

Validación de Artículos de Terapia o Prevención: Evaluación de Eficacia de Vacuna Anti-Influenza en Pacientes de Edad Avanzada

Drs. Arnoldo Riquelme P, Catalina Le Roy O, Mario Calvo A, Daniel Henríquez K. y José Miguel Mardónez

Departamento de Medicina Interna. Grupo de Medicina Basada en Evidencia

Pontificia Universidad Católica de Chile

INTRODUCCIÓN

Es probable que la incorporación de investigación clínica de alta calidad pueda reducir morbilidad y mortalidad (*el clásico ejemplo es el retraso en la incorporación de la terapia trombolítica en Infarto Miocárdico*). La práctica médica basada en evidencia, tiene como objeto mejorar los procesos en la incorporación de la nueva y relevante investigación clínica, mejorando los "outcomes" de la atención. Este proceso que recoge evidencia científica de alta calidad en conjunto con la experiencia clínica y los valores y preferencias de nuestros pacientes conforman este nuevo paradigma conocido como "Medicina Basada en Evidencia"

El incorporar esta metodología sistematizadamente en la enseñanza médica de pre y postgrado, debería darle a nuestros alumnos una herramienta complementaria a la enseñanza por problemas, que los ayude a ser más efectivos y eficaces en su proceso de aprendizaje, así como también una forma efectiva, paciente orientada de aprendizaje médico continuo. La presente es el primer número de una serie, en las que se ejemplificaran las guías clínicas, diagnósticas, daño, pronósticas, revisiones sistemáticas, análisis de decisión y análisis de costo efectividad.

ESCENARIO CLÍNICO

Eres médico en un centro de salud de atención primaria y un representante del club de ancianos de una Unidad Vecinal se te acerca para saber si tiene algún beneficio el vacunar a los miembros del club contra la Influenza, ya que, el año anterior todos se vacunaron y pese a ello, algunos ancianos igual presentaron síntomas compatibles con Influenza.

Tú le respondes que vuelva la próxima semana ya que recuerdas que es eficaz pero no sabes la magnitud del efecto en la prevención de la enfermedad.

El grupo consta de 41 pacientes de 68 años a 89 años con una media de 76 años.

LA PREGUNTA

Trata de sintetizar tus ideas en una pregunta simple, que como toda pregunta clínica debe tener tres elementos claves (*el quién, el cómo y el para qué*).

El paciente que vas a tratar, siendo lo más importante el diagnóstico, considerando también factores como el sexo, el grupo etario, la gravedad y etiología de la enfermedad. En este caso en particular, se trata de pacientes de más de 68 años y sin comorbilidad conocida.

La intervención que piensas realizar, ya sea médica o quirúrgica, de tratamiento, prevención o screening. A esto

se agrega otro elemento a considerar que es la comparación de tu intervención con otra conocida, que en este trabajo por tratarse de una vacuna se podría evaluar contra otra vacuna o placebo.

El resultado (*Outcome*) a evaluar, que debe ser un efecto de importancia clínica, por ejemplo, para nuestros pacientes el evitar que desarrollen la enfermedad, la disminución de la mortalidad ya sea por Influenza, cuadros respiratorios y/o general.

Tomando en cuenta lo anterior definimos 2 preguntas:

1. ¿Es efectiva la vacuna anti-Influenza en la prevención de la enfermedad?
2. ¿Tiene la vacuna anti-Influenza algún efecto en reducir la mortalidad específica, por cuadros respiratorios y/o general?

BÚSQUEDA

Para contestarte esta pregunta decides realizar una búsqueda bibliográfica; estás familiarizado con el PubMed y decides utilizarlo. Comienzas seleccionando "Influenza y Vaccine" como palabras individuales, a lo que puede agregar en el tipo de publicación la búsqueda de sólo ensayos clínicos: *clinical-trial{PTYP}*. Para seguir seleccionando podemos buscar los que estén escritos en inglés, lo que limita aún más la búsqueda y permite que queden incorporadas la mayoría de las revistas importantes. Con esta búsqueda quedarían seleccionados varios artículos, lo que puede ser un poco largo para revisar, por tanto, puedes destacar que el artículo se refiera a *Prevention* en el MeSH (*Medical Subject Headings, que es un sistema de clasificación incorporado al Medline, que señala los temas principales que aborda el artículo, en que edad y ser vivo se realizó*).

Influenza[TITL] AND Vaccine AND clinical-trial[PTYP] AND English[LANGUAGE] AND Prevention[MH]. Para mayor información se sugiere visitar www.escuela.med.puc.cl/Recursos/MBE/index.htm

Después de una revisión rápida entre los artículos que encuentras, seleccionas un artículo publicado en JAMA (*JAMA; Dic. 7, 1994; Vol. 272 N° 21:1661-1665*)

VALIDACIÓN

En Medicina basada en evidencias hay 2 conceptos importantes, el primero es la validación del artículo. El diseño de la investigación debe cumplir una serie de condiciones que nos aseguren que no hubo sesgo en la realización del trabajo. (*Ver tabla*) El segundo concepto es la aplicación. Esto se refiere a objetivar si los resultados obtenidos en el trabajo, se reflejarán en mi paciente al ser tratado de la misma forma.

En la validación hay 2 grupos de criterios que se separan en primarios y secundarios.

Criterios primarios:

¿La asignación de los pacientes al estudio se realizó en forma randomizada?

La randomización es la forma como los pacientes son asignados a un grupo experimental o control. Esta debe ser al azar, con el objeto de minimizar los posibles sesgos que se puedan producir y repartir de una manera aleatoria tanto los beneficios como los efectos adversos de una intervención, logrando grupos comparables.

En el trabajo seleccionado, se randomizó a 1838 pacientes de un total de 9907 personas mayores de 60 años de una región al sur de Holanda asignándose a grupo vacuna o placebo.

¿Fueron todos los pacientes que entraron al estudio considerados en las conclusiones?

Esta pregunta la podemos desglosar en 2 partes:

¿El seguimiento, fue completo?

Esto significa que los pacientes incorporados al ensayo después de la randomización, se siguieron durante todo el periodo de tratamiento y, por tanto, no se perdieron en el momento de las conclusiones. *En nuestro artículo, el seguimiento fue de un 96%.*

Análisis por intención de tratamiento, analiza en los resultados, a los pacientes en el grupo al cual fueron randomizados originalmente, independiente de que exista abandono o cambio de tratamiento, ya que al mante-

nerlo en el grupo se preserva el beneficio de la randomización. *No lo mencionan explícitamente en el trabajo, pero aquellos pacientes con seguimiento o serología incompleta figuran en los resultados en sus respectivos grupos de randomización.*

Criterios secundarios:

¿Fueron tanto el paciente como los investigadores y el personal médico "ciegos" al tratamiento utilizado?

Sí, existían dos equipos de vacunación a cargo de un médico familiar que no conocía a los pacientes y que no participó en la randomización. Se prepararon en jeringas idénticas vacunas y el placebo con solución salina sin diferencias de color.

¿Tenían tanto el grupo experimental como el control características similares al inicio del ensayo clínico?

No hubo diferencias al comparar edad, sexo, riesgo basal como enfermedades cardíacas, pulmonares o diabetes. Tampoco existió diferencia significativa en el porcentaje de pacientes vacunados previamente ni en el título de anticuerpos previo a la randomización.

Aparte de la intervención estudiada ¿recibieron todos los pacientes el mismo cuidado durante el ensayo?

No hubo diferencia significativa en los tratamientos previos ni en el manejo de las enfermedades desarrolladas durante el estudio.

APLICACIÓN

Muchas veces ante una misma patología se pueden encontrar diferencias entre los subgrupos de la misma, que lleven a que tratamientos que son beneficiosos para un grupo en general, no lo sean para ciertos subgrupos del mismo, o bien, no sean aplicables al paciente. Además, pueden haber subgrupos en que un tratamiento poco beneficioso para el grupo general, sea muy beneficioso para un grupo particular de pacientes. Por lo tanto, no basta con tener un resultado que demuestre una intervención

beneficiosa o no, sino hay que conocer la efectividad real de la misma y en quienes es más efectiva.

Análisis de los resultados

En este título se agrupan 2 factores, si hay beneficio o no con la intervención y de existir, cuán grande es éste.

¿Cuáles son los resultados?

Generalmente los investigadores, según lo que intenten demostrar, tienden a expresar sus resultados con diferentes cifras y cálculos estadísticos. Esto a veces hace difícil la interpretación de y el impacto real de los mismos. Por esto, la Medicina basada en evidencia intenta traducir esta información, mostrándolos de tal forma que nos ayuden a determinar si la intervención es efectiva y cual es la magnitud de la misma.

Para ello vamos a definir ciertos conceptos, acompañado de una fórmula general y el cálculo correspondiente haciendo uso de los resultados del artículo en análisis.

En el análisis hay 3 alternativas (Ref. Glossary. ACP Journal Club 129: 2:A-25).

1- Que la intervención reduzca el riesgo de tener un evento adverso.

2- Que la intervención incremente el riesgo de presentar un evento favorable.

3- Que aumente el riesgo de presentar eventos desfavorables.

En todas ellas el método de análisis matemático es el mismo. El artículo analizado es de prevención y por lo tanto se aplica la primera alternativa. *¿La intervención (vacuna anti-Influenza) reduce el riesgo de tener un evento adverso? (¿Evita que el grupo tenga Influenza luego de la vacunación? y ¿Se refleja en reducción de la mortalidad asociada?)* Calcularemos los indicadores:

RRR: Reducción de Riesgo Relativo.

RRA: Reducción de Riesgo Absoluto.

NNT: Número Necesario para Tratar.

1)RRR (reducción de riesgo relativo): Es la disminución proporcional expresada en porcentaje de tener efectos ad-

versos entre el grupo experimental y el grupo control participante en un estudio. Calculado como:

Fórmula 1.

$$\frac{(TEGE-TEGC)}{TEGC}$$

TEGE: Tasa de eventos grupo experimental.

TEGC: Tasa de eventos grupo control.

Influenza se definió como cambio en los títulos serológicos, en este caso evaluamos la incidencia de Influenza en grupo experimental (vacuna anti-Influenza) v/s grupo control (placebo).

$$\frac{4\% - 9\%}{9\%} = RRR = 0,55 = 55\%$$

La reducción del riesgo relativo de desarrollar Influenza, caracterizada por cambio serológico es de 55%.

2)RRA (*reducción de riesgo absoluto*): Es la diferencia aritmética absoluta entre las tasas de eventos del grupo experimental v/s el grupo control. Calculado como:

Fórmula 2.

$$(TEGE-TEGC)$$

$$4\% - 9\% = RRA = 5\%$$

Existe un 5% de reducción del riesgo absoluto de desarrollar Influenza al comparar al grupo de vacunados con el grupo placebo.

3)NNT (*número necesario para tratar*): Es el número de pacientes que necesitan ser tratados (*vacunados*) para obtener un resultado adicional favorable. En el artículo en particular significa: "cuántos pacientes debo vacunar para evitar una Influenza." Calculado como:

Nota: si el resultado es en decimales se debe aproximar al número superior.

Fórmula 3.

$$1/RRA$$

$$1 / 0,05 = NNT = 20$$

Como conclusión, se extrae de este análisis que: *debo vacunar a 20 ancianos (adultos > 60 años) para evitar 1 cuadro de Influenza con serología positiva.*

¿Cuán preciso fue estimado el efecto del tratamiento?

Intervalo de Confianza

Para comprender lo que es la precisión del efecto, tenemos que tener el concepto de intervalo de confianza (IC). Calculado todos los datos anteriores, nos queda la duda de cuán preciso fue el trabajo en cuantificar los efectos. Esta incertidumbre es lo que intenta delimitar el intervalo de confianza. Éste se define en un porcentaje. Un intervalo de confianza de 95% se considera como el rango de valores entre los cuales tenemos un 95% de certidumbre que los valores obtenidos son verdaderos para la población completa de los pacientes. E Actualmente, se prefieren frente a los valores "p" ya que grafican la fuerza de la evidencia, los valores p solo tienen relación con la demostración de la hipótesis nula.

Es importante este concepto ya que para una intervención que su NNT es por ejemplo 20, es muy distinto que el IC esté entre 23 y 26, a que esté entre 2 y 48, ya que en el último caso perdemos la precisión del beneficio real que vamos a otorgar.

El IC para el NNT se calcula:

$$1 / \pm 1,96 \times \sqrt{\frac{TEGC \times (1-TEGC)}{N^{\circ} \text{ pacientes GC}} + \frac{TEGE \times (1-TEGE)}{N^{\circ} \text{ pacientes GE}}}$$

Si aplicamos lo que es el concepto de intervalo de confianza para el RRA en este trabajo llegaremos a:

$$1 / \pm 1,96 \times \frac{0,09 \times (1 - 0,09)}{911} + \frac{0,04 \times (1 - 0,04)}{927}$$

$$IC = \pm 2.25\%$$

El intervalo de confianza para el RRA de 5% es + 2,25%, lo que significa que tiene una baja dispersión que va de 2,75% a 7,25% dado principalmente por el N.

Esto implica que el NNT irá con un 95% de seguridad entre 14 y 37. Esto, para efectos prácticos significa, que debo vacunar 20 pacientes para evitar una Influenza, siendo en el peor de los casos necesario vacunar a 37 pacientes para obtener un beneficio y en el mejor de los casos a 14. Cabe destacar que para ser una intervención de prevención el NNT es muy bueno si pensamos en aplicarlo a una gran población, traduciéndose en un beneficio marcado avalado por un intervalo de confianza estrecho que le da mayor validez y por ende fortaleciendo nuestra decisión clínica.

Un último concepto de importancia es el Odds ratio(OR). Este corresponde al valor que resume un trabajo de tratamiento o una revisión sistemática. Representa la probabilidad de que un paciente tenga un resultado determinado en el grupo experimental, en relación con un paciente del grupo control.

Estos cálculos simples, pero por momentos demandantes de tiempo pueden obtenerse automáticamente introduciendo los números absolutos de la población estudiada en. www.jr2.cebm.ox.ac.uk del "Center for Evidence Based Medicine" de la University of Oxford.

LA RESPUESTA

1) ¿Pueden ser los resultados aplicados a mi paciente?

La población estudiada, son pacientes mayores de 60 años que no pertenecen a un subgrupo determinado por alguna patología en especial que determine una mayor frecuencia de comorbilidad que el de la población general. Este grupo se ajusta a las características del Club de ancianos, ya que ellos tampoco tienen una comorbilidad previa y eran todos mayores de 68 años, con un promedio de 76 años de edad.

2) ¿Fueron considerados todos los resultados clínicamente importantes?

No, en este estudio a modo de ejercicio sólo analizamos la primera pregunta de las formuladas inicialmente. El análisis dio como resultado un claro beneficio en la reducción de Influenza serológica, pero no muestra un impacto en otros resultados clínicos relevantes como número de hospitalizaciones, mortalidad específica o general.

3) Los efectos beneficiosos son mayores que el daño potencial y los costo

La vacuna es inocua y no reportan casos de complicaciones de importancia clínica. Respecto a los costos, en este artículo no se evalúa costo/efectividad.

Lecturas Recomendadas

1. Guyatt, G. H.; Sackett, D. L.; Cook, D. Users' guides to the medical literature. II. How to use an article about therapy or prevention. A. Are the results of the study valid? Evidence-Based Medicine Working Group. *Jama*, Vol:270, 21. Pag 2598-601, 1994.
2. Guyatt, G. H.; Sackett, D. L.; Cook, D. Users' guides to the medical literature. II. How to use an article about therapy or prevention. B. What were the results and will they help me in caring for my patients? Evidence-Based Medicine Working Group. *Jama*. Vol:271, 1. Pag: 59-63, 1994.