



| **UNR** Universidad
Nacional de Rosario

LICENCIATURA EN ESTADÍSTICA

Trabajo Práctico 2: Análisis de un ensayo clínico

Bioestadística

Autores: Rocío Canteros - Nicolas Gamboa

Docentes: Nora Arnesi - Cristina Cuesta - Gino Bartolelli

2025

Tabla de contenidos

Introducción	1
Metodología	1
Tipo de ensayo	1
Criterios de inclusión y exclusión	1
Aleatorización	2
Análisis estadístico	2
Resultados	2
Discusión	3
Anexo	4

Introducción

El presente informe tiene como objetivo analizar un artículo sobre un ensayo clínico relacionado con el tratamiento de la dermatitis atópica, proporcionando información clave sobre su diseño, metodología y resultados. El nombre del artículo es “Efficacy and Safety of Oral Janus Kinase 1 Inhibitor Abrocitinib for Patients With Atopic Dermatitis” y su primer autora es Melinda J. Gooderham, dermatóloga, cuya afiliación es el Centro de Dermatología SKiN (Peterborough, Ontario, Canada).

La revista donde se publicó es “JAMA Network” en la sección “JAMA Dermatology” y la referencia bibliográfica que se utiliza es “Gooderham, M. J., Forman, S. B., Bissonnette, R., Beebe, J. S., Zhang, W., Banfield, C., Zhu, L., Papacharalambous, J., Vincent, M. S., & Peeva, E. (2019). Efficacy and Safety of Oral Janus Kinase 1 Inhibitor Abrocitinib for Patients With Atopic Dermatitis: A Phase 2 Randomized Clinical Trial. JAMA dermatology, 155(12), 1371–1379. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2019.2855>”

Metodología

Tipo de ensayo

Se trata de un ensayo clínico paralelo con 5 grupos, correspondientes a 4 dosis diferentes de Abrocitinib y un placebo, de fase 2, doble ciego y multicéntrico. -se trabajó en 58 centros de Australia, Canadá, Alemania, EEUU y Hungría-. La investigación fue aprobada en cada uno de los centros por comités de ética y siguiendo la Declaración de Helsinki y las pautas de las Directrices de Buenas Prácticas Clínicas del Consejo Internacional para la Armonización; además los pacientes dieron su consentimiento informado por escrito.

Criterios de inclusión y exclusión

Se admitieron personas entre 18 y 75 años diagnosticadas con dermatitis atópica moderada a grave, con al menos un año de evolución antes del inicio del estudio y que hayan tenido contraindicación o respuesta inadecuada a los medicamentos tópicos durante al menos 4 semanas en un plazo de 12 meses previos a la primera dosis del medicamento del estudio.

Algunos criterios de exclusión fueron: Antecedentes de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o serología positiva para VIH durante el período de selección, infección con los virus de la hepatitis B o hepatitis C, evidencia de infección activa, latente o tratada de forma inadecuada por Mycobacterium Tuberculosis y/o haber recibido cualquiera de los siguientes esquemas de tratamiento dentro de los períodos de tiempo especificados a continuación:

- En los 6 meses previos: Cualquier agente que cause depleción celular.
- En las 12 semanas previas: Participación en estudios con inhibidores de JAK u otros agentes biológicos.
- En las 8 semanas previas: Participación en otros estudios que involucren medicamentos en investigación.
- En las 6 semanas previas: Haber recibido una vacuna viva o atenuada.
- En las 4 semanas previas: Uso de inmunosupresores orales; fototerapia (UVB de banda estrecha o banda ancha); uso regular (más de 2 veces por semana) de cabinas o salones de bronceado.

- En la semana previa: Tratamientos tópicos que puedan afectar la dermatitis atópica; medicamentos herbales con propiedades desconocidas o con efectos conocidos beneficiosos para la dermatitis atópica.

Aleatorización

Finalmente, la unidad de aleatorización fue el paciente, y la asignación de tratamiento se realizó en una proporción 1:1:1:1:1, mediante un sistema interactivo de respuesta tecnológica.

Análisis estadístico

Se trató de un análisis por intención de tratar, el cual se vio modificado ya que no se incluyeron, al final, 4 pacientes del centro n°1 debido a que se descubrió que fueron expuestos a importantes desviaciones del protocolo. Además se aplicaron diferentes métodos estadísticos según los objetivos que se estaban probando:

- Objetivo primario: evaluar la proporción de pacientes que alcanzaron una IGA de limpio (0) o casi limpio (1) con una mejoría desde el inicio de 2 grados o más en la semana 12.
- Método: diferencia de proporciones con aproximación normal.
- Hipótesis a probar: La proporción de pacientes que alcanzaron un IGA de limpio (0) o casi limpio (1), con una mejoría de al menos 2 grados desde el inicio en la semana 12, fue mayor en los grupos que recibieron la droga que en los que recibieron placebo. Estamos hablando de una hipótesis de superioridad.
- Objetivo secundario n°1: evaluar el cambio porcentual desde el inicio en EASI en la semana 12.
- Método: modelo de medidas repetidas con efectos mixtos, asumiendo que faltaban datos al azar.
- Objetivo secundario n°2: evaluar la proporción de pacientes que alcanzaron una IGA de limpio o casi limpio con una mejoría de 2 grados o más.
- Método: modelo lineal generalizado mixto, asumiendo datos faltantes al azar.

Los datos faltantes se debieron a pacientes que interrumpieron el tratamiento o consumieron medicamentos prohibidos para tratar la dermatitis atópica; el suponer que las faltas fueron al azar resultó en una buena aproximación basada en el patrón de interrupciones y el análisis de sensibilidad.

Resultados

Al finalizar el estudio se pudo observar que el Abrocitinib oral (200 mg y 100 mg una vez al día) mejoró significativamente los síntomas de la dermatitis atópica. A las 12 semanas, el 44,5% de los pacientes con 200 mg lograron el criterio primario (IGA 0/1 con mejora 2 grados), frente al 6,3% con placebo ($p < 0,001$). La reducción en el EASI fue significativa desde la semana 1 para 200 mg ($p < 0,01$) y desde la semana 2 para 100 mg ($p < 0,05$). La mejoría en el prurito (NRS) fue significativa desde el día 2 con 200 mg ($p < 0,05$).

El tratamiento fue bien tolerado y los eventos adversos fueron en su mayoría leves, con casos de problemas gastrointestinales, dolores de cabeza, infecciones respiratorias y reducción transitoria de plaquetas, no clínicamente relevantes en la mayoría de los casos.

La naturaleza multicéntrica y la diversidad geográfica de los centros participantes, sugieren una razonable validez externa para la población estudiada mientras que, por otro lado, la elección de un estudio doble ciego, junto con los métodos elegidos para probar la efectividad de la droga sugieren a su vez una adecuada validez interna.

Discusión

Suponiendo que se va a repetir un estudio con las mismas características del publicado, no se podrá calcular el tamaño de muestra ya que estamos ante un caso de comparación de múltiples grupos y no se cuenta con la información para poder calcularlo, por lo que se considerará el mismo tamaño de muestra del estudio, 267. Además, se debería hacer una modificación al nivel de significación ya que se tienen más de un evento primario.

La asignación aleatoria se realiza con el siguiente Script de R, generando un archivo de excel con los ID de los individuos y el tratamiento que se le debe suministrar a cada uno.

```
set.seed(2321)

n_pacientes <- 267

tratamientos <- c("Placebo", "200mg",
                  "100mg", "30mg",
                  "10mg")

asignaciones_vec <- rep(tratamientos, length.out = n_pacientes)

tratamientos_al_azar <- sample(asignaciones_vec)

asignaciones <- data.frame(
  Paciente_ID = 1:n_pacientes,
  Tratamiento = tratamientos_al_azar
)

xlsx::write.xlsx(x = asignaciones, file = "Asignaciones.xlsx")
```

Se propone, para analizar el objetivo primario, realizar una regresión logística tomando como variable predictora el tratamiento y como variable respuesta si el individuo cumple o no el criterio primario (IGA 0/1 con mejora 2 grados), lo cual nos permitiría además agregar covariables como el sexo o la edad y así controlar si estas afectan a la probabilidad de que el individuo mejore, o si existe algún tipo de interacción con la droga bajo estudio.

Anexo

Se pueden replicar los resultados, comprobar el código utilizado y observar la asignación de los tratamientos en el archivo xlsx consultando el [repositorio](#) del trabajo.