de análisis estadístico concluyentes.

AGRADECIMIENTOS

Al Hospital Pablo Tobón Uribe y la Universidad Pontificia Bolivariana.

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

REFERENCIAS

1. Chalmers I, Altman DG. The James Lind Library [Internet]. 2010 [citado 3 de marzo de 2019]. Disponible en: <http://www.jameslindlibrary.org/chalmers-i-altman-dg-1995/>
2. Chan A-W, Tetzlaff JM, Gøtzsche PC, Altman DG, Mann H, Berlin JA, et al. SPIRIT 2013 explanation and elaboration: Guidance for protocols of clinical trials. *BMJ*. 2013;346:e7586.
3. Gluud LL. Bias in clinical intervention research. *Am J Epidemiol*. 2006;163(6):493-501.
4. Wood L, Egger M, Gluud LL, Schulz KF, Jüni P, Altman DG, et al. Empirical evidence of bias in treatment effect estimates in controlled trials with different interventions and outcomes: Meta-epidemiological study. *BMJ*. 2008;336(7644):601-605.
5. Lazcano-Ponce E, Salazar-Martínez E, Gutiérrez-Castrellón P, Angeles-Llerenas A, Hernández-Garduño A, Viramontes JL. Ensayos clínicos aleatorizados: variantes, métodos de aleatorización, análisis, consideraciones éticas y regulación. *Salud Pública México*. 2004;46(6):559-584.
6. Sedgwick P. Randomised controlled trials: Understanding confounding. *BMJ*. 2015;4:e5119.
7. Fletcher RH, Fletcher SW, Sales Roselló X, Rafart de Nadal O, Ovid Technologies I. *Epidemiología clínica*. Barcelona: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
8. Sedgwick P. Clinical trials: Outcome measures. *BMJ*. 2015;350:e121.
9. Monteiro JMC, San-Martin DL, Silva BCG, Souza IFB, Oliveira Filho J, Jesus P. Dabigatran and warfarin in nonvalvular atrial fibrillation or atrial flutter in outpatient clinic practice in Brazil. *Arq Neuropsiquiatr*. 2019;77(2):80-83.
10. Bracey A, Shatila W, Wilson J. Bleeding in patients receiving non-vitamin K oral anticoagulants: Clinical trial evidence. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2018;12(12):361-380.
11. Shi Z, Dang X. Efficacy of multimodal perioperative analgesia protocol with periarticular medication injection and nonsteroidal anti-inflammatory drug use in total knee arthroplasty. *Niger J Clin Pract*. 2018;21(9):1221-1227.
12. Dib RA, Chinzon D, de Souza Fontes LH, de Sá Teixeira AC, Navarro-Rodríguez T. Ulcer and bleeding complications and their relationship with dyspeptic symptoms in NSAIDs users: A transversal multicenter study. *Scand J Gastroenterol*. 2014;49(7):785-789.
13. Machuca I, Gutiérrez-Gutiérrez B, Pérez Cortés S, Gracia-Ahufinger I, Serrano J, Madrigal MD, et al. Oral decontamination with aminoglycosides is associated with lower risk of mortality and infections in high-risk patients colonized with colistin-resistant, KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother*. 2016;71(11):3242-3249.
14. Stavroulaki P, Vossinakis IC, Dinopoulou D, Doudounakis S, Adamopoulos G, Apostolopoulos N. Otoacoustic emissions for monitoring aminoglycoside-induced ototoxicity in children with cystic fibrosis. *Arch Otolaryngol Neck Surg*. 2002;128(2):150.
15. Davies M, Sasaki T, Gross JL, Bantwal G, Ono Y, Nishida T, et al. Comparison of insulin degludec with insulin detemir in type 1 diabetes: A 1-year treat-to-target trial. *Diabetes Obes Metab*. 2016;18(1):96-99.
16. Herrera KM, Rosenn BM, Foroutan J, Bimson BE, Al Ibraheemi Z, Moshier EL, et al. Randomized controlled trial of insulin detemir versus NPH for the treatment of pregnant women with diabetes. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;213(3):e1-e7.
17. Ray KK, Leiter LA, Müller-Wieland D, Cariou B, Colhoun HM, Henry RR, et al. Alirocumab vs usual lipid-lowering care as add-on to statin therapy in individuals with type 2 diabetes and mixed dyslipidaemia: The ODYSSEY DM-DYSLIPIDEMIA randomized trial. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(6):1479-1489.
18. Braamskamp MJAM, Langslet G, McCrindle BW, Cassiman D, Francis GA, Gagné C, et al. Efficacy and safety of rosuvastatin therapy in children and adolescents with familial hypercholesterolemia: Results from the CHARON study. *J Clin Lipidol*. 2015;9(6):741-750.
19. Roever L. Endpoints in clinical trials: Advantages and limitations. *Evid Based Med Pract* [Internet]. 2015 [citado 3 de marzo de 2019];1(s1). Disponible en: <https://www.omicsonline.org/open-access/endpoints-in-clinical-trials-advantages-and-limitations-ebmp-1000e111.php?aid=70357>

20. The ORIGIN Trial Investigators. Basal Insulin and Cardiovascular and Other Outcomes in Dysglycemia. *N Engl J Med*. 2012;367(4):319-328.
21. The ORIGIN Trial Investigators. n-3 Fatty acids and cardiovascular outcomes in patients with dysglycemia. *N Engl J Med*. 2012;367(4):309-318.
22. Ferreira JC, Patiño CM. Types of outcomes in clinical research. *J Bras Pneumol*. 2017;43(1):5.
23. Rockhold F, Segreti T. Secondary efficacy endpoints. En: Balakrishnan N, Colton T, Everitt B, Piegorsch W, Ruggeri F, Teugels JL, editores. Wiley StatsRef: Statistics reference online [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2014 [citado 3 de marzo de 2019]. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/9781118445112.stat07150>
24. Manual oficial Cochrane para Revisiones Sistemáticas en Español - Enfermería Basada en la Evidencia (EBE) [Internet]. [citado 6 de marzo de 2017]. Disponible en: <http://ebevidencia.com/archivos/110>
25. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2015;372(25):2387-2397.
26. Siritopol D, Onofriescu M, Voroneanu L, Apetrii M, Nistor I, Hogas S, et al. Dry weight assessment by combined ultrasound and bioimpedance monitoring in low cardiovascular risk hemodialysis patients: A randomized controlled trial. *Int Urol Nephrol*. 2017;49(1):143-153.
27. Montori VM. Validity of composite end points in clinical trials. *BMJ*. 2005;330(7491):594-596.
28. Montori VM. How should clinicians interpret results reflecting the effect of an intervention on composite end points: Should I dump this lump? *Evid Based Med*. 2005;10(6):162-163.
29. GebSKI V, Marschner I, Keech AC. Specifying objectives and outcomes for clinical trials. *Med J Aust*. 2002;176(10):491-492.
30. Pocock SJ, Stone GW. The primary outcome fails – what next? *N Engl J Med*. 2016;375(9):861-870.
31. D'Agostino RB. Controlling alpha in a clinical trial: The case for secondary endpoints. *Stat Med*. 2000;19(6):763-766.
32. Pocock SJ, Stone GW. The primary outcome is positive – is that good enough? *N Engl J Med*. 2016;375(10):971-979.
33. Statistical evaluation of surrogate endpoints in clinical studies [Internet]. [citado 4 de marzo de 2019]. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/278739754_Statistical_Evaluation_of_Surrogate_Endpoints_in_Clinical_Studies
34. Zapata ML, Jaimes FA. Ronda clínica y epidemiológica desenlaces sustitutos en investigación médica. *Iatreia*. 2014;24:283-291.
35. Ellenberg SS. Surrogate endpoints: the debate goes on. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2001;10(6):493-496.
36. Fleming TR. Surrogate end points in clinical trials: Are we being misled? *Ann Intern Med*. 1996;125(7):605.
37. Kim C, Prasad V. Cancer drugs approved on the basis of a surrogate end point and subsequent overall survival: An analysis of 5 years of US Food and Drug Administration approvals. *JAMA Intern Med*. 2015;175(12):1992.
38. Prasad V, Kim C, Burotto M, Vandross A. The strength of association between surrogate end points and survival in oncology: A systematic review of trial-level meta-analyses. *JAMA Intern Med*. 2015;175(8):1389.
39. Svensson S, Menkes DB, Lexchin J. Surrogate outcomes in clinical trials: A cautionary tale. *JAMA Intern Med*. 2013;173(8):611.
40. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med*. 2007;356(24):2457-2471.
41. Baker SG, Kramer BS. Evaluating surrogate endpoints, prognostic markers, and predictive markers – some simple themes. *Clin Trials Lond Engl*. 2015;12(4):299-308.
42. Knopf K, Baum M, Shimp WS, Bennett CL, Faith D, Fishman ML, et al. Interpretation of surrogate endpoints in the era of the 21st Century Cures Act. *BMJ*. 2016;e6286.
43. Lonn E. The use of surrogate endpoints in clinical trials: Focus on clinical trials in cardiovascular diseases. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2001;10(6):497-508.
44. Buyse M, Molenberghs G, Paoletti X, Oba K, Alonso A, Van der Elst W, et al. Statistical evaluation of surrogate endpoints with examples from cancer clinical trials: Statistical evaluation of surrogate endpoints. *Biom J*. 2016;58(1):104-132.
45. Carlson RH. Stronger correlation of surrogate endpoints with survival needed. *Lancet Oncol*. 2016;17(7):e273.
46. LeBlanc M, Tangen C. Surrogates for survival or other end points in oncology. *JAMA Oncol*. 2016;2(2):263.
47. Savina M, Gourgou S, Italiano A, Dinart D, Rondeau V, Penel N, et al. Meta-analyses evaluating surrogate endpoints for overall survival in cancer randomized trials: A critical review. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2018;123:21-41.
48. Luscher TF, Taddei S, Kaski J-C, Jukema JW, Kallend D, Munzel T, et al. Vascular effects and safety of dalcetrapib in patients with or at risk of coronary heart disease: The dal-VESSEL randomized clinical trial. *Eur Heart J*. 2012;33(7):857-865.

49. Grey A, Garg S, Dray M, Purvis L, Horne A, Callon K, et al. Low-dose fluoride in postmenopausal women: A randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(6):2301-2307.
50. Hill A, Montaner J, Smith C. Prediction of clinical benefits of ritonavir-boosted TMC114 from treatment effects on CD4 counts and HIV RNA. *HIV Med.* 2007;8(4):234-240.
51. Tuttolomondo A, Di Raimondo D, Pecoraro R, Maida C, Arnao V, Corte VD, et al. Early high-dosage atorvastatin treatment improved serum immune-inflammatory markers and functional outcome in acute ischemic strokes classified as large artery atherosclerotic stroke: A randomized trial. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(13):e3186.
52. Woo K-T, Choong H-L, Wong K-S, Tan H-K, Foo M, Fook-Chong S, et al. Aliskiren and losartan trial in non-diabetic chronic kidney disease. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2014;15(4):515-522.
53. Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, Gibson CM, Caixeta A, Eikelboom J, et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: A consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation.* 2011;123(23):2736-2747.
54. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, Mason M, Metcalfe C, Holding P, et al. 10-Year outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for localized prostate cancer. *N Engl J Med.* 2016;375(15):1415-1424.
55. Crook AM, Turkova A, Musiime V, Bwakura-Dangarembizi M, Bakeera-Kitaka S, et al. Tuberculosis incidence is high in HIV-infected African children but is reduced by co-trimoxazole and time on antiretroviral therapy. *BMC Med.* 2016;14(1):e50.
56. Nicholls SJ, Puri R, Anderson T, Ballantyne CM, Cho L, Kastelein JJP, et al. Effect of evolocumab on progression of coronary disease in statin-treated patients: The GLAGOV randomized clinical trial. *JAMA.* 2016;316(22):2373.
57. Moreno-Altamirano A, López-Moreno S, Corcho-Berdugo A. Principales medidas en epidemiología. *Salud Pública México.* 2000;42(4):337-348.
58. Sprung CL, Annane D, Keh D, Moreno R, Singer M, Freivogel K, et al. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N Engl J Med.* 2008;358(2):111-124.
59. Su X, Meng Z-T, Wu X-H, Cui F, Li H-L, Wang D-X, et al. Dexmedetomidine for prevention of delirium in elderly patients after non-cardiac surgery: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet.* octubre de 2016;388(10054):1893-1902.