

VI REUNIÓN RIESGO VASCULAR

Córdoba
Palacio de Congresos

18-19 Febrero 2010

METODOLOGÍA DE INVESTIGACIÓN ¿CÓMO INTERPRETAR UNA PUBLICACIÓN DE MORBIMORTALIDAD?

Manuel Montero Pérez-Barquero

Unidad de Gestión Clínica de Medicina Interna.

Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba

Guión

- Conceptos.
- Importancia de los outcomes – variables resultado.
- Tipos de estudio.
- Como medir la calidad del estudio.
- Medidas del efecto.
- A propósito de un estudio.

Conceptos

- **Morbilidad** (morbidity): medida de los casos nuevos de una enfermedad en una población.
- La **morbilidad** hace referencia a la proporción de personas que enferman.
- **Morbilidad**: número de casos de una enfermedad que aparecen en una población en un cierto período de tiempo.
- Outcomes: IAM, Ictus, IC, Insuficiencia renal, etc..
- Reingresos.

Conceptos

- Mortalidad (mortality): una medida de la tasa de muertes por una enfermedad en una población dada.
- Mortalidad: número de muertes debidas a una enfermedad, que aparecen en una población en un cierto período de tiempo.
- End point: Muertes por la enfermedad en estudio, muertes por cualquier causa.

End points o variable resultado

Importancia

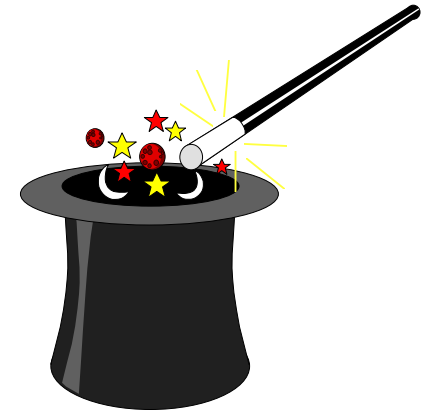
- Resultados intermedios: descenso de PA, descenso de colesterol, mejoría Fracción eyección VI, mejoría de la anemia.
- Resultados incontrovertibles: muerte por la enfermedad concreta o todas las causas.
- Resultados de morbilidad: hospitalizaciones, enfermar por una determinada enfermedad.
- Resultados: medida de calidad de vida relacionada con la salud.

Tipos de estudio

- Estudios ecológicos: poblacionales.
- Estudios transversales o de Prevalencia.
- Estudio de cohortes.
- Ensayos clínicos.
- Meta-análisis.

Evaluando la calidad del Ensayo Clínico.

- **1. ¿Son válidos los resultados de este ensayo terapéutico?**
 - Característica evaluada:
 - **EXACTITUD**
 - “Resultados no sesgados”
 - “El efecto encontrado corresponde al verdadero sentido y magnitud del efecto terapéutico”

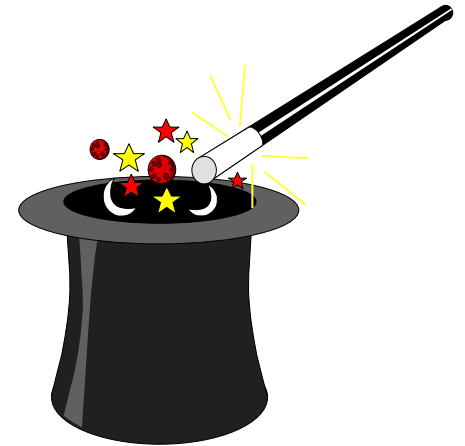


Evaluando la calidad del Ensayo Clínico.

- **2. ¿Cuáles han sido los resultados?**

- Características evaluadas:

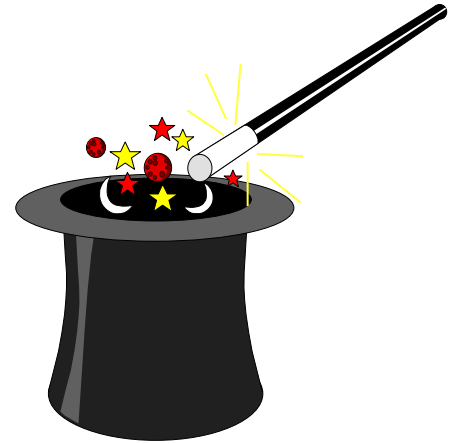
- **magnitud del efecto**
- relevancia clínica
- **PRECISIÓN**



Evaluando la calidad del Ensayo Clínico.

- **3. ¿Me resultarán útiles los resultados para atender a mis pacientes?**

- Características evaluadas:
 - **Generabilidad o VALIDEZ EXTERNA**
 - **Aplicabilidad**



A propósito de un estudio

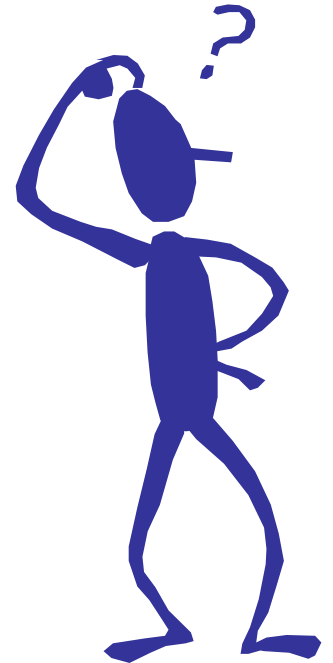
ESCENARIO CLÍNICO

- Asiste a un paciente de 73 años con insuficiencia cardiaca en fibrilación auricular.
- Conoce de la existencia de nuevos anticoagulantes.
- **Se pregunta si este tratamiento es eficaz para este tipo de paciente.**
- Desconoce la respuesta exacta y se da cuenta de que **necesita revisar la literatura.**

A propósito de un estudio

FORMULANDO PREGUNTAS SOBRE UN TRATAMIENTO

- En pacientes con fibrilación auricular a riesgo de ictus.
- **¿Existe algún nuevo tratamiento anticoagulante eficaz y seguro?**
- ¿Algún ensayo aleatorio?
 - Máximo nivel de evidencia



The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

SEPTEMBER 17, 2009

VOL. 361 NO. 12

Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation

Stuart J. Connolly, M.D., Michael D. Ezekowitz, M.B., Ch.B., D.Phil., Salim Yusuf, F.R.C.P.C., D.Phil., John Eikelboom, M.D., Jonas Oldgren, M.D., Ph.D., Amit Parekh, M.D., Janice Pogue, M.Sc., Paul A. Reilly, Ph.D., Ellison Themeles, B.A., Jeanne Varrone, M.D., Susan Wang, Ph.D., Marco Alings, M.D., Ph.D., Denis Xavier, M.D., Jun Zhu, M.D., Rafael Diaz, M.D., Basil S. Lewis, M.D., Harald Darius, M.D., Hans-Christoph Diener, M.D., Ph.D., Campbell D. Joyner, M.D., Lars Wallentin, M.D., Ph.D., and the RE-LY Steering Committee and Investigators*

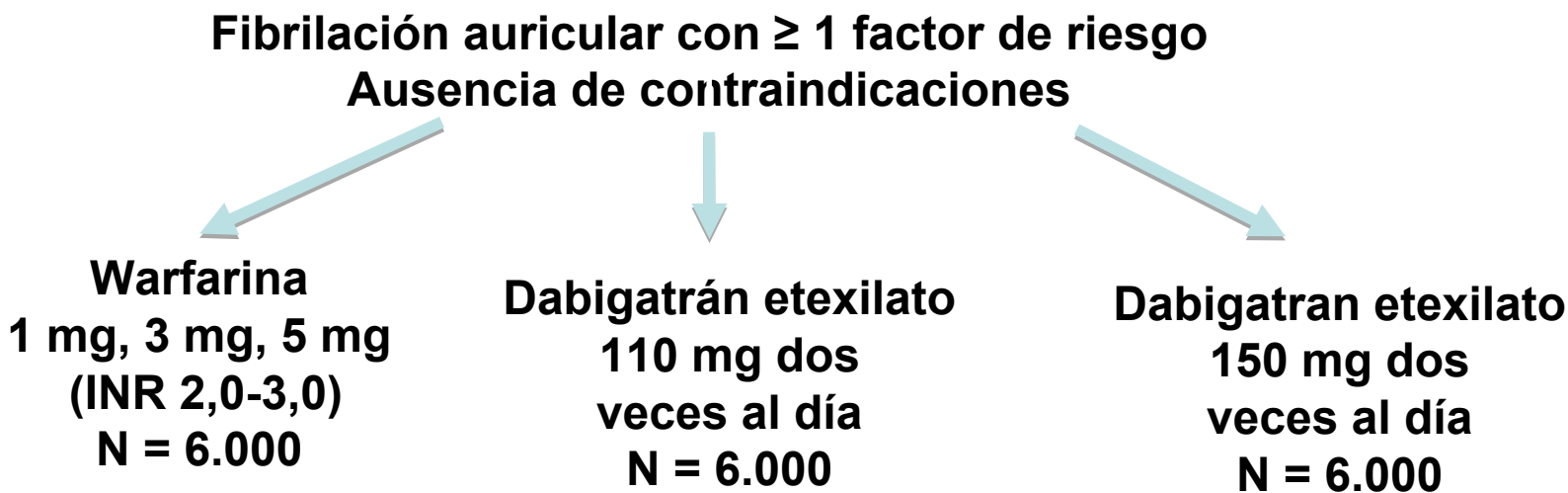
- **Un ensayo aleatorio** multicéntrico :18.113 pac.
- **Se compararon dos tratamientos**
 - Warfarina versus Dabigatran
- **Mediana de seguimiento 24 meses**
- Medida de eficacia: ictus.
- Medida de seguridad: hemorragias.

Comparación de dabigatrán con warfarina en 18.113 pacientes con fibrilación auricular y riesgo de sufrir ictus

Cuestión: En pacientes con fibrilación auricular a riesgo de ictus, cual es la eficacia y seguridad del Dabigatrán frente a warfarina en estos pacientes.

Connolly SJ., et al. *NEJM* publicado en línea
el 30 de agosto de 2009.
DOI 10.1056/NEJMoa0905561

RE-LY[®] – diseño del estudio



Objetivo principal: Determinar la no inferioridad de dabigatrán etexilato respecto a warfarina

Seguimiento mínimo de 1 año, máximo de 3 años y mediana de 2 años de seguimiento

RE-LY – criterios de inclusión

- 1) Fibrilación auricular documentada y
- 2) Un factor de riesgo adicional para el ictus:
 - a) Antecedentes de ictus, AIT o embolia sistémica
 - b) FEVI inferior al 40%
 - c) **Insuficiencia cardíaca sintomática**, clase II de la NYHA o superior
 - d) 75 o más años de edad
 - e) 65 o más años de edad y uno de los siguientes factores de riesgo adicionales: Diabetes, arteriopatía coronaria o hipertensión

RE-LY[®] – criterios de valoración

eficacia

- **Cualquier ictus (isquémico + hemorrágico) y embolia sistémica**

Criterios secundarios de valoración de la eficacia

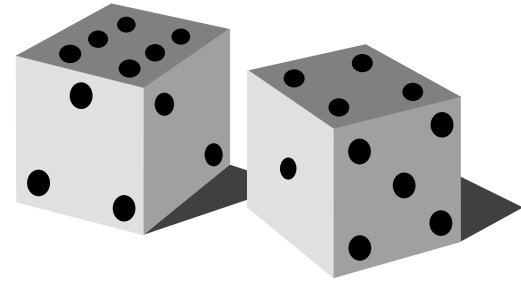
- **Cualquier ictus (isquémico + hemorrágico)**
- **Embolia sistémica**
- **Muerte por cualquier causa**
- **Cualquier ictus (isquémico + hemorrágico)**
- **Embolia sistémica**
- **Embolia pulmonar**
- **IM agudo**
- **Muerte vascular (incl. muertes por hemorragia)**

Los criterios de seguridad incluyen

- **Episodios hemorrágicos (importantes y menores)**
- **Hemorragia Intracraneal**
- **Hemorragia cerebral**
- **Hematoma subdural**
- **Hemorragia subaracnoidea**
- **Elevaciones de las enzimas hepáticas o disfunción hepática**

Evaluando la calidad del estudio.

- 1. ¿Son los resultados de este ensayo clínico terapéutico **válidos**?
- Primer criterio mayor:



1. ¿Era **aleatorizada** la asignación de pacientes a los grupos de tratamientos?
2. ¿y fue ocultada (era secreta) la lista de la randomización (distribución aleatoria)?

⇒ **EL CONTROL DE LA CONFUSIÓN**

“los resultados clínicos tienen su origen en muchas causas, y el tratamiento no es más que una de ellas”

⇒ **LOS SESGOS DEL INVESTIGADOR**

Tabla 1. Características basales

Característica	Dabigatrán 110 mg	Dabigatrán 150 mg	Warfarina
Aleatorizados	6.015	6.076	6.022
Media de edad (años)	71,4	71,5	71,6
Varones (%)	64,3	63,2	63,3
Puntuación CHADS2 (media)			
0-1 (%)	2,1	2,2	2,1
2 (%)	32,6	32,2	30,9
3+ (%)	34,7	35,2	37,0
	32,7	32,6	32,1
Ictus/AIT previo (%)	19,9	20,3	19,8
IM previo (%)	16,8	16,9	16,1
ICC (%)	32,3	31,8	31,9
AAS basal (%)	40,0	38,7	40,6
Sin experiencia previa con warfarina (%)	50,1	50,2	48,6

Evaluando la calidad del estudio.

- **1. ¿Son los resultados de este ensayo clínico terapéutico *válidos*? (bis)**
- **Segundo criterio mayor:**
¿Se han tenido en cuenta **a todos los pacientes incluidos en el ensayo** y se los ha considerado a la conclusión del mismo?
 - ¿se ha realizado un control evolutivo completo?
 - *Errores por pérdidas en el seguimiento*
 - ¿se han analizado los pacientes en los grupos a los que fueron asignados aleatoriamente?
 - *Análisis por intención de tratar para mantener el valor de la randomización*



Evaluando la calidad del estudio.

- 1. ¿Son los resultados de este ensayo terapéutico **válidos?** (“tris”)
- Criterios menores:



1. ¿Fueron los pacientes y médicos “ciegos” con respecto al tratamiento administrado?

LOS SESGOS DEL INVESTIGADOR, DEL PACIENTE (OBSERVADO) Y DEL EVALUADOR

2. Aparte del tratamiento experimental, ¿fueron todos los grupos tratados igualmente?

LOS SESGOS POR COINTERVENCIONES

3. ¿Eran los grupos similares al principio del ensayo?

LA CONFUSIÓN Y EL ERROR ALEATORIO

Métodos

- Ensayo clínico aleatorizado.
- Asignación: ciega para Dabigatrán y abierto para warfarina.
- Seguimiento de los pacientes: 99,9%.
- Proporción de discontinuidad:
 - 1º año: 14,5%, 15,5% y 10% (d-110, d-150 y warfarina).
 - 2º año: 20,7%, 21,2% y 16,6% % (d-110, d-150 y warfarina).
- Análisis basados en el principio por intención de tratar.

- **2. ¿Cuáles han sido los resultados?**
 - **Su magnitud: RR**

resultados	Dabigatratra 110 mg	Dabigatratra 150 mg	Warfarina	Dab. 110 Vs Warfarina RR (IC)	Dab. 150 Vs Warfarina RR (IC)
Ictus o embolism sistémico.	3,0%	2,2%	3,3%	0,91 (0,7 – 1,1) *	0,66 (0,5 – 0,8)**
Mortalidad cualquier causa	7,4%	7,2%	8,1%	0,91 (0,8 – 1,03) P = 0,13	0,88 0,7 – 1,00 P = 0,051

(*) $p < 0,001$ para no inferioridad.

(**) $p < 0,001$ para superioridad.

INFORMACIÓN RELEVANTE SOBRE UNA TERAPIA: **evaluando la evidencia**

- **2. ¿Cuáles han sido los resultados?**
 - **Su magnitud ***
 - Riesgo con el tratamiento:
 - RRR; NNT

resultados	Dabig / Warfari	RRR (IC)	NNT (IC)
Ictus o embolismo sistémico	2,2% / 3,3%	34% (18-47)	90 (65-169)
Muerte por todas las causas	7,2% / 8,1%	12% (0-23)	No significat.

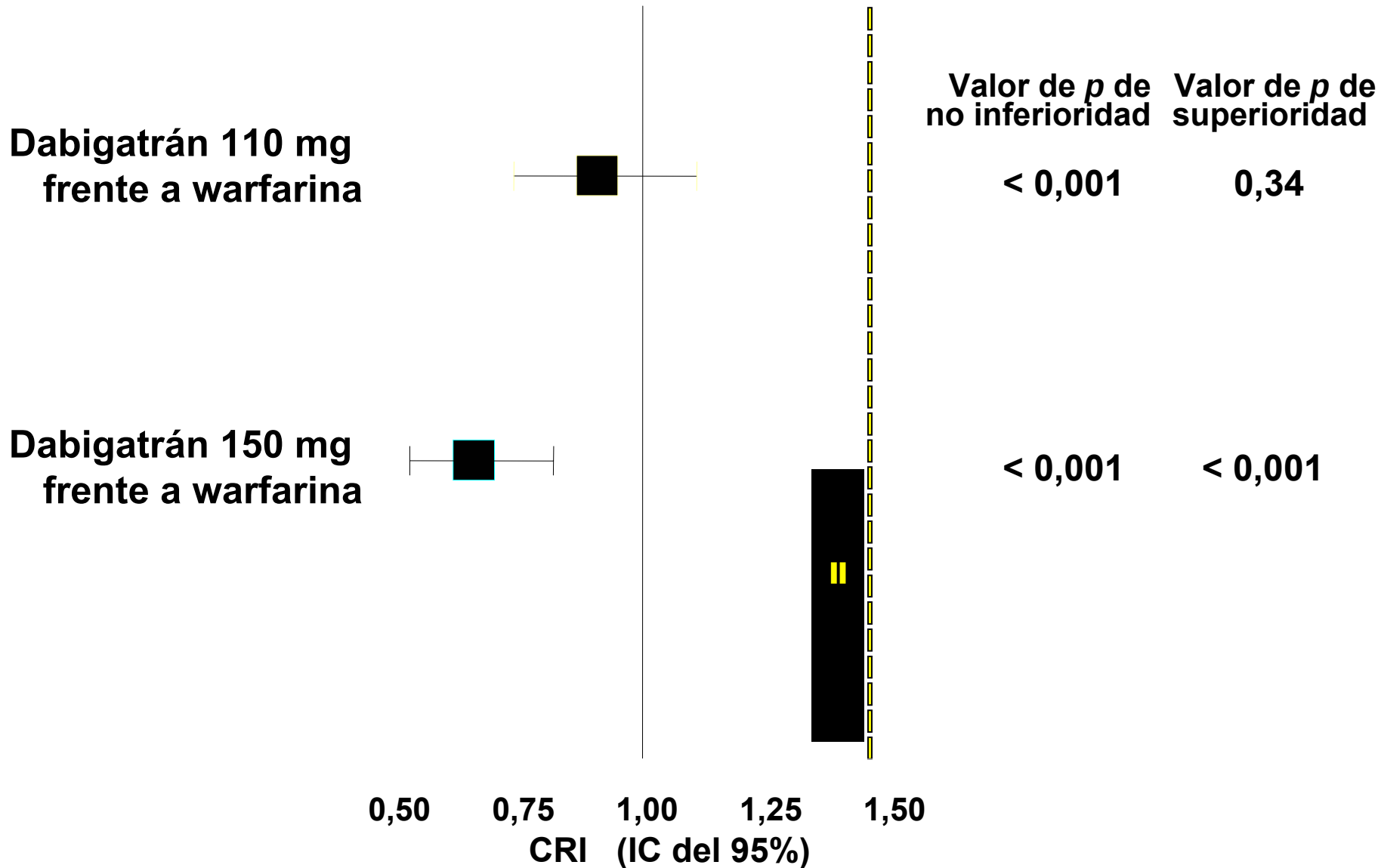
INFORMACIÓN RELEVANTE SOBRE UNA TERAPIA: **evaluando la evidencia (6)**

2. ¿Cuáles han sido los resultados? (bis)

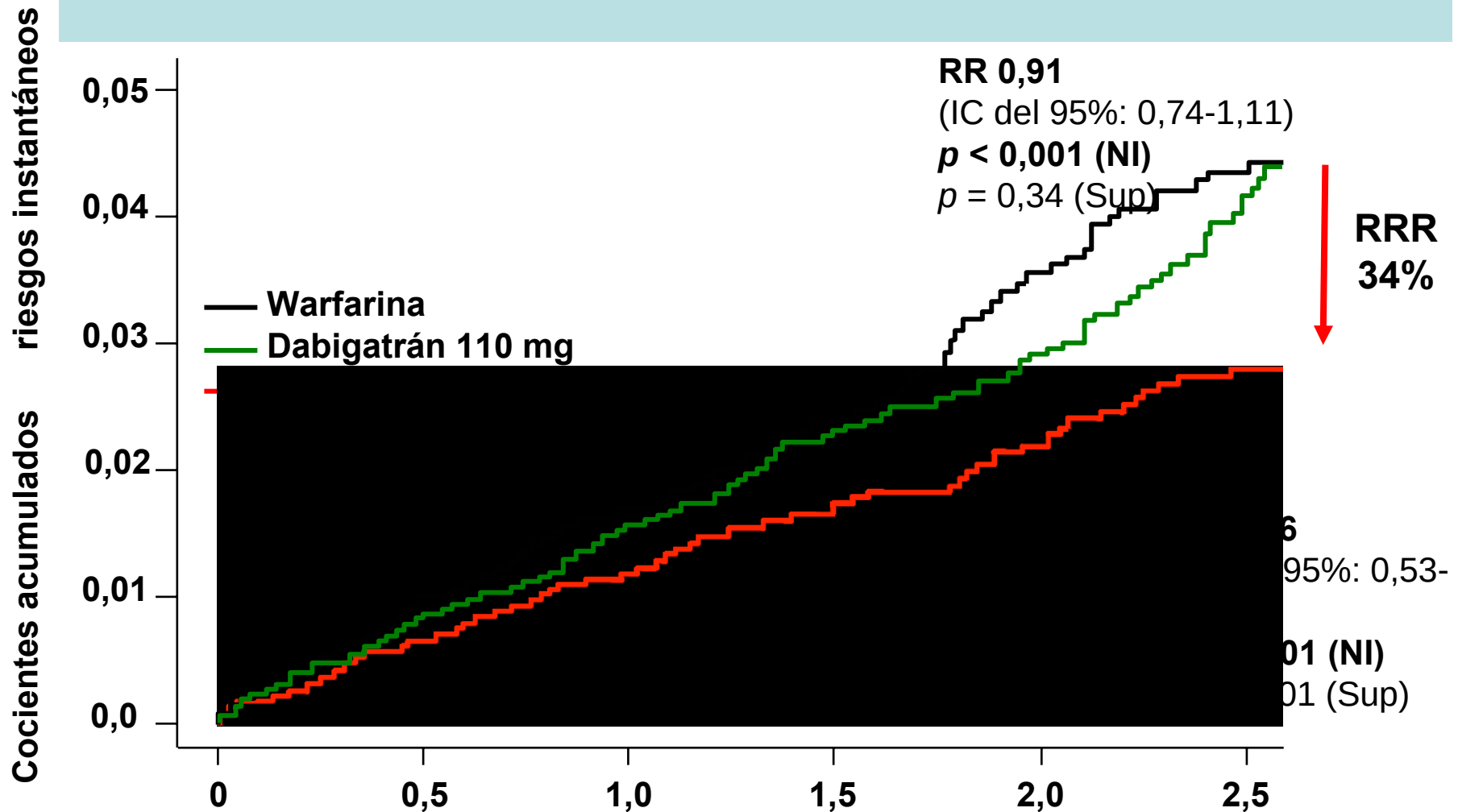
– Su precisión *

- **Los intervalos de confianza**
- **El nivel de significación p**

Ictus o embolia sistémica



Tiempo hasta el primer ictus/ES



RR, riesgo relativo; IC, intervalo de confianza; NI, no inferior; Sup, superior

Connolly SJ., et al. *NEJM* publicado en línea el 30 de agosto de 2009.

DOI 10.1056/NEJMoA0905561

INFORMACIÓN RELEVANTE SOBRE UNA TERAPIA: **evaluando la evidencia.**

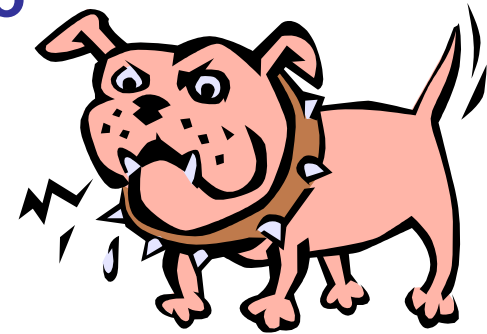
3. ¿Son los resultados válidos, precisos e importantes, **aplicables en la atención a mi paciente?**

- ¿Pueden aplicarse los resultados encontrados a mi paciente?
(“mi paciente habría sido elegido de encontrarse allí”)
- ¿Hay alguna poderosa razón para que los resultados no sean aplicables?
- ¿Posee mi paciente algunas características de un subgrupo de pacientes del ensayo evaluado?



LOS ANALISIS DE SUBGRUPOS DE PACIENTES: ¡ cuidado !

- Es probable que el tratamiento analizado aporte realmente un mayor o menor beneficio a un subgrupo de pacientes en comparación con otros **si la diferencia en los efectos del tratamiento en estos subgrupos tiene las siguientes características...**
 - Es alta
 - Es muy improbable que se deba al azar
 - Resulta de un análisis establecido a priori
 - Corresponde a uno de entre los muy pocos análisis de subgrupos realizados
 - Se reproduce en otros EC



INFORMACIÓN RELEVANTE SOBRE UNA TERAPIA: **evaluando la evidencia**

3. ¿Son los resultados válidos, precisos e importantes, **aplicables en la atención a mi paciente?** (bis)

- ¿Se han tenido en consideración todos los posibles resultados clínicos importantes?
 - Cuidado con los resultados “intermedios”.
 - Valorar el tiempo de seguimiento para resultados a largo plazo
- Evalúe el NNT para su paciente
- **Analice los posibles riesgos de la terapia**

- **Resultados de seguridad**
 - **Hemorragia mayor**

resultados	Dabigatr 110 mg	Dabigatr. 150 mg	Warfarin	Dab. 110 Vs Warfarin RRR (IC)	Dab. 150 Vs Warfarin RR (IC)
Hemorragia mayor	5,4%	6,2%	6,6%	20% (7 a 13) *	7% (-7 a 19) +

(*) $p < 0,01$ para superioridad.
 (+) no significativa.

Criterios de seguridad adicionales: Elevaciones de las enzimas hepáticas

N.º de pacientes	D110 N = 6.015	D150 N = 6.076	Warfarina N = 6.022
ALT o AST > 3 x LSN	121	111	126
%	2,0	1,8	2,1
ALT o AST > 3 x LSN y bilirrubina >2 x LSN	11	14	22
%	0,2	0,2	0,4

Acontecimientos adversos más frecuentes

	Dabigatrán 110 mg %	Dabigatrán 150 mg %	Warfarina %
Dispepsia*	11,8	11,3	5,8
Disnea	9,3	9,5	9,7
Mareos	8,1	8,3	9,4
Edema periférico	7,9	7,9	7,8
Cansancio	6,6	6,6	6,2
Tos	5,7	5,7	6,0
Dolor torácico	5,2	6,2	5,9
Artralgia	4,5	5,5	5,7
Dolor de espalda	5,3	5,2	5,6
Nasofaringitis	5,6	5,4	5,6
Diarrea	6,3	6,5	5,7
Infección de las vías urinarias	4,5	4,8	5,6
Infección de las vías respiratorias altas	4,8	4,7	5,2

*Se produjo con más frecuencia con dabigatrán $p < 0,001$

Conclusiones

- En pacientes con FA a riesgo de ictus, Dabigatran a dosis de 110 mg dos veces al día se asoció con una similar proporción de ictus o embolismo sistémico y menor proporción de hemorragia grave que la Warfarina.
- Dabigatran a dosis de 150 mg dos veces al día estuvo asociado con una menor proporción de ictus o embolismo sistémico pero con similares proporciones de hemorragia comparado con warfarina.

Comentarios 1

- La fibrilación auricular incrementa el riesgo de ictus y muerte. Los antagonistas de la vitamina k reducen riesgo de ictus aunque aumenta riesgo de hemorragia¹, están indicados².
- Los antagonistas de la Vitamina K tienen algunas limitaciones que dificultan su uso en la practica clínica:
 - Ajustes frecuentes y objetivo de INR solo del 64%.
 - Interacciones con fármacos.
- No son usados en 30 a 50% de los casos³.

1. Hart RG, Meta-analysis:ts. Ann Intern Med 2007; 146:857-867.

2. Fuster V, J Am Coll Cardiol 2006; J Am Coll Cardiol 2007; 50:562.

3. AnselJ. Chest. 2008 133: 160S – 198S.

Comentarios 2

- El Dabigatran es un fármaco que puede ser útil para aquellos pacientes que por uno u otro motivo no están anticoagulados o lo están inadecuadamente.
- No obstante existen unas cuestiones por aclarar en relación a la generalización de los resultados, como:
 - 1. ¿Qué hacer con los pacientes mayores de 80 años?
 - 2. ¿En pacientes mayores con frecuente insuficiencia renal moderada-severa que dosis deberíamos usar?

Comentarios 3

1. ¿Qué hacer con los pacientes mayores de 80 años?
 - Se necesitan estudios o bien extrapolaremos los resultados usando dosis mas bajas que aunque perdamos eficacia, ganamos seguridad.
2. ¿En pacientes mayores con frecuente insuficiencia renal moderada-severa que dosis deberíamos usar?
 - Dado que en el 80% se elimina por riñón, lo idóneo será dar una dosis inferior.

Bibliografía

ARTICLE IN PRESS

Rev Clin Esp. 0000;0(0):000-000



Revista Clínica
Española

www.elsevier.es/rce



EL ARTÍCULO DEL MES

Dabigatrán versus warfarina en pacientes con fibrilación auricular

doi:10.1016/j.rce.2009.11.007

Bibliografía

Therapeutics

Higher-dose dabigatran reduced stroke, but not major hemorrhage, more than warfarin in atrial fibrillation

Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009;361:1139-51.

Clinical impact ratings:  ★★★★★☆  ★★★★★★  ★★★★★☆  ★★★★★★

ACP Journal Club; Volumen 152; Number 1; 19 January 2010

¡Muchas gracias por la atención!

