



Panorama del riesgo de sesgo en ensayos clínicos aleatorizados de acupuntura



Liliana Argueta-Figueroa*

Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología-Facultad de Odontología, Universidad Autónoma Benito Juárez de Oaxaca, Oaxaca de Juárez, Oaxaca, Mexico

Recibido el 11 de julio de 2022; aceptado el 28 de agosto de 2022

Disponible en Internet el 14 de octubre de 2022

PALABRAS CLAVE

Evaluación del riesgo de sesgo;
Cochrane;
ROB 2;
Medicina complementaria;
Medicina basada en la evidencia.

KEYWORDS

Risk of bias assessment;
Cochrane;
ROB 2;
Complementary medicine;
Evidence based medicine

Resumen El sesgo es cualquier proceso o acción que tiende a producir conclusiones que difieren sistemáticamente de la verdad. Debido a esto, es indispensable que tanto los estudiantes como los investigadores del área de acupuntura se encuentren plenamente familiarizados con el sesgo que se ha encontrado en los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de acupuntura para identificarlos en la literatura o evitarlos durante la realización de ECA. Así, el presente trabajo tiene como objetivo brindar un panorama general del sesgo de los ECA en acupuntura. La herramienta de Cochrane para evaluar el riesgo de sesgo en los ECA es ROB (*risk of bias*) y actualmente se emplea la versión ROB 2. En los estudios de acupuntura se ha encontrado que se produce sesgo a diferentes niveles que se detallan en el presente trabajo. Aún falta aumentar la calidad de los ECA de acupuntura para elevar el nivel de evidencia que proveen dichos estudios en esta área.

© 2022 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Overview of the risk of bias in randomized clinical trials of acupuncture

Abstract Bias is any process or action that tends to produce conclusions that systematically differ from the truth. Due to this, it is essential that both students and researchers in the area of acupuncture are fully familiar with the bias that has been found in randomized clinical trials (RCTs) of acupuncture in order to identify them in the literature or avoid them when conducting RCTs. Thus, this paper aims to provide an overview of the bias of RCTs in acupuncture. The Cochrane tool to assess the risk of bias in RCTs is ROB (*risk of bias*), and the ROB 2 version is currently used. Bias has been found to occur at different levels in acupuncture studies and is detailed in this paper. There is still a need to increase the quality of acupuncture RCTs to raise the level of evidence provided by such studies in this area.

© 2022 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Abbreviations: ROB 2, Risk of Bias 2

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: l_argueta_figueroa@hotmail.com

Introducción

El sesgo en el área de investigación es cualquier proceso o acción que tiende a producir resultados o conclusiones que difieren sistemáticamente de la verdad. El sesgo no es algo cuantificable, simplemente podemos detectar cierto riesgo de que el sesgo haya ocurrido en un estudio en uno o más momentos de este¹. Diversos sesgos pueden presentarse desde la concepción del diseño del estudio hasta su publicación.

Entre los estudios clínicos, los que brindan mayor nivel de evidencia científica en salud son los ensayos clínicos aleatorizados (ECA)². Otros diseños de estudios –como los ensayos clínicos no aleatorizados (no-ECA), los estudios de cohorte (EC) y los estudios de casos y controles (ECC)– también proporcionan evidencia clínica, aunque en menor grado. Para que la evidencia que aportan los estudios clínicos sea confiable, dichos estudios deben tener bajo riesgo de sesgo³. Los estudios de casos y las series de casos clínicos son los que contribuyen con menos nivel de evidencia, debido a que incluyen una cantidad muy pequeña de participantes o incluso un solo participante⁴.

La acupuntura es una rama de la medicina tradicional china que se ha ido abriendo paso en la medicina occidental, aportando un enfoque complementario a los tratamientos actuales⁵. De esta manera, resulta fundamental que la práctica de la acupuntura se encuentre sustentada desde la medicina basada en la evidencia⁶. En este sentido, es indispensable que tanto los estudiantes de acupuntura como los investigadores en el área se encuentren plenamente familiarizados con la evolución de riesgo de sesgo, así como con el sesgo que se ha encontrado en los ECA de la materia con el propósito de identificarlos, reconocerlos en la literatura o evitarlos durante la realización de ECA. Por lo tanto, el presente trabajo tiene como objetivo brindar un panorama general del sesgo de los ECA en acupuntura.

Generalidades de la evaluación de riesgo de sesgo

Desde hace varias décadas, en el campo de la medicina ha habido especial interés por describir y clasificar el sesgo, generar estrategias para disminuir el riesgo de sesgo en los estudios clínicos y evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales. Los tipos de sesgos que pueden ocurrir en un estudio dependen del diseño de este. Así, en general se engloban los diferentes sesgos que pueden presentarse en los ECA, a diferencia de los no-ECA, los EC y los ECC, estos últimos dos tipos de estudios se consideran estudios observacionales. Debido a la falta de aleatorización de los participantes en los grupos de estudio, los no-ECA pueden presentar los mismos sesgos que los EC y los ECC.

Inicialmente se habían descrito hasta 35 sesgos posibles en los estudios⁷. A lo largo de los años, los sesgos se han ido clasificando en función del diseño del estudio y del momento en que se produce durante todo el desarrollo de este. Un estudio que no posea sesgo es una utopía. En general se considera que hay algún grado de sesgo presente en un estudio publicado, por lo cual, tanto el lector como el investigador que realiza una revisión sistemática deben reconocer las potenciales fuentes de sesgo, sometiendo

a consideración cómo podría influir el sesgo en las conclusiones de un estudio dado⁸.

La herramienta Cochrane para evaluar el riesgo de sesgo en ensayos clínicos aleatorizados publicada en 2008 fue conocida como ROB (*risk of bias*)⁹. Posteriormente, la herramienta se actualizó en 2011 y entre las diferencias de esa versión y la anterior cabe destacar que en la primera se determinaba el sesgo en una única evaluación para el cegamiento tanto de los pacientes como de los que aplicaban el tratamiento y, además, el riesgo de sesgo se expresaba en el formato “sí”, “no” o “poco claro” en lugar de “riesgo bajo”, “riesgo alto” o “poco claro”¹⁰. En 2019 se cambió el nombre de la herramienta por ROB 2. Entre otras adecuaciones sustanciales en la manera de evaluar el sesgo, cabe destacar la evaluación de si existen o se sospecha la presencia de diferencias basales entre los grupos. Asimismo, la forma de evaluar el sesgo cambió de riesgo “poco claro” a “algunas preocupaciones”, entre otras. La herramienta se basa en 5 dominios: sesgo debido al proceso de aleatorización; a desviaciones de las intervenciones previstas; a datos de resultado faltantes; a la medición del resultado, y a la selección del resultado informado. Cada dominio tiene *preguntas señalizadoras* que se habilitan o no dependiendo de las respuestas a las preguntas anteriores. Los evaluadores asignan en cada *pregunta señalizadora*, una respuesta que puede ser “sí”, “probablemente sí”, “probablemente no”, “no” y “sin información”. Se puede utilizar la versión de Excel con macros, la cual cuenta con un algoritmo que permite que se asigne un juicio de acuerdo con las respuestas de las preguntas, aunque dicho juicio debe ser ratificado por el evaluador. Cada juicio debe estar sustentado con base en observaciones acerca del estudio y deben aportarse los fragmentos de texto o citas textuales que llevaron al evaluador a emitir dicho juicio¹¹. Los dominios de sesgo de la herramienta ROB 2 se seleccionaron para cubrir todos los mecanismos de sesgo fundamentales en los ECA¹².

El riesgo de sesgo en los ensayos clínicos aleatorizados de acupuntura

Uno de los primeros estudios que se centraron en evaluar el riesgo de sesgo de los estudios de acupuntura se publicó en 1992. En dicho estudio de revisión se encontró que, a menudo, el método de asignación al azar se describió de manera inapropiada; se utilizó el cegamiento en solo el 15% de los ECA; fueron escasos los estudios que tenían tamaños de muestra de 300 participantes o más; muchos ECA utilizaron como control otro tratamiento de medicina china cuya eficacia no se había evaluado previamente; la mayoría de los ECA se centraron en resultados a plazo corto o intermedio, en lugar de en resultados a largo plazo; la mayoría de los ECA no ofrecieron datos sobre el cumplimiento y la finalización del seguimiento; rara vez se informó cuantitativamente acerca de la eficacia de la acupuntura; nunca se mencionó que el análisis por intención de tratar se hubiera realizado; más de la mitad de los ECA no ofrecieron datos sobre las características basales o sobre los efectos secundarios; muchos ECA se publicaron como informes breves; en la mayoría de los ensayos se afirmó que los tratamientos probados fueron efectivos, lo que indica que el sesgo de publicación puede ser común; lo que sugiere que la

acupuntura puede no ser más eficaz que los tratamientos del grupo control¹³.

Otro reporte buscó el riesgo de sesgo y la cantidad de pérdidas en el seguimiento en los ECA registrados en la República de Corea de 2009 a 2019 y como resultado se encontró que la mayoría de los estudios incluidos mostró un bajo riesgo de sesgo en la mayoría de los dominios. La generación de la secuencia de aleatorización se realizó de manera adecuada mediante una tabla de números aleatorios o el lanzamiento de una moneda, y la ocultación de la asignación se logró adecuadamente en los estudios, ya que se utilizaron sobres opacos sellados. Sin embargo, en los ensayos sin cegamiento, el riesgo de sesgo se evaluó como alto o incierto en los dominios relacionados con el cegamiento del personal de investigación y los participantes. El informe selectivo de resultados y otros dominios mostraron un bajo riesgo de sesgo en la mayoría de los estudios. Además, se identificó que hay mayor cantidad de pérdidas en el grupo control que en el grupo de seguimiento (del 14 y el 10%, respectivamente); lo cual genera cierta preocupación¹⁴.

En otro estudio se revisó el riesgo de sesgo de los ECA publicados de 1994 a 2018 para el tratamiento de la migraña mediante acupuntura. Se encontró un total de 32 desenlaces diferentes reportados en 28 ECA; es decir, que la heterogeneidad con la que se midió la eficacia terapéutica fue muy dispar. Según la herramienta ROB 2, se consideró que el 32% de los ECA tenían un alto riesgo de sesgo (3 de los cuales se debieron a desviaciones de las intervenciones previstas); el 39% de los ECA generaron algunas preocupaciones, y el 29% de los ECA tuvieron un bajo riesgo de sesgo¹⁵.

En general se ha reportado una disminución del sesgo en el informe de resultados, aunque aún hay bastante preocupación en cuanto al análisis de los datos en un modelo de "intervención por intención de tratar"^{16,17}.

Registro de protocolos de acupuntura

Un aspecto fundamental para evitar el riesgo de sesgo desde la concepción de un ECA de acupuntura es el adecuado registro del protocolo. En el año 2000 se estableció ClinicalTrials.gov y el registro de ECA en los Estados Unidos. Se observó un aumento sustancial de registros por parte de China, la República de Corea, Irán, Brasil y Japón, que puede atribuirse a un mayor conocimiento de los lineamientos Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) y Standards for Reporting Interventions in Clinical Trials of Acupuncture (STRICTA). Sin embargo, la tasa de artículos publicados en acupuntura es baja, del 10%¹⁸. El registro de protocolo y la publicación de los resultados de los ECA de acupuntura también debería ser obligatorio¹⁹. Actualmente, muchas de las revistas especializadas en acupuntura o medicina complementaria solicitan de manera obligatoria el registro previo del protocolo de los ECA, lo cual es un gran avance en la transparencia del informe de métodos en los estudios de acupuntura.

Lineamientos del desarrollo de un ensayo clínico aleatorizado

Otra importante consideración para evitar muchos sesgos en un ECA es la adhesión a alguno de los lineamientos para ECA:

CONSORT y STRICTA. En 1996 se publicó CONSORT y se actualizó en 2001 y 2010, mientras que STRICTA se publicó por primera vez en 2001 y se actualizó en 2010. Estos lineamientos se crearon para mejorar la calidad metodológica y de reporte de un ECA, este último particularmente en el ámbito de la acupuntura. El estudio que evaluó y comparó las cualidades de los informes de ECA de acupuntura realizados en China (antes y después de la implementación de CONSORT y STRICTA) mostró que las puntuaciones medias de los ítems CONSORT y STRICTA informados a lo largo del tiempo iban en aumento; la tendencia encontrada apuntó a que los informes se fueron adhiriendo cada vez más a los lineamientos de CONSORT y STRICTA. Sin embargo, muchos elementos de CONSORT y STRICTA no se reportaron claramente; esta es la razón por la que las puntuaciones totales de CONSORT y STRICTA no fueron altas. Los elementos menos reportados (< 15%) fueron: lugar y contexto del tratamiento, descripción de los acupunturistas participantes y justificación del control o comparador. Los elementos informados con mayor frecuencia (> 70%) fueron los elementos referentes a estilo de acupuntura, número de inserciones de la aguja, nombres de los puntos utilizados, estimulación con aguja, tiempo de retención de la aguja, número de sesiones de tratamiento, frecuencia y duración de las sesiones de tratamiento y descripción precisa del control o comparador²⁰.

En otro estudio con el mismo diseño también se encontró evidencia estadística de una mejora de informe de la lista de verificación STRICTA y CONSORT a lo largo del tiempo. El metaanálisis realizado en ese estudio proporcionó evidencia de que las revistas que solicitaron que los artículos siguieran criterios STRICTA estuvieron asociadas con informes más completos de acuerdo con STRICTA y CONSORT. Esta evidencia sugirió que STRICTA (y su posterior actualización) ha tenido un impacto en los artículos publicados después de estos lineamientos, siendo estos más completos y transparentes²¹.

Perspectivas futuras

Las revisiones sistemáticas y metaanálisis de los resultados de los ECA son fundamentales para la toma de decisiones clínicas basadas en la evidencia. Los ECA son el estándar de oro en cuanto al tipo de diseño de los estudios para evaluar la efectividad de las intervenciones de tratamiento²². Los ECA bien realizados minimizan el sesgo por confusión al aleatorizar a los participantes. Con ello se logra distribuir de manera homogénea en los grupos de intervención y control las variables que pueden intervenir en el desenlace, lo que permite a los responsables de la toma de decisiones inferir que los cambios en el resultado de interés están relacionados causalmente con la intervención experimental²³. Sin embargo, los ECA informados de manera deficiente producen evidencia ambigua, dificultan la evaluación de la validez de los resultados y pueden inducir a error en los revisores. Esto hace que no puedan elaborarse guías de práctica clínica en acupuntura, por lo que no contribuyen a generar nueva evidencia²⁴. En este sentido, es indispensable que la investigación en acupuntura se adhiera a las nuevas guías de reporte de estudios como STRICTA, con previo registro de protocolo; buscando estrategias para asegurar que los pacientes tratados provengan de la misma base poblacional y, por tanto, sean comparables; en concordancia con el reporte transparente de los métodos empleados y del análisis de los

datos; y exponiendo potenciales fuentes de conflicto de intereses²⁵. Indudablemente, la evaluación del riesgo de sesgo seguirá mejorando mediante la revisión de las herramientas actuales, en consenso con clínicos, estadistas y revisores²⁶. Por lo cual, la acupuntura —como parte de la medicina basada en la evidencia— debe mantenerse en constante revisión de sus paradigmas.

Conclusiones

El riesgo de sesgo en los ECA de acupuntura debe minimizarse a través de un adecuado planteamiento metodológico de cada estudio. Se recomienda llevar a cabo el registro del protocolo en bases de datos internacionales como ClinicalTrials.gov; reportar tanto la metodología como los resultados completos de los estudios siguiendo los lineamientos de STRICTA; efectuar análisis apropiados de los datos, así como de los pacientes perdidos durante el seguimiento, y en el reporte se debe discutir cualquier otra variable que pueda intervenir en el desenlace. Llevar a cabo ECA con bajo riesgo de sesgo permitirá que se cuente con evidencia sólida en acupuntura.

Agradecimientos

Al programa de investigadoras e investigadores por México del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología y a la División de Posgrado de la Facultad de Odontología de la Universidad Autónoma Benito Juárez de Oaxaca.

Financiación

La autora declara no haber recibido ningún tipo de financiación para la realización de este trabajo.

Conflicto de intereses

La autora declara no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Pannucci CJ, Wilkins EG. Identifying and avoiding bias in research. *Plast Reconstr Surg.* 2010;126:619–25.
2. Lambert J. Statistics in brief: how to assess bias in clinical studies? *Clin Orthop Relat Res.* 2011;469:1794–6.
3. Losilla JM, Oliveras I, Marin-Garcia JA, Vives J. Three risk of bias tools lead to opposite conclusions in observational research synthesis. *J Clin Epidemiol.* 2018;101:61–72.
4. Ma LL, Wang YY, Yang ZH, Huang D, Weng H, Zeng XT. Methodological quality (risk of bias) assessment tools for primary and secondary medical studies: what are they and which is better? *Mil Med Res.* 2020;7:7.
5. Ávila-Curiel BX, Gómez-Aguirre JN, Gijón-Soriano AL, Acevedo-Mascarúa AE, Argueta-Figueroa L, Torres-Rosas R. Intervenciones complementarias para el tratamiento de dolor en pacientes con alteraciones temporomandibulares: una revisión sistemática. *Rev Int Acupuntura.* 2020;14:151–9.
6. Argueta-Figueroa L, Flores-Mejía LA, Ávila-Curiel BX, Flores-Ferreira BI, Torres-Rosas R. Nonpharmacological interventions for pain in patients with temporomandibular joint disorders: a systematic review. *Eur J Dent.* 2022 <https://doi.org/10.1055/s-0041-1,740,220>.
7. Sackett DL. Bias in analytic research. En: Ibrahim MA, editor. *The Case-Control Study Consensus and Controversy.* Pergamon; 1979. p. 51–63.
8. Farrah K, Young K, Tunis MC, Zhao L. Risk of bias tools in systematic reviews of health interventions: an analysis of PROSPERO-registered protocols. *Syst Rev.* 2019;8:280.
9. Higgins JPT, Altman DG. En: JPT Higgins, Green S, editores. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions: Cochrane Book Series;* 2008. p. 187–241.
10. Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomized trials. *BMJ.* 2011;343, d5928.
11. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomized trials. *BMJ.* 2019;366, l4898.
12. Jørgensen L, Paludan-Müller AS, Laursen DR, et al. Evaluation of the Cochrane tool for assessing risk of bias in randomized clinical trials: overview of published comments and analysis of user practice in Cochrane and non-Cochrane reviews. *Syst Rev.* 2016;5:80.
13. Choi BC, Noseworthy AL. Classification, direction, and prevention of bias in epidemiologic research. *J Occup Med.* 1992;265–71.
14. Jeon SR, Nam D, Kim TH. Dropouts in randomized clinical trials of Korean medicine interventions: a systematic review and meta-analysis. *Trials.* 2021;22:176.
15. Lu T, Lu C, Li H, et al. The reporting quality and risk of bias of randomized controlled trials of acupuncture for migraine: Methodological study based on STRICTA and RoB 2.0. *Complement Ther Med.* 2020;52:102433.
16. Li X, Wang R, Shi X, et al. Reporting characteristics and risk of bias in randomized controlled trials of acupuncture analgesia published in PubMed-listed journals. *Acupunct Med.* 2017;35: 259–67.
17. Jia P, Tang L, Yu J, et al. Risk of bias and methodological issues in randomized controlled trials of acupuncture for knee osteoarthritis: a cross-sectional study. *BMJ Open.* 2018;8, e019847.
18. Matsuura Y, Takazawa Wlch N, Sakai T, Tsutani K. Clinical trial registration, and publication in acupuncture studies: A systematic review. *Integr Med Res.* 2020;9:56–61.
19. Tang JL, Zhan SY, Ernst E. Review of randomized controlled trials of traditional Chinese medicine. *BMJ.* 1999;319:160–1.
20. Lu LM, He J, Zeng JC, Liao MX, Jia C, Pan HH. Impact evaluation of CONSORT and STRICTA guidelines on reporting quality for randomized controlled trials of acupuncture conducted in China. *Chin J Integr Med.* 2017;23:10–7.
21. Svenkerud S, MacPherson H. The impact of STRICTA and CONSORT on reporting of randomized control trials of acupuncture: a systematic methodological evaluation. *Acupunct Med.* 2018;36:349–57.
22. Sarri G, Patorno E, Yuan H, et al. Framework for the synthesis of non-randomized studies and randomized controlled trials: a guidance on conducting a systematic review and meta-analysis for healthcare decision making. *BMJ Evid Based Med.* 2022;27: 109–19.
23. Barkhordarian A, Pellionisz P, Dousti M, et al. Assessment of risk of bias in translational science. *J Transl Med.* 2013;11:184.
24. Morán JM, Romero-Moreno M, Santillán-García A, Herrera-Peco I. Quotation accuracy of systematic review and meta-analysis protocols on acupuncture. *Healthcare (Basel).* 2021;10:55.
25. McKnight L, Morgan A. A broken paradigm? What education needs to learn from evidence-based medicine. *J Educat Pol.* 2020;35:648–64.
26. Chen Q, Wang Q, Ding S, et al. Problems lowering the study quality in traditional medicine, introspection from an example of meta-analysis of acupuncture. *BMC Compl Med Ther.* 2020;20:41.