



Investigaciones clínicas: soluciones comentadas

ESCUELA SEMI DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA



Área de Formación Online SEMI-FEMI
Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI)
Fundación Española de Medicina Interna (FEMI)

© Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI)
© Fundación Española de Medicina Interna (FEMI)

Todos los textos, imágenes y documentos presentes en esta publicación son propiedad intelectual de SEMI.

Se autoriza a visualizar e imprimir estos materiales mientras sean respetadas las siguientes condiciones:

1. Los textos, imágenes y documentos solo pueden ser utilizados con fines informativos.
2. Los textos, imágenes y documentos no pueden ser utilizados para propósitos comerciales.
3. Cualquier copia de estos textos, imágenes y documentos, o de parte de los mismos, deberá incluir esta advertencia de derechos reservados y el reconocimiento de la autoría.

Julio de 2022

ISBN: 978-84-09-41869-5

Edita: Multimédica Proyectos, S.L.

C/. Menéndez Pidal, 27 bajo. 28036 Madrid

campussemi@multimedica proyectos.com

www.multimedica proyectos.com

Dr. D. Pablo Pérez Martínez

Director Científico del Instituto Maimónides
de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC)
Catedrático de Medicina, Universidad de Córdoba
Especialista de Medicina Interna
Hospital Universitario Reina Sofía (Córdoba)

Dr. D. Emilio Casariego Vales

Jefe de Servicio de Medicina Interna
Hospital Universitario Lucus Augusti (Lugo)
Expresidente de la Sociedad Española de Medicina Interna
y de la Fundación Española de Medicina Interna



directores
editores

prólogos

La misión de Boehringer Ingelheim, como compañía farmacéutica, familiar y con una larga trayectoria de 137 años de historia es aportar valor a la salud humana y animal a través de la innovación y cumplir con nuestro principal objetivo de desarrollo sostenible: transformar vidas durante generaciones. Esto significa que buscamos continuamente y en todos los eslabones de nuestra cadena de valor nuevas y permanentes maneras de contribuir a la salud de personas y animales, mejorando su calidad de vida, manteniendo siempre nuestro compromiso con la sostenibilidad y el cuidado del planeta.

Por ello Boehringer Ingelheim dedica gran parte de sus inversiones a la investigación y el desarrollo de soluciones innovadoras para necesidades sanitarias no cubiertas. Ello requiere de la colaboración de investigadores y de centros de prestigio de todo el mundo que desarrollan las fases de investigación clínica de acuerdo con los más altos criterios de calidad. Y es en este punto donde España destaca por su contribución a los ensayos clínicos internacionales promovidos por nuestra compañía: durante los últimos 10 años hemos llevado a cabo en nuestro país un promedio de 50 ensayos clínicos internacionales al año, de los cuales el 81 % fueron en fases I y II y el 19 % en fase III. Dicha actividad ha implicado un promedio anual de 290 participaciones de centros, más de 11 000 pacientes involucrados y una inversión de 125 millones de euros (datos oficiales de Profarma del periodo 2012-2021).

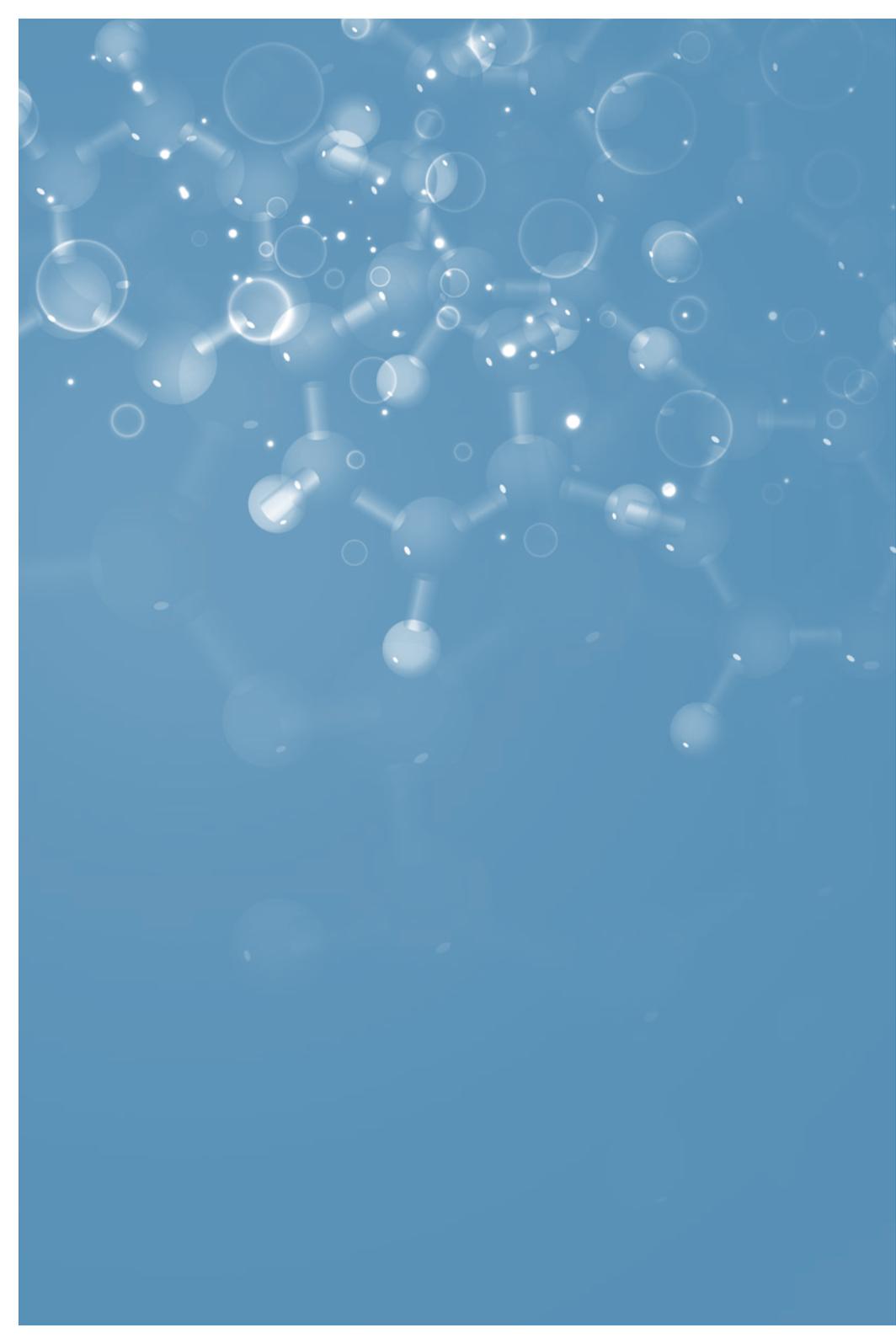
Por otra parte, Boehringer Ingelheim aplica también la innovación continua a la cocreación e implementación de proyectos y servicios de valor para los profesionales sanitarios, que redundan en mejores soluciones para los pacientes. Un ejemplo de ello es nuestra contribución a la creación de la Escuela de Investigación de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), que ofrece formación de alto nivel en investigación clínica. Ser socios estratégicos de dicha Escuela y apoyar la formación de profesionales sanitarios españoles en esta materia es, para Boehringer Ingelheim, un motivo de orgullo, pues juntos, ayudamos a elevar el número de investigadores y el nivel de calidad de la investigación en nuestro país, generando más oportunidades de inversión, más actividad investigadora y mayor "cantera" de potenciales investigadores de primer nivel a escala mundial.

Afianzamos también así nuestro compromiso con la SEMI y con toda la especialidad para seguir siendo socios y trabajando juntos en algo tan importante y estratégico para ambas instituciones como es la investigación y el desarrollo de nuevas soluciones para mejorar la salud.

Este libro aquí presente, junto con los dos anteriormente publicados, son una clara muestra del talento y del capital investigador de la medicina interna de nuestro país. Es justo y merecido, por lo tanto, apoyar a la labor docente de la Escuela de Investigación Clínica de la SEMI para difundir y compartir este conocimiento.

Dr. D. Guillem Bruch

Director Médico en Boehringer-Ingelheim España



Desde sus orígenes, la Medicina Interna ha sido una especialidad clínica indisolublemente ligada a actividades docentes e investigadoras. Sir William Osler definió a los médicos internistas como “médicos hospitalarios distinguidos” y consideraba que la educación médica continuada y la investigación clínica eran elementos esenciales para alcanzar la excelencia clínica.

La Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI) tiene entre sus fines fundacionales la promoción, el fomento y la difusión de las actividades científicas, tanto docentes como investigadoras, relacionadas con la Medicina Interna, así como la formación médica continuada y acreditada por el Sistema Nacional de Salud. En este contexto, pone a disposición de sus asociados los medios adecuados para refrendar y reforzar su conocimiento en distintas materias propias de la especialidad.

Teniendo en cuenta dichos fines, y considerando la importancia que tiene para el especialista en Medicina Interna complementar la actividad asistencial con una investigación clínica innovadora, la junta directiva de la SEMI creó la Escuela de Investigación Clínica SEMI, que comenzó su actividad a fines del año 2019.

Su objetivo es aportar formación continuada de alto valor para mejorar la calidad de la investigación clínica de los médicos internistas, facilitándoles herramientas que les permitan profundizar en aspectos como el diseño, el análisis y la interpretación de los estudios clínicos. Por otro lado, la aparición de nuevas patologías, la creciente complejidad de los escenarios clínicos y el incremento exponencial de novedades terapéuticas y tecnológicas justifican esta necesidad de actualización en la metodología de investigación biomédica que, en definitiva, persigue la búsqueda de soluciones que posibiliten mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Deseo felicitar a la junta directiva de la SEMI por su compromiso activo en la promoción de la investigación clínica y por su visión estratégica al diseñar la Escuela de Investigación Clínica SEMI, un proyecto formativo novedoso, orientado especialmente a los médicos residentes y jóvenes internistas interesados en la investigación. Igualmente, quiero agradecer a los directores docentes de la Escuela, los doctores Pablo Pérez Martínez y Emilio Casariego Vales, por su implicación y su acertada tarea de coordinación. Finalmente, deseo resaltar la especial contribución de la compañía Boehringer-Ingelheim, por su patrocinio a esta iniciativa.

Dr. D. Ricardo Gómez Huelgas

Asesor Docente de la Escuela de Investigación Clínica SEMI
Director de la Unidad de Gestión Clínica de Medicina Interna.
Hospital Regional Universitario de Málaga (Málaga)

Profesor titular de Medicina. Universidad de Málaga (Málaga)

Expresidente de la Sociedad Española de Medicina Interna
y de la Fundación Española de Medicina Interna

Presidente electo de la Federación Europea de Medicina Interna (EFIM)

contenidos

CAPÍTULO 1

Enfermedades infecciosas

Dr. D. Javier de la Fuente Aguado 9

CAPÍTULO 2

Insuficiencia cardiaca

Dra. Dña. Alicia Conde Martel 15

CAPÍTULO 3

Cuidados paliativos

Dra. Dña. Carmen Martínez Velasco 21

CAPÍTULO 4

Enfermedades autoinmunes sistémicas

Dra. Dña. Roser Solans Laqué 28

CAPÍTULO 5

COVID-19 persistente

Dra. Dña. María Teresa Herranz Marín
Dr. D. Sergio Alemán Belando 33

CAPÍTULO 6

Enfermedad tromboembólica venosa

Dra. Dña. Ana Maestre Peiró 38

CAPÍTULO 7

Fibrosis pulmonar

Dr. D. José Manuel Porcel 43

CAPÍTULO 8

Hipercolesterolemia

Dr. D. Francisco Galeano-Valle
Dr. D. Luis A. Álvarez-Sala Walther 48

CAPÍTULO 9

Resistencia a los antimicrobianos

Dr. D. Carlos Dueñas Gutiérrez 54

CAPÍTULO 10

Cronicidad

Dr. D. Máximo Bernabeu-Wittel 60

Enfermedades infecciosas

Dr. D. Javier de la Fuente Aguado
Jefe de Servicio de Medicina Interna
Hospital Povisa (Vigo, Pontevedra)

capítulo 1



Publicación comentada

Jayk Bernal A, Gomes da Silva MM, Musungaie DB et al.; MOVE-OUT Study Group

Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Patients

N Engl J Med. 2022 Feb 10;386(6):509-20. doi: 10.1056/NEJMoa2116044. Epub 2021 Dec 16. PMID: 34914868; PMCID: PMC8693688

Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2116044>

Resumen

Los autores describen la eficacia y la seguridad de un nuevo antiviral frente al coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave de tipo 2 (SARS-CoV-2), el molnupiravir, cuando se administra en los primeros cinco días de aparición de los síntomas de la infección confirmada por SARS-CoV-2 leve o moderada y con al menos un factor de riesgo asociado a una mala evolución.

Se plantean dos objetivos principales:

1. Eficacia del tratamiento, medida por el compuesto de la proporción de sujetos que precisan ingreso hospitalario o fallecen.
2. Seguridad, establecida mediante la frecuencia de efectos adversos de cualquier índole y gravedad.

El diseño es el típico de los estudios prospectivos de los ensayos clínicos siguiendo las fases de aleatorización y enmascaramiento con placebo, esto con un análisis intermedio planificado cuando el número de sujetos tratados fuera el 50% de la muestra calculada.

La administración de molnupiravir 800 mg dos veces al día durante 5 días, en pacientes no hospitalizados con infección leve o moderada por SARS-CoV-2, de menos de 5 días de evolución de los síntomas, reduce el riesgo de hospitalización o muerte en un 3% [intervalo de confianza del 95% [IC95%]: -5,9 a -0,1] sin que asocie ningún incremento en los efectos secundarios.

Antecedentes

Se necesitan nuevos tratamientos para reducir el riesgo de progresión de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19). El molnupiravir es un profármaco antiviral oral activo contra el SARS-CoV-2.

Situación actual y laguna de conocimiento

Durante la fase inicial de la infección por SARS-CoV-2 se produce una alta tasa de replicación viral que disemina la infección, con el posible desarrollo de neumonía y una hiperrespuesta inflamatoria que desencadena un distrés respiratorio para el que es necesario proporcionar soporte ventilatorio y, eventualmente, la muerte del paciente. La utilización precoz, en los primeros días de la infección, de fármacos antivirales o anticuerpos monoclonales en pacientes con factores de riesgo de mala evolución de la infección y con enfermedad leve o moderada podría disminuir, e incluso suprimir, la carga viral, con la subsecuente disminución de las complicaciones derivadas de la propia infección o la respuesta hiperinflamatoria asociada, así como acelerar el proceso de recuperación y disminuir la siembra viral en la comunidad, la diseminación a otras personas susceptibles, los ingresos hospitalarios y, por lo tanto, el colapso de los servicios sanitarios.

El molnupiravir es un profármaco, derivado del nucleósido sintético N4-hidroxicitidina, que tras ser fosforilado intracelularmente inhibe la replicación del SARS-CoV-2 mediante la introducción de errores en la copia del ARN viral generada por la ARN-polimerasa. Los estudios en fase 2 seleccionaron la dosis de 800 mg cada 12 horas como la más conveniente.

Por lo tanto, el razonamiento es claro: los síntomas de la fase precoz están relacionados con la carga viral y la utilización del antiviral en sujetos de alto riesgo de desarrollar complicaciones debería mejorar el pronóstico de la infección.

Planteamiento metodológico

Metodológicamente, la hipótesis está correctamente planteada en los dos aspectos de cualquier fármaco que se prueba en un ensayo clínico: eficacia y seguridad. La hipótesis nula (H_0) sería que no hay diferencia entre el grupo de sujetos incluidos en el tratamiento experimental y el grupo que recibe el placebo, con un horizonte temporal de 29 días, en la respuesta a las dos siguientes cuestiones clave:

1. ¿Es eficaz el molnupiravir en los primeros 5 días de la infección leve o moderada por SARS-CoV-2 en pacientes de alto riesgo para prevenir la hospitalización o la muerte del paciente en el día 29?

2. ¿Es segura su administración en los aspectos de tolerancia y efectos adversos graves respecto a placebo?

Los objetivos secundarios están planteados sobre otros aspectos evolutivos de la infección:

1. Mejoría o progresión de los signos o los síntomas respecto a la línea base, utilizando para ello la Escala Clínica de Progresión de 11 puntos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), y el tiempo hasta la resolución mantenida de los signos o síntomas sin recaída en el día 29.
2. Cambios en la carga viral media desde la basal.

El primer paso es el reclutamiento de los sujetos que deben cumplir los criterios de inclusión y no padecer ninguno de los motivos de exclusión. Ambos criterios deben ser claros y han de estar pormenorizados para establecer de la forma más precisa la población objeto del estudio y que pueda ser comparable, reproducible y equiparable a la de otros estudios de similar diseño.

En este caso, los criterios de inclusión son correctos y están relacionados con la precocidad, la gravedad de la infección y la mayor vulnerabilidad del huésped:

1. Sujetos mayores de edad.
2. Infección leve o moderada, según los criterios de la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de Estados Unidos y de la OMS.
3. Menos de 5 días de evolución de los síntomas.
4. Diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 confirmada en laboratorio; se evita de esta manera la posibilidad de incluir algún paciente con infección respiratoria de otro origen.
5. Como factores de riesgo de la progresión de la infección se incluyeron los referidos ya en artículos previos y ampliamente reconocidos en la literatura científica: edad superior a 60 años, cáncer activo, enfermedad renal crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), obesidad con índice de masa corporal igual o superior a 30 kg/m², afecciones cardíacas graves y diabetes mellitus.

También se delimitan los criterios de exclusión relacionados con la posibilidad de una mala evolución; las toxicidades potenciales del fármaco, especialmente en situaciones en las que se ve afectado su metabolismo, como es la insuficiencia

renal; y que la respuesta no se vea influida por la vacunación o tratamientos concomitantes frente al SARS-CoV-2 fuera de lo que actualmente se considera el estándar de tratamiento, que incluye el uso de antiinflamatorios no esteroideos, antipiréticos y glucocorticoides:

1. La gravedad de la infección, como la necesidad anticipada de hospitalización por COVID-19 en las siguientes 48 horas.
2. La seguridad o el potencial perjuicio del fármaco empleado, como en las situaciones de diálisis o con una tasa de filtración glomerular inferior a 30 mL/min/1,73 m², embarazo, falta de voluntad para usar anticonceptivos durante el periodo de intervención y durante al menos 4 días después de la finalización del régimen, neutropenia severa (inferior a 500 células/mL) y recuento de plaquetas inferior a 100 000/μL.
3. La vacunación, para evitar la interferencia de la vacunación en el curso clínico, que podría alterar los resultados.
4. El uso de anticuerpos monoclonales o antivirales, como el remdesivir, que podrían ejercer una actividad antiviral.

La metodología empleada es la habitual de los ensayos clínicos doble ciego, en los que tanto los investigadores como el propio paciente desconocen la medicación que están recibiendo, dado que los comprimidos que toman son físicamente indistinguibles. De esta manera se evita el sesgo de selección, generalmente inconsciente, de la adscripción de un sujeto a un determinado grupo por parte del investigador.

Los sujetos son asignados de forma aleatoria mediante un sistema centralizado en una ratio de 1 a 1: por cada sujeto que recibe molnupiravir habrá uno que recibirá placebo, de modo que al final ambos grupos tengan un número similar de sujetos.

Otro aspecto destacable del diseño del estudio es que se estratifica a los sujetos en bloques de cuatro teniendo en cuenta el tiempo de evolución de los síntomas (≤ 3 días y > 3 días). De esta forma se intenta asegurar que cuando se efectúe el análisis los grupos estén constituidos por un número similar de sujetos, con características más homogéneas, en este caso la precocidad del tratamiento, evitando así los desequilibrios que podrían influir o sesgar los resultados. Se gana además en precisión, dado que cuanto mayor sea la homogeneidad de cada uno de los estratos menor será la varianza y, por lo tanto, menor será el intervalo de confianza de las distintas estimaciones.

El cálculo del tamaño de la muestra se efectúa teniendo en cuenta que se quiere demostrar la superioridad del fármaco experimental en el objetivo primario con un poder estadístico del 95 %, un nivel de error α del 2,5 % y una tasa de eventos esperada del 6 % en el grupo de molnupiravir y del 12 % en el grupo control. Se utilizan el método iterativo de Miettinen y Nurminen para calcular el intervalo de confianza del 95 % de la diferencia de riesgos ajustada.

Para comparar la diferencia en la proporción de sujetos en los dos grupos de tratamiento en los que no ocurre la hospitalización o la muerte, objetivo principal de eficacia del estudio, se aplica la prueba estratificada *long-rank* y el modelo de riesgo proporcional de Cox, que tiene en cuenta la aparición de los eventos y el tiempo en que estos ocurren. En el caso de los sujetos en los que no se pudo conocer el dato de mortalidad u hospitalización a los 29 días, se recurrió a la estrategia de asignarlos a evolución desfavorable, con el objetivo de aumentar la sensibilidad en el peor de los escenarios.

En el diseño del estudio se incluye un análisis intermedio planificado, cuando la mitad de los sujetos hubieran completado el estudio. Las razones fundamentales para este análisis son de tipo ético: si se detecta un efecto beneficioso o perjudicial no debería esperarse a la finalización del estudio, porque se estaría privando a los pacientes de un tratamiento eficaz, que cambia el curso de la enfermedad, o exponiendo a un riesgo de perjuicio si el nuevo fármaco tiene muchos o graves efectos secundarios. Este tipo de análisis también se pueden efectuar por motivos económicos cuando el tratamiento es fútil, para evitar los onerosos gastos de un ensayo clínico y cerrar una vía de investigación. El estudio debe tener un reclutamiento adecuado y no debe tener sesgos en la asignación, el enmascaramiento, el seguimiento y la adherencia.

La monitorización de los datos, el tratamiento estadístico y, en último término, las recomendaciones de detener o proseguir un estudio recaen en el denominado comité externo de monitorización, compuesto por médicos clínicos, epidemiólogos, bioestadísticos y expertos en cuestiones éticas, idealmente independientes del promotor del ensayo.

En el análisis intermedio se demuestra una reducción en la tasa de eventos, hospitalización o muerte, desde el 14,1 % del grupo control al 7,3 % en el grupo de molnupiravir, una diferencia del 6,7 % con intervalo de confianza del 95 % (IC95%) desde -11,3 a -2,4 %, que no incluye el cero y, por lo tanto, es estadísticamente significativa. Este dato hizo que el comité externo suspendiera el reclutamiento de más pacientes dado el beneficio que suponía la administración del fármaco. Sin

embargo, el análisis final incluyó a todos los pacientes que en el momento de comunicar los resultados del análisis intermedio habían sido incluidos y asignados a un grupo de tratamiento.

En el análisis final la diferencia entre ambos grupos se redujo del 9,7 % en el grupo placebo al 6,8 % en el grupo de molnupiravir, una diferencia del 3 % con un IC95% de -5,9 a -0,1; sigue significativa, pero de menor magnitud. Cuando se evaluaron específicamente las hospitalizaciones o las muertes relacionadas con la COVID-19, la diferencia fue solo del 2,8 %, con IC95% entre -5,7 y 0, por lo que no se considera significativa.

Si se hubiera realizado el análisis con los pacientes no incluidos en el análisis intermedio, la diferencia hubiera favorecido al grupo control: 20/324 (6,17 %) del grupo de molnupiravir desarrollaron eventos frente a 15/322 (4,65 %) del grupo control. Por lo tanto, siempre se debe tener cautela y prudencia en la interpretación de los resultados de este tipo de análisis antes de efectuar una recomendación.

En el análisis de mortalidad se observó solo 1 muerte (0,1 %) en el grupo de molnupiravir, frente a 9 (1,3 %) en el grupo placebo, con una reducción relativa del riesgo del 89 % (IC95%: 14-99).

Sin embargo, cuando se efectuó el análisis preespecificado de los diferentes subgrupos hubo una incertidumbre sustancial acerca de la magnitud de estos efectos. De hecho, los resultados favorecerían al grupo placebo en los subgrupos que tenían anticuerpos basales frente al SARS-CoV-2, baja carga viral y diabetes, y en distintas razas y regiones.

En el análisis de evolución de los síntomas hubo una mayor proporción de sujetos con mejoría o resolución de los síntomas o signos en el grupo de molnupiravir que en el placebo en los días 5, 10 y 15.

También en el análisis virológico de los datos disponibles en el momento de la redacción del artículo (77,6 % de todos los pacientes aleatorizados) se apreció una mayor reducción sobre la carga viral basal en el grupo del molnupiravir en los días 3, 5 y 10.

En el objetivo de seguridad, no se apreció una diferencia significativa en la tasa de eventos adversos entre los dos grupos: ni global (30,4 % en el molnupiravir frente al 33 % en el grupo placebo) ni los considerados relacionados con el tratamiento (8 % frente a 8,4 %, respectivamente). El desarrollo de neumonía por COVID-19 se consideró como efecto adverso, y fue reportada en el 6,3 % de los casos tratados con molnupiravir y el 9,6 % en los casos tratados con placebo.

La conclusión final principal es que la administración de molnupiravir en los primeros 5 días de la infección por SARS-CoV-2 reduce el riesgo de hospitalización o muerte en adultos no vacunados y con factores de riesgo de mala evolución.

Fortalezas y debilidades

Las principales fortalezas del estudio son el correcto diseño en lo referente al ámbito de los criterios de inclusión y exclusión, el amplio tamaño de la muestra reclutada y el carácter multicéntrico e internacional, ya que se incluye a sujetos de distintas razas, países y sistemas sanitarios. Esto fortalece la validez externa del estudio, ya que los resultados teóricamente no se verían influidos por la variabilidad en la práctica clínica en cada centro o país, especialmente en lo que respecta al mayor o menor umbral para el ingreso hospitalario, uno de los eventos considerados como fracaso del tratamiento, y se corresponderían con lo que ocurre en la práctica clínica en el mundo real.

Las principales debilidades son las siguientes:

1. Desequilibrio en la asignación: Aunque se efectuó una asignación aleatoria en bloques, hubo un desequilibrio en la asignación, con una mayor proporción de mujeres en el grupo de tratamiento con molnupiravir, especialmente en el momento de realizar el análisis intermedio. Dado el mejor pronóstico de la infección en las mujeres, esto puede condicionar los resultados. Los autores efectuaron un subanálisis ajustado por sexo, pero habría sido preferible mostrar el resultado estratificado para cada sexo en función del tratamiento asignado.
2. La presencia de anticuerpos neutralizantes frente a SARS-CoV-2 en casi el 20% de los sujetos, que puede afectar al curso clínico de la infección y, por lo tanto, atenuar los efectos del tratamiento experimental.
3. No se tienen en cuenta las diferencias en el curso clínico de las distintas variantes del SARS-CoV-2 aisladas en el estudio. Esto podría explicar la diferencia observada en hospitalización y mortalidad entre los primeros pacientes, incluidos en el análisis intermedio, y los reclutados después, en los que las variantes del SARS-CoV-2 más benignas podrían ser más prevalentes.

Conclusiones

El molnupiravir, utilizado precozmente en pacientes que no hayan sido vacunados ni hayan pasado previamente la infección, puede reducir de una forma modesta la tasa de hospitalización y la mortalidad. Desde el punto de vista clínico, los resultados son muy discretos, dada la magnitud de la diferencia respecto al grupo control. Sin embargo, desde el punto de vista de la salud pública, la disminución de ingresos en una pandemia es muy relevante, ya que evita el colapso del sistema sanitario y disminuye el consumo de recursos.

Bibliografía

- Jayk Bernal A, Gomes da Silva MM, Musungaie DBet al.; MOVE-OUT Study Group. Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Patients. *N Engl J Med.* 2022 Feb 10;386(6):509-20.
- Wayant C, Vassar M. A comparison of matched interim analysis publications and final analysis publications in oncology clinical trials. *Ann Oncol.* 2018 Dec 1;29(12):2384-90.
- Kumar A, Chakraborty BS. Interim analysis: A rational approach of decision making in clinical trial. *J Adv Pharm Technol Res.* 2016 Oct-Dec;7(4):118-22.
- Deo SV, Deo V, Sundaram V. Survival analysis-part 2: Cox proportional hazards model. *Indian J Thorac Cardiovasc Surg.* 2021 Mar;37(2):229-33.
- Bland JM, Altman DG. The logrank test. *BMJ.* 2004 May 1;328(7447):1073. doi: 10.1136/bmj.328.7447.1073.

Preguntas de evaluación

1. En la comparación entre dos cohortes del riesgo de aparición de un evento a lo largo del tiempo, como la mortalidad, ¿qué se debería utilizar para detectar la magnitud de las diferencias con sus intervalos de confianza?

- a) La prueba de χ^2 (chi o ji al cuadrado) de Pearson con corrección de Yates.
- b) El *long-rank test*.
- c) El modelo de riesgo proporcional de Cox.
- d) Las curvas de Kaplan-Meier.

Respuesta correcta: c.

El *long-rank test* es el método más empleado para comparar la supervivencia de los distintos grupos, ya que incluye todo el periodo de seguimiento y no la supervivencia en un punto arbitrario de las curvas. Es una prueba de significación estadística pura, pero no ofrece información acerca de la magnitud de las diferencias entre los grupos y de su intervalo de confianza. Para ello se utiliza el modelo de riesgo proporcional de Cox.

2. ¿Cuál de las siguientes no figura entre las ventajas de la estratificación en bloques?

- a) Aumentar la potencia estadística de la prueba porque la variabilidad debida a la heterogeneidad de la muestra disminuye en cada bloque.
- b) Permite acotar posibles interacciones entre los bloques y el tratamiento.
- c) Asegurar un balance periódico en el número de sujetos asignados a cada grupo de intervención.
- d) Permite evaluar el efecto del tratamiento en diferentes circunstancias, lo que amplía la base inferencial del experimento.

Respuesta correcta: b.

La estratificación por bloques permite analizar y estimar la influencia que distintos factores (variables) puedan ejercer sobre el pronóstico o resultado de un tratamiento, intervención, etc. Deben ser múltiplos de los grupos de estudio. Cuantos más bloques se establezcan, menor será la variabilidad en cada uno de ellos, lo que aumentará la potencia estadística al disminuir la variabilidad de cada sujeto. Si el experimento se interrumpe de forma precoz o si se realiza un análisis intermedio, el número de sujetos asignados en cada grupo estará balanceado. Sin embargo, la asignación estratificada por bloques no puede detectar si hay interacciones entre cada bloque y el tratamiento.

3. Señale la respuesta correcta respecto al análisis intermedio:

- a) Solo tienen valor cuando están preespecificados en el diseño del estudio.
- b) Deben hacerse a la mitad del estudio para evitar gastos innecesarios en el caso de que no se detecten diferencias.
- c) Solo pueden hacerse por un comité externo independiente.
- d) Deben interpretarse con cautela para intentar evitar errores aleatorios.

Respuesta correcta: d.

El análisis intermedio permite la interrupción de un ensayo clínico cuando detecta un beneficio o perjuicio claro del tratamiento experimental. Lo ideal es que estén prefijados de antemano en el diseño del estudio en función de la estimación del resultado esperado. Sin embargo, cuando se detecta un efecto grave no hay que esperar a llegar al número prefijado en el estudio para realizar el análisis que pueda establecer o determinar la causa del efecto. Con este mismo argumento, tampoco es obligatorio que se efectúe a la mitad del estudio. Es preferible, pero no obligatorio, que sea llevado a cabo por un comité externo al promotor del estudio. Cuando, como en la publicación comentada sobre el ensayo con molnupiravir, la diferencia detectada es pequeña, es aconsejable la cautela en su interpretación y es preferible terminar el estudio.

Insuficiencia cardiaca

Dra. Dña. Alicia Conde Martel
Servicio de Medicina Interna
Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín (Las Palmas)

capítulo 2

Publicación comentada

Anker SD, Butler J, Filippatos G et al.

Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction

N Engl J Med. 2021;385:1451-61. doi: 10.1056/NEJMoa2107038

Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2107038>

Resumen

El artículo que se analiza es un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, que evalúa la eficacia de la empagliflozina en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca (IC) con fracción de eyección preservada (FEp).

Para poder examinar la metodología de un ensayo clínico aleatorizado (ECA), es preciso que se describan detalladamente su diseño, su ejecución, el análisis y los resultados. Se han elaborado distintas directrices para mejorar la comunicación de los contenidos de un ensayo clínico, como la declaración SPIRIT o la declaración CONSORT (acrónimo de *consolidated standards of reporting trials*). Esta última consta de una lista de verificación de 25 ítems que deberían incluirse en todo informe de un ensayo clínico. Se ha traducido a distintos idiomas, incluyendo el español (http://www.consort-statement.org/Media/Default/Downloads/Translations/Spanish_es/Spanish%20CONSORT%20Checklist.pdf). En la evaluación del ensayo clínico seleccionado se seguirán dichas directrices.

Es importante reseñar que, como se expresa en el estudio, su diseño y metodología se ha publicado previamente de forma más detallada (véase Anker *et al.*, 2019).

Las guías CONSORT indican que el **resumen** o *abstract* debe estar estructurado en apartados, incluidos los de introducción, métodos, resultados y conclusiones, tal como se presenta en esta publicación.

En la introducción se expresa muy brevemente el contexto clínico, así como el interés y la necesidad de realizar el estudio. En pacientes con IC y fracción de eyección reducida (FEr), los inhibidores del contrantransportador de sodio y glucosa tipo 2 (iSGLT-2) reducen el riesgo de hospitalización por IC, pero se desconocen sus efectos en pacientes con IC y FEp.

La metodología comienza especificando el diseño o tipo de estudio realizado: un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. Expresa el número de pacientes incluidos, 5998, así como los principales criterios de inclusión, que son presentar IC en clase funcional II a IV, con fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) superior al 40%. También se expresa la intervención tras la aleatorización, la administración de 10 mg diarios de empagliflozina o placebo, añadidos al tratamiento habitual. Finalmente, da a conocer el objetivo primario o principal, que fue un objetivo combinado de muerte cardiovascular u hospitalizaciones por IC.

Los resultados recogen el tiempo de seguimiento (26,2 meses de mediana) y el número de eventos primarios en cada grupo, que fue inferior en el grupo de empagliflozina (13,8% frente a 17,1%), con un el *hazard ratio* (HR) de 0,79 y un su intervalo de confianza del 95% (IC95%) de 0,69 a 0,90 ($p < 0,001$). Se describe que el efecto en el grupo de empagliflozina se relacionó fundamentalmente con un menor riesgo de hospitalización (HR: 0,73; IC95%: 0,61-0,88; $p < 0,001$). Otro aspecto muy destacable es que el efecto de la empagliflozina fue independiente de la presencia o no de diabetes. Respecto a los efectos adversos o seguridad, se comunicaron infecciones genitales y del tracto urinario no complicadas con mayor frecuencia en el grupo de empagliflozina.

Como conclusión, se expresa que la empagliflozina redujo el riesgo combinado de muerte cardiovascular u hospitalizaciones por IC en pacientes con IC y FEp con independencia de la presencia o ausencia de diabetes.

Situación actual y laguna de conocimiento

Según las guías CONSORT, en la **introducción** se deben reflejar los antecedentes científicos y la justificación de la realización del estudio con los objetivos específicos o hipótesis.

En la introducción del estudio se expresan los antecedentes que justifican su realización. Los pacientes con IC se presentan con FEr o FEp. Mientras que para el tra-

tamiento de la IC con FEr se dispone de varios fármacos que actúan atenuando la sobreactivación neurohormonal y que han demostrado reducir la morbimortalidad, las opciones terapéuticas para la IC con FEp son limitadas. Hasta la publicación de este estudio, ningún fármaco había demostrado de forma consistente reducir la morbimortalidad en los pacientes con IC y FEp. Únicamente se ha descrito algún beneficio en subgrupos de pacientes con antagonistas de los receptores de mineralocorticoides e inhibidores de la neprilisina, pero la magnitud de estos efectos ha sido modesta.

Los iSGLT-2 han demostrado reducir el desarrollo y la progresión de IC en pacientes con diabetes tipo 2 y también en pacientes con IC y FEr. Sin embargo, el efecto de estos fármacos en pacientes con IC y FEp no se ha estudiado bien y se desconoce su beneficio. Para dar respuesta a esta cuestión se realiza el estudio.

Planteamiento metodológico

Pregunta clínica

La pregunta clínica de este estudio es clara y está bien formulada. Se plantea si en pacientes con IC y FEp la empagliflozina reduce el riesgo combinado de muerte cardiovascular u hospitalizaciones por IC.

La pregunta clínica debe formularse dando respuesta a varios aspectos, reflejados en el acrónimo PICO: P, paciente o población en la que va a ser aplicada; I, intervención que está siendo considerada; C, comparación que se va a realizar; O, *outcomes* o resultados de interés.

Se pueden identificar estos componentes en la pregunta clínica planteada: evaluar en pacientes con IC y FEp (población) el beneficio clínico de añadir la empagliflozina al tratamiento habitual (intervención) en comparado con placebo (comparación), y se evalúa para ello como resultado principal la combinación de mortalidad cardiovascular u hospitalizaciones por IC (resultado o *outcome*).

Siguiendo las directrices CONSORT, en el capítulo de **métodos** de un ensayo clínico se deben considerar los siguientes aspectos: diseño del ensayo, participantes, intervenciones, resultados, tamaño muestral, aleatorización, enmascaramiento y métodos estadísticos.

Justificación del diseño

El diseño del estudio es un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos, que constituye el mejor tipo de estudio para analizar la eficacia y la seguridad de un tratamiento farmacológico.

Un ensayo clínico es un tipo de estudio experimental, en el que el investigador introduce la intervención o elemento que se quiere valorar; en este caso, el tratamiento con empagliflozina. Se trata de un ensayo clínico controlado, es decir, con un grupo control al que se administra placebo, que se compara con el grupo de tratamiento. Además, el estudio es aleatorizado, es decir, la asignación de los individuos a los grupos de estudio se realiza de forma aleatoria, con la finalidad de conseguir que la distribución en ambos grupos sea similar.

Participantes. Se expresan, como indican las guías CONSORT, los criterios de selección (inclusión y exclusión) de los participantes, su procedencia, la técnica de captación y el tiempo de inclusión.

Se definen los criterios de inclusión: pacientes con edad igual o superior a 18 años, con IC en clase funcional II-IV de la New York Heart Association (NYHA) y FEVI superior al 40 %, con valor de prohormona N-terminal del péptido natriurético tipo B (NT-proBNP) superior a 300 pg/mL o, en pacientes con fibrilación auricular, superior a 900 pg/mL. También se reflejan los criterios de exclusión: la presencia de patología que pudiera cambiar el curso clínico con independencia de la IC. Se hace referencia al anexo, disponible en la versión electrónica del artículo, en el que se agrupan los numerosos criterios de exclusión en cuatro grandes grupos.

Intervenciones. La intervención realizada está claramente reflejada: recibir empagliflozina 10 mg diarios o placebo como añadido al tratamiento habitual de la IC tras la aleatorización.

Variable respuesta o resultados. La variable respuesta o resultado principal y los resultados secundarios se describen claramente. El resultado primario es un resultado combinado de muerte cardiovascular u hospitalización por insuficiencia cardiaca, analizado como tiempo hasta el primer evento. Se definen dos resultados secundarios: uno, la ocurrencia de todas las hospitalizaciones por IC, incluyendo las hospitalizaciones recurrentes; otro, la tasa de disminución de la tasa de filtrado glomerular estimado (TFGe) durante el tratamiento doble ciego. Se incluyen, además, otros resultados preespecificados.

Tamaño muestral. Se describe el tamaño muestral estimado y la forma de calcularlo. Se planificó incluir 4125 pacientes (con opción de dar cabida hasta 6000) para obtener 841 eventos primarios, con una potencia del 90 %, nivel de significación α de 0,05. Se expresa la tasa anual de eventos estimada en el grupo placebo (10 %) y el periodo de reclutamiento (18 meses) y de seguimiento (20 meses).

Aleatorización. Se especifica el método utilizado para la aleatorización. Se utiliza un diseño de bloques permutados, y se estratifica por región geográfica, presencia de diabetes, TFGe (<60 o ≥ 60 mL/min/1,73 m²) y FEVI (<50 % o ≥ 50 %) en el momento del cribado. Se plantea anticipadamente que la mitad de los pacientes no tuvieran diabetes en el momento de inclusión. Además, se expresa que los pacientes se asignan aleatoriamente en una proporción de 1:1.

Enmascaramiento. Se indica que el estudio era doble ciego, es decir, que ni el paciente ni el investigador conocen el tratamiento recibido. Sin embargo, los mecanismos de ocultación de la asignación no se especifican.

Métodos estadísticos. Se describe el método estadístico utilizado para comparar los grupos respecto a la variable principal y las secundarias. Se indica que se realiza el análisis por intención de tratar, como recomiendan las guías CONSORT. Es decir, los pacientes se analizan de acuerdo al grupo en que fueron asignados, con independencia de que recibieran o no el tratamiento correspondiente. Para evaluar el objetivo principal, se precisa analizar el tiempo transcurrido hasta el evento analizado. Para ello se utilizó el análisis de riesgos proporcionales de Cox, ajustando por covariables preespecificadas. Se expresa también la forma de evaluar los resultados secundarios y el análisis de subgrupos.

Resultados

Los resultados dan respuesta a los objetivos planteados, y muestran la magnitud del efecto obtenido con la administración de empagliflozina tanto en el objetivo principal como en sus componentes y en los objetivos secundarios.

Según las directrices CONSORT, en los **resultados** se debe expresar la siguiente información: flujo de participantes, reclutamiento, datos basales, números analizados, resultados y estimación, análisis secundarios y daños.

Flujo de participantes. En el texto se indica el número de pacientes en los que se realizó el cribado antes de la inclusión (11 583) y el número de pacientes finalmente

aleatorizados (5988). También los pacientes incluidos en cada brazo: 2997 con empagliflozina y 2991 con placebo. El flujo de pacientes recomendado en las guías CONSORT se incluyó en el anexo electrónico, y se expresaban las pérdidas y las exclusiones después de la aleatorización y sus motivos.

Reclutamiento. Se definen los periodos de reclutamiento. Se indica el tiempo entre la primera visita o de cribado y la segunda visita de aleatorización (4-28 días). Se expresa el tiempo de reclutamiento (18 meses), de seguimiento (mediana de 26,2 meses) y la causa de finalización.

Datos basales. Las características basales de los pacientes de cada grupo después de la aleatorización se presentan en una tabla. Se observa que los pacientes eran similares en cuanto a edad, sexo, raza, clase funcional y la mayoría de variables relevantes, incluidas las comorbilidades y los ingresos previos. En una tabla suplementaria se presenta el tratamiento basal de los pacientes, que también era similar en ambos grupos.

Hay que reseñar que, aunque el azar tiende a producir grupos comparables, no lo asegura. Por tanto, es importante reflejar las características de ambos grupos después de la aleatorización, para constatar que se logran grupos similares en las características basales.

Números analizados. Se especifica el número de participantes aleatorizados a cada grupo, que coinciden con los pacientes analizados. Se consideran los eventos ocurridos en cada grupo, (análisis por intención de tratar).

Resultados y estimación. Se expresan los resultados obtenidos para el objetivo principal y los objetivos secundarios en cada grupo y el efecto estimado se expresa como *hazard ratio* (HR) y su precisión (intervalo de confianza del 95 %).

Análisis secundarios. Se especifican los resultados obtenidos para los objetivos secundarios. Se distingue entre los objetivos secundarios preespecificados (número de hospitalizaciones totales y reducción del filtrado glomerular) y los objetivos exploratorios (cambios en calidad de vida, hospitalizaciones totales por cualquier causa, objetivo compuesto renal, inicio de diabetes o mortalidad por cualquier causa).

Daños. Se describen los daños o efectos adversos de cada grupo, en el epígrafe de seguridad y en una tabla suplementaria. Se recoge el número de casos en que se suspendió la medicación del ensayo por efectos adversos (19,1 % en el grupo de empagliflozina y 18,4 % en el grupo placebo). También se recoge el porcentaje de efectos adversos serios (47,9 % en el grupo de empagliflozina y 51,6 % en el grupo placebo).

Finalmente, se expresa que las infecciones genitales y urinarias no complicadas y la hipotensión fueron más frecuentes en el grupo tratado con empagliflozina.

Conclusiones

Las conclusiones dan respuesta al objetivo planteado. El tratamiento con empagliflozina reduce el riesgo combinado de muerte cardiovascular u hospitalizaciones por IC en pacientes con IC y FEp, con independencia de la presencia o ausencia de diabetes.

Según las directrices CONSORT, en la **discusión** se deben indicar las limitaciones, la generalización y la interpretación.

Fortalezas y debilidades

Como fortalezas del estudio hay que reseñar las siguientes:

- El diseño del estudio, un ensayo clínico aleatorizado, controlado con placebo, que es el tipo de estudio que proporciona la mejor evidencia de la eficacia de la intervención: la eficacia del tratamiento con empagliflozina para reducir la mortalidad cardiovascular y las hospitalizaciones por IC en pacientes con IC y FEp.
- La estratificación de la aleatorización considerando la presencia o no de diabetes y de enfermedad renal crónica, así como la FEVI, permitió obtener subgrupos con un número equiparable y considerable de pacientes.
- Los resultados de los análisis de subgrupos son consistentes para la mayoría de los aspectos estudiados, incluidos el sexo, la presencia o ausencia de diabetes, la fibrilación auricular, la hospitalización previa por IC, los valores de NT-proBNP y el tratamiento previo con inhibidores del sistema renina-angiotensina.

Como debilidades, se pueden considerar las siguientes:

- El elevado número de pacientes en que se realizó el cribado y finalmente no fueron incluidos (5595 de 11 583), en su mayoría por no cumplir los criterios de inclusión (reflejados en el anexo). El más frecuente fue no alcanzar el valor de NT-proBNP requerido (77,8% de los casos excluidos).

- Los criterios de exclusión, detallados en el anexo electrónico, son muy numerosos, lo cual podría afectar a la validez externa del estudio y limitar la generalización de los resultados.

Conclusiones

Se concluye que la empagliflozina redujo el riesgo combinado de muerte cardiovascular u hospitalizaciones por IC en pacientes con IC y FEp. Este beneficio fue consistente en los subgrupos preespecificados y se observó con independencia de la presencia o ausencia de diabetes.

Los resultados de este ensayo clínico tienen una gran relevancia y repercusión en la práctica clínica. De hecho, este estudio ya ha ampliado las indicaciones de la empagliflozina que se recogen en la ficha técnica: IC crónica sintomática, independientemente del tipo de IC, ya sea con FEr o con FEp.

Las directrices CONSORT, finalmente, indican que se debe expresar el registro, el protocolo y la financiación.

Registro. Todo ensayo clínico debe estar registrado y aportar su número de registro, como se realiza en el Emperor (<http://clinicaltrials.gov/show/NCT03057951>).

Acceso al protocolo completo. En el estudio se expresa que el diseño se ha publicado en detalle previamente. Además, se remite a un anexo disponible en formato electrónico que incluye la mayor parte de los aspectos incluidos en el protocolo.

Fuentes de financiación. Se refleja la fuente de financiación (Boehringer Ingelheim y Eli Lilly).

Bibliografía

- Chan AW, Tetzlaff JM, Altman DG et al. SPIRIT 2013 statement: defining standard protocol items for clinical trials. *Ann Intern Med* 2013; 158:200-7. doi.org/10.7326/0003-4819-158-3-201302050-00583.
- Schulz KF, Altman DG, Moher D, CONSORT group. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332. doi: 10.1136/bmj.c332: 10.1136/bmj.c332.
- Anker SD, Butler J, Filippatos G et al. Evaluation of the effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibition with empagliflozin on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure and a preserved ejection fraction: rationale for and design of the EMPEROR-Preserved Trial. *Eur J Heart Fail*. 2019;21:1279-87. doi: 10.1002/ejhf.1596.

Preguntas de evaluación

1. Señale la afirmación incorrecta en relación con el estudio EMPEROR-Preserved:

- El diseño del ensayo se ha publicado previamente de forma detallada en otro artículo.
- Se trata de un estudio aleatorizado y simple ciego.
- Se definen como criterios de inclusión los siguientes: edad ≥ 18 años, clase funcional II-IV de la NYHA, NT-proBNP > 300 pg/mL o > 900 pg/mL en caso de fibrilación auricular.
- Se trata de un estudio controlado con placebo, en el que la intervención fue administrar empagliflozina 10 mg o placebo después de la aleatorización.

Respuesta correcta: b.

El estudio es doble ciego, es decir, que ni el paciente ni el investigador conocen la asignación. Son afirmaciones correctas las relativas a que el diseño del estudio se había publicado previamente y que se trata de un estudio controlado con placebo en el que se administró empagliflozina 10 mg o placebo después de la aleatorización. Los criterios de inclusión enumerados también son correctos.

2. Señale la afirmación incorrecta respecto a la metodología del estudio EMPEROR-Preserved:

- El estudio describe el método seguido para la aleatorización de los pacientes.
- El estudio refleja, de acuerdo con las recomendaciones CONSORT, los daños o efectos adversos producidos. Describe un porcentaje de suspensión del fármaco similar en el grupo de empagliflozina y de placebo.
- El análisis estadístico se realiza por intención de tratar, que significa que los pacientes se analizan de acuerdo al grupo en que fueron asignados (placebo o tratamiento), con independencia de que finalmente recibieran o no el tratamiento asignado.
- Los criterios de exclusión vienen claramente definidos en el texto del estudio.

Respuesta correcta: d.

Es incorrecto decir que los criterios de exclusión vienen claramente definidos en el texto del artículo. En el texto se expresan de forma generalizada los criterios de exclusión, que son muy numerosos, y se detallan en un anexo disponible en formato electrónico. El resto de las afirmaciones son correctas. El estudio describe el método de aleatorización utilizado (bloques permutados) y refleja los efectos adversos en ambos grupos, con un porcentaje de suspensión de la medicación similar en el grupo de empagliflozina y de placebo. El análisis estadístico se realizó por intención de tratar, como recomiendan las guías CONSORT.

3. Señale la afirmación correcta respecto al estudio EMPEROR-Preserved:

- El número de pacientes en que se realizó el cribado fue bastante similar al de los que finalmente se aleatorizaron.
- La principal causa de no incluir a los pacientes en el estudio fue la negativa a participar.
- El estudio concluye que la empagliflozina redujo el riesgo combinado de muerte cardiovascular u hospitalizaciones por IC en pacientes con IC y FEp.
- Un objetivo secundario fue la mortalidad por cualquier causa.

Respuesta correcta: c.

La principal conclusión del estudio es que la empagliflozina redujo el riesgo combinado de muerte cardiovascular u hospitalizaciones por IC en pacientes con IC y FEp. Los resultados de este estudio han tenido una gran repercusión en la práctica clínica y han dado lugar a la ampliación de las indicaciones de uso de la empagliflozina a los pacientes con IC (con independencia de la FEVI).

Es falso que el número de pacientes en los que se realizó el cribado fuera bastante similar al de los que finalmente se aleatorizaron. Se realizó el cribado en más de 11 500 pacientes y finalmente se incluyó a 5998. La principal causa de exclusión fue no cumplir los criterios de inclusión; concretamente, no alcanzar el valor de NT-proBNP requerido. La mortalidad por cualquier causa no fue un objetivo secundario, sino un objetivo exploratorio.

Cuidados paliativos

Dra. Dña. Carmen Martínez Velasco
Servicio de Medicina Interna
Hospital García Orcoyen (Estella, Navarra)

capítulo 3

Publicación comentada (I)

Clark MD, Halford Z, Herndon C, Middendorf E

Evaluation of Antibiotic Initiation Tools in End-of-Life Care

Am J Hosp Palliat Med. 2022;39(3) 274-81. Epub 2021 Jun 25. doi: 10.1177/10499091211027806

Disponible en: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/10499091211027806>

Resumen

¿La prescripción de antibióticos en pacientes en fase paliativa, ingresados en unidades de larga estancia, reúne criterios de indicación? Este trabajo es un estudio analítico descriptivo, retrospectivo, multicéntrico, de 18 meses de duración, en el que a pacientes en fase paliativa, ingresados, se les prescribió y administró tratamiento antibiótico por diferentes causas. A 172 pacientes durante este intervalo de tiempo se les indicaron 201 tandas de tratamiento antibiótico, en los cuales se valoró que la indicación fuera correcta siguiendo los criterios de Loeb (conjunto mínimo de datos necesarios para el inicio de la administración de antibióticos en centros de media estancia).

Situación actual y laguna de conocimiento

Los pacientes en cuidados paliativos sufren frecuentemente complicaciones clínicas de probable etiología infecciosa y muchas veces tenemos que considerar si hay que comenzar o no la administración de tratamientos antibióticos. Hay muy poca información sobre el uso apropiado de estos tratamientos, que en la mayoría de los casos se prescriben empíricamente, así como de su impacto en el manejo de los síntomas que sufren estos pacientes. Recibir antibióticos, además de requerir accesos vasculares, puede acarrear también la aparición de nuevos e indeseables síntomas, como anorexia, náuseas, flatulencia, dolor abdominal, diarreas y otros, sin olvidar que también pueden tener lugar los efectos derivados de las interacciones medicamentosas.

Tras una conferencia de consenso al respecto de estas cuestiones, se establecieron los criterios de Loeb (2001) con el objetivo de reducir prescripciones de antibióticos probablemente inadecuadas en unidades de larga estancia.

Planteamiento metodológico

Se trata de un estudio retrospectivo, que trata de conocer si la prescripción de antibióticos se correlaciona o consigue mejoría sintomática en pacientes al final de la vida. Por tanto, se recogieron datos demográficos, datos de ingreso en el hospital, antibióticos prescritos, duración del tratamiento, secundarismos, tipo de infección y síntomas, entre otros. No consta información sobre la condición clínica basal de los pacientes.

El objetivo primario del estudio que se presenta ha sido describir qué porcentaje de antibióticos tuvieron una prescripción correcta según los criterios de Loeb, y como objetivo secundario se evaluaron también los siguientes aspectos:

1. El número de pacientes en los que se consiguió la resolución sintomática.
2. El número de tandas de antibiótico que se completaron correctamente.
3. Efectos adversos secundarios correctamente documentados.

Todo ello con la idea de responder a las dudas expresadas con anterioridad sobre la adecuación terapéutica, la eficacia y la seguridad.

Resultados y conclusiones

Muchos pacientes reciben tratamientos antibióticos al final de su vida. La bibliografía sobre el tema arroja datos inquietantes. Hasta casi un 90% de los pacientes en fase terminal ha recibido tratamiento antibiótico en la última semana de su vida, y esto ocurre quizá por la ausencia de una guía que apoye la toma de decisiones cuando se trata a pacientes en esta fase de enfermedad.

En este trabajo, y siguiendo los criterios de Loeb, solo el 42% de las prescripciones fueron adecuadas, y en ellas se consiguió la mejoría sintomática tan solo en el 60% de los pacientes.

Con el tratamiento de las infecciones de orina se consiguió un mejor alivio sintomático si se compara con infecciones de otras localizaciones, y la localización respiratoria fue la segunda en obtener un beneficio. Por otra parte, la prescripción en infecciones cutáneas (úlceras, etc.) fue la más adecuada en cuanto a indicación.

Los antibióticos prescritos con más frecuencia fueron los betalactámicos y las quinolonas.

Fortalezas y debilidades

Se trata de un trabajo bien ejecutado pero débil, ya que los resultados obtenidos son relativamente inconsistentes, dada la ausencia de correlación obtenida entre la potencial correcta indicación de la antibioterapia y la resolución sintomática. Bien es cierto que establecer un diagnóstico de infección en este tipo de pacientes es todo un reto y, por otra parte, documentar además una resolución sintomática puede ser bastante subjetivo. No conocemos nada sobre si se trataba de pacientes oncológicos o no, y podría haber diferencias en estos grupos de pacientes, cuyas trayectorias de fin de vida pueden diferir.

La ausencia generalizada de estudios de cohortes que comparen subgrupos de pacientes que recibieron antibióticos con los que no es un fracaso, ya que hace que sea imposible validar de forma segura la efectividad de los antibióticos en estos pacientes.

Conclusiones

La finalidad de iniciar un ciclo de tratamiento antibiótico en un paciente en cuidados paliativos en la fase final de su proceso es el alivio sintomático. No obstante, se ha observado que el inicio de tratamiento antibiótico en este tipo de pacientes, ingresados en hospitales de larga estancia, no ha cumplido muy frecuentemente criterios de indicación. De hecho, menos de la mitad de las prescripciones de antibióticos consiguieron resolver los síntomas de los pacientes a pesar de haberse completado el curso de antibióticos en la mayoría de ellos. En este sentido, no ha se ha podido documentar una correlación entre el tratamiento administrado y la resolución de los síntomas, puesto que casi el 50% de los pacientes mejoraron sintomáticamente independientemente de la adecuación de la indicación (lo que hace plantearse hasta cierto punto la validez de los criterios de Loeb en este tipo de pacientes). Así, no se consigue esclarecer la toma de decisiones en cuanto al tratamiento sintomático con antibióticos en estos pacientes.

El uso apropiado de antibióticos en pacientes terminales, por tanto, precisa del diseño de trabajos de investigación adicionales y con diferente metodología.

Preguntas de evaluación

1. ¿Tiene una indicación clara el tratamiento antibiótico en pacientes en cuidados paliativos ingresados?

- a) Un paciente en fase paliativa debe recibir tratamiento sintomático.
- b) Siempre que haya una sospecha de infección se deben realizar las maniobras diagnósticas precisas para adecuar el tratamiento antibiótico.
- c) El tratamiento antibiótico en un paciente paliativo está destinado al alivio sintomático.
- d) Las respuestas a y c son correctas.

Respuesta correcta: d.

En los pacientes en fase de cuidados paliativos, cuando se presentan infecciones, los médicos pueden utilizar el tratamiento antibiótico como parte del tratamiento que tiene como objeto mejorar la sintomatología del paciente de una manera no invasiva. Generalmente, el esquema antibiótico es empírico.

2. En los pacientes en cuidados paliativos ingresados, ¿cuáles son las infecciones que mejor responden sintomáticamente al iniciarse un tratamiento antibiótico?

- a) Las infecciones de la piel y los tejidos blandos.
- b) Las infecciones respiratorias.
- c) Las infecciones del tracto urinario.
- d) Todas las infecciones responden muy bien.

Respuesta correcta: c.

Las infecciones del tracto urinario son las que producen una mayor respuesta sintomática, seguidas por las del tracto respiratorio. Las infecciones de la piel y los tejidos blandos son las que mejor cumplen los criterios de prescripción.

3. ¿Qué podría producir una prescripción inadecuada de tratamiento antibiótico?

- a) Diarrea por *Clostridium difficile*.
- b) Necesidad de colocar accesos invasivos.
- c) Prolongación del proceso de morir.
- d) Todas las respuestas anteriores son correctas.

Respuesta correcta: d.

Se han descrito efectos adversos por el uso de antibióticos, como los derivados de la necesidad de emplear equipos invasivos para su administración, el alto riesgo de infecciones oportunistas secundarias, como la infección por *Clostridium difficile*, y la prolongación del proceso de muerte. Un estudio reciente ha revelado que los pacientes en preagonía o agonía crean un reservorio de bacterias multirresistentes debido al mayor uso de antibióticos al final de la vida. No hay que olvidar que hasta un 90% de los pacientes que mueren han recibido una tanda de tratamiento antibiótico en la última semana de su vida.

Publicación comentada (II)

Stone P, Vickerstaff V, Kalpakidou A et al.

Prognostic tools or clinical predictions: ¿which are better in palliative care?

PLoS ONE. 2021;16(4):e0249763. doi: 10.1371/journal.pone.0249763

Disponible en: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0249763>

Resumen

Se trata de un estudio de validación de cohortes, multicéntrico, cuyo objetivo principal es validar la predicción clínica de supervivencia (PCS) emitida mediante juicio clínico por parte de profesionales sanitarios con años de experiencia en la atención a pacientes en cuidados paliativos oncológicos, frente a diversas escalas pronósticas que se utilizan de manera habitual como herramientas pronósticas en este ámbito.

La supervivencia absoluta de los pacientes ha permitido evaluar la interpretación derivada de las herramientas pronósticas frente a la PCS.

Situación actual y laguna de conocimiento

En general, y ante cualquier enfermedad, o bien los pacientes o bien sus familias solicitan información pronóstica en relación con la salud o la calidad de vida. Sin embargo, establecer este pronóstico se convierte en una tarea muy difícil para el médico, y especialmente en según qué ámbitos.

En medicina paliativa, la impresión pronóstica va a facilitar al paciente la toma de decisiones, la planificación de fin de vida y la resolución de asuntos pendientes. A su familia, la organización de los cuidados. Al profesional, la toma de decisiones terapéuticas compartidas.

En el trabajo que se comenta aquí se intenta aplicar una metodología para poner en valor la validez de la impresión clínica del equipo sanitario, un método habitual, frente a las herramientas pronósticas de las que se dispone y se utilizan en la práctica clínica.

Planteamiento metodológico

Los cuidados paliativos consisten en abordar el tratamiento del paciente desde el enfoque de la prevención, aliviando el sufrimiento mediante la identificación temprana del fin de vida, con un impecable tratamiento del dolor u otros problemas físicos, psicosociales y espirituales.

Al mismo tiempo, también se apoya a su familia, que se está enfrentando al problema asociado a la enfermedad, como es la amenaza de la vida.

1. ¿En qué se basa el médico para establecer un pronóstico de fin de vida de un paciente? ¿Son las estimaciones subjetivas de los profesionales estimaciones tan confiables como para comenzar a preparar el fin de la vida del paciente?

La alternativa al hecho subjetivo, sobre el que, por otra parte, existen muchas influencias, lo constituyen las escalas pronósticas. Pero, en realidad, y en el entorno de los cuidados paliativos, ¿son estas claramente superiores a las predicciones del médico? ¿Cuál o cuáles son las mejores herramientas pronósticas?

2. Se propone un estudio de validación de cohortes en pacientes oncológicos en fase avanzada e incurable de su enfermedad, mayores de 18 años, tanto a nivel ambulatorio como en el hospital, en las que se recogen las PCS realizadas de forma independiente tanto por médicos como por enfermería, y se comparan con las provenientes de cuatro algoritmos pronósticos:
 - Palliative Prognostic Score (PaP; escala pronóstica en cuidados paliativos): Predicción de probabilidad de supervivencia a 30 días (dividida en tres grupos según sea inferior al 30 %, entre el 30 % y el 70 %, o superior al 70 %. Esta herramienta es una de las más comparadas con la PCS en la literatura.
 - Feliu Prognostic Nomogram (FPN; normograma pronóstico de Feliú): Predicción de supervivencia a 15, 30 y 60 días.
 - Palliative Prognostic Index (PPI; índice pronóstico en cuidados paliativos): Predicción de supervivencia en las siguientes 3 semanas, entre las 4 y las 6 semanas, y más allá de las 6 semanas.
 - Palliative Performance Scale (PPS; escala funcional en cuidados paliativos): No es una escala de supervivencia propiamente, sino de estado funcional (indirectamente relacionado con la supervivencia).

Por otra parte, los médicos y enfermeras participantes realizaron las siguientes estimaciones:

- Duración aproximada de supervivencia expresada como “días”, “semanas” o “meses”.
- Duración de supervivencia expresada, de forma más precisa, como un determinado número de semanas (de <1 semana a >12 semanas).
- Probabilidad de supervivencia en puntos de tiempo específicos (1, 3, 7, 15, 30 y 60 días).

El *gold standard* o resultado de referencia fue, lógicamente, la supervivencia absoluta de los pacientes. A partir de ahí, se comparan todas las predicciones obtenidas por las herramientas con la PCS. Se encontró que la PCS emitida por el profesional es tan capaz de clasificar una probabilidad de supervivencia como todas las herramientas presentadas. Solo el PPI fue menos bueno en predecir qué pacientes permanecerían probablemente vivos en la categoría “3-6 semanas”.

Fortalezas y debilidades

Cuando hablamos de herramientas pronósticas deberíamos hablar de quién las aplica, de qué manera y en qué entorno, si son fáciles de implementar, si se precisa de elaboración compleja de datos (como analíticas o la aplicación de fórmulas), y de complejidad o facilidad de aplicación.

La metodología empleada finalmente parece, en este estudio, más destinada a la reevaluación del poder discriminatorio de todas las herramientas aplicadas en cuanto a la definición de grupos de probabilidad de supervivencia.

Como debilidades (y son generales, puesto que en otros trabajos revisados ocurre lo mismo), cabe destacar que no se describe de manera suficientemente “estadística” el número de profesionales implicados, ni se desglosa la proporción de cuántos médicos o enfermeras participaron, ni sus diferencias cualitativas, asumiendo su uniformidad tan solo en años de experiencia en medicina paliativa y grado profesional. Tampoco en qué se basaron para establecer su predicción, si esta fue “a ciegas” o si la “impresión clínica” incluía seguramente datos que habitualmente es necesario conocer y que con total seguridad a su vez formaban parte de los parámetros incluidos en las herramientas pronósticas evaluadas, como lo son, por ejemplo, el estado funcional o los signos clínicos habituales en medicina paliativa o analíticos. De acuerdo con esto, el estudio pierde validez desde un punto de vista conceptual,

puesto que estadísticamente se aplicaron las herramientas habituales, como son la curva AUROC (mide la capacidad de discriminar de una herramienta cuando la variable estudiada es binaria) o el índice C (probabilidad de que un paciente seleccionado al azar que muere tenga una mayor probabilidad de muerte predicha que la de otro paciente seleccionado al azar que no muere dentro del plazo especificado).

Conclusiones

Desde hace tiempo los clínicos nos seguimos planteando si la impresión sobre el diagnóstico, el estado o el pronóstico en el ámbito de la salud de un paciente tiene validez sobre los datos, el resultado de exploraciones, etc. No hay que olvidar que en la evolución de un enfermo oncológico avanzado pueden aparecer síntomas que no están contemplados necesariamente en una escala pronóstica y que pueden modificar sustancialmente el pronóstico (por ejemplo, una sepsis respiratoria de origen broncoaspirativo).

Son dos, por tanto, los enfoques pronósticos con los que contamos: las herramientas pronósticas (objetivas y reproducibles) y la estimación clínica de supervivencia. En líneas generales, se aplica que los métodos estadísticos son generalmente superiores al juicio clínico, pero la PCS sigue siendo importante en la práctica clínica diaria. Este estudio refrenda, al igual que otros múltiples trabajos predecesores, la impresión de que en la fase final de vida de los pacientes oncológicos la PCS sigue ganando la partida a las herramientas pronósticas. El estudio no aporta evidencia sobre la superioridad de las herramientas estudiadas.

Las dos aproximaciones no son mutuamente excluyentes y el Grupo de Trabajo Europeo sobre Pronóstico de la Asociación de Cuidados Paliativos ha recomendado que se utilicen ambos simultáneamente para reducir la incertidumbre. La PCS en el análisis multivariante sigue comportándose como un predictor independiente de supervivencia.

Bibliografía

- Health Policy Analysis. Tools to aid clinical identification of end of life. [Sidney (Australia)]: Sax Institute; 2017. Disponible en: https://aci.health.nsw.gov.au/__data/assets/pdf_file/0007/376486/Tools-to-aid-clinical-identification-of-end-of-life.pdf.
- Rosenberg JH, Albrecht JS, Fromme EK et al. Antimicrobial use for symptom management in patients receiving hospice and palliative care: a systematic review. *J Palliat Med.* 2013;16(12):1568-74. doi: 10.1089/jpm.2013.0276.

Preguntas de evaluación

1. ¿Cuál es la utilidad de las herramientas utilizadas para pronosticar la supervivencia en medicina paliativa?

- a) Gestionar eficazmente el gasto por paciente y la necesidad de pruebas complementarias.
- b) Favorecer la planificación de decisiones anticipadas.
- c) No se utilizan en la práctica clínica por su dificultad de implementación.
- d) Ninguna de las respuestas anteriores es correcta.

Respuesta correcta: *b*.

En medicina paliativa, y casi más que en ningún otro ámbito del ejercicio de la medicina, toma valor la predicción de supervivencia. Esto permite al paciente la toma de decisiones en cuanto a esta fase de su vida, y a su familia organizarse en el apoyo a los cuidados.

2. ¿Cuál es la herramienta pronóstica de supervivencia que tiene menor correlación con la predicción clínica de supervivencia (PCS)?

- a) Palliative Prognostic Score (PaP; escala pronóstica en cuidados paliativos).
- b) Feliu Prognostic Nomogram (FPN; normograma pronóstico de Feliú).
- c) Palliative Performance Scale (PPS; escala funcional en cuidados paliativos).
- d) Palliative Prognostic Index (PPI, índice pronóstico en cuidados paliativos).

Respuesta correcta: *d*.

En general, hubo buena correlación entre la PCS realizada por el profesional y el resultado de la predicción de las escalas. Tan solo la proporción global de muertes predichas por el PPI fue más baja de forma estadísticamente significativa, en el grupo de estimación de supervivencia entre 3 y 6 semanas, que la proporción obtenida por PCS.

3. ¿Es la PCS la mejor estimación de fin de vida en un paciente oncológico?

- a) Las herramientas pronósticas deben utilizarse para aportar objetividad y reproducibilidad.
- b) Sí, puesto que no hay evidencia sobre la superioridad de las herramientas pronósticas.
- c) Las respuestas *a* y *b* son correctas.
- d) No, puesto que no se basa en hechos objetivos y tiene el factor de confusión añadido por la relación médico-paciente que se establece.

Respuesta correcta: *c*.

El estudio sugiere que el clínico debe actuar con precaución al manejar las escalas pronósticas, que no han demostrado mayor validez que la PCS pero que, por el contrario, sí que aportan un valor adicional en la práctica clínica, más fundamentado en su objetividad y reproducibilidad que en su capacidad de pronosticar.

Enfermedades autoinmunes sistémicas

Dra. Dña. Roser Solans Laqué
Servicio de Medicina Interna
Hospital Universitario Vall d'Hebron - Hospital Campus (Barcelona)



capítulo 4

Publicación comentada

Speer C, Altenmüller-Walther C, Splitthoff J et al.

Glucocorticoid maintenance therapy and severe infectious complications in ANCA-associated vasculitis: a retrospective analysis

Rheumatol Int. 2021 Feb;41(2):431-8. doi: 10.1007/s00296-020-04752-9. Epub 2020 Nov 22

Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7835159>

Resumen

Se analiza un estudio retrospectivo en el que se incluye a 130 pacientes de dos centros distintos de Alemania afectados de granulomatosis con poliangéitis (GPA) o poliangéitis microscópica (PAM), que han recibido tratamiento de inducción de remisión de la enfermedad con glucocorticoides y ciclofosfamida, tratamiento de mantenimiento con azatioprina o micofenolato mofetilo, y que han sido seguidos durante al menos 12 meses.

El objetivo del estudio es analizar la influencia del tratamiento sostenido con glucocorticoides en la supervivencia de los apacientes, el tiempo transcurrido hasta la primera recaída, la función renal final, las complicaciones infecciosas y el daño residual irreversible acumulado. Con dicha finalidad, los autores dividen los pacientes incluidos en el estudio en dos grupos en función de si han recibido una dosis superior o inferior de 7,5 mg/día de prednisona a partir de los 6 meses de iniciado el tratamiento, es decir, en la fase de mantenimiento de remisión de la enfermedad.

De los 130 pacientes incluidos en el estudio, 54 reciben una dosis de prednisona de $\geq 7,5$ g/día y 76 una dosis menor. Las características demográficas, clínicas y analíticas, así como el tiempo de seguimiento, son similares en ambos grupos. La dosis acumulada de ciclofosfamida es similar en ambos grupos y no se hallan diferencias en la dosis de prednisona ($\geq 7,5$ mg/día o $< 7,5$ mg/día) en relación con el

fármaco inmunosupresor utilizado en la fase de mantenimiento. La tasa de supervivencia, las recaídas y el tiempo transcurrido hasta la primera recaída es similar en ambos grupos también.

Los autores no hallan diferencias significativas respecto a la función renal final entre ambos grupos a los 4 años de seguimiento. Sin embargo, el porcentaje de infecciones durante los primeros 24 meses es significativamente superior en el grupo de pacientes que reciben una dosis de prednisona de $\geq 7,5$ mg/día (76 % frente a 41 %, $p < 0,001$), con una media de 1,7 episodios infecciosos por paciente frente a 0,6. Las infecciones bacterianas urinarias ($p = 0,007$), las neumonías ($p = 0,003$) y las sepsis ($p = 0,008$) son las más frecuentes, y se halla un riesgo incrementado de neumonía (*hazard ratio* [HR]: 3; intervalo de cofianza al 95 % [IC95%]: 1,5-6,1) en el grupo que recibe prednisona $\geq 7,5$ mg/día. El análisis estadístico multivariado muestra que la dosis de prednisona de $\geq 7,5$ mg/día a partir del sexto mes de tratamiento es la única variable independiente relacionada con un mayor riesgo de neumonía ($p = 0,034$; *odds ratio* [OR]: 1,02-1,21), sin que exista relación significativa con la actividad de la enfermedad (Birmingham Vasculitis Activity Score [BVAS] a 6 y 12 meses), la cifra de creatinina a los 6 meses, ni la afectación pulmonar por la vasculitis asociada a ANCA (VAA).

Situación actual y laguna de conocimiento

Las vasculitis asociadas a ANCA (VAA) son enfermedades sistémicas que suelen cursar con afectación renal grave y se asocian con una elevada mortalidad al año (80-90 %) sin tratamiento. La introducción de la pauta clásica de tratamiento con ciclofosfamida oral (2 mg/kg de peso/día) asociada a glucocorticoides (prednisona 1 mg/kg de peso/día o equivalente) comportó una drástica reducción de la mortalidad asociada a estas entidades, y se alcanzó la remisión en el 90 % de los casos, pero con efectos adversos a medio y largo plazo muy importantes (infecciones, osteoporosis, neoplasias, esterilidad) y recidivas frecuentes. Por ello, se investigaron nuevas pautas terapéuticas asociadas con una menor toxicidad, y se llevaron a cabo numerosos ensayos multicéntricos que permitieron la elaboración de diferentes guías terapéuticas basadas en la evidencia científica.

La ciclofosfamida en pulsos intravenosos asociada a glucocorticoides, fue durante muchos años el tratamiento de elección en las formas graves de VAA con afectación orgánica severa, especialmente en pacientes con afectación renal, si bien en los últimos 10 años la terapia biológica con anticuerpos monoclonales anti-CD20 (rituximab) ha demostrado su no inferioridad en la inducción de la remisión de estas

enfermedades y su superioridad en la prevención de recaídas y en el tratamiento de las formas refractarias, y se ha implementa su uso progresivamente.

El tratamiento de las VAA desde hace años consiste en una fase inicial de inducción de remisión de la enfermedad (3-6 meses) en la que se utilizan fármacos inmunosupresores potentes, y una fase de mantenimiento de la remisión (de al menos 18 meses) en la que se utilizan fármacos inmunosupresores con menor toxicidad, con la finalidad de reducir al máximo posible los efectos adversos asociados al tratamiento. Con la misma finalidad, dicho tratamiento se ha estratificado en función de las distintas formas de presentación de estas entidades de menor a mayor gravedad (formas localizadas, formas graves), y se recomienda en la fase de inducción de remisión la administración de ciclofosfamida o rituximab en las formas graves, y de metotrexato, azatioprina o micofenolato mofetilo en las formas menos graves, en función de los órganos afectos. Con este esquema terapéutico, la mortalidad de las VAA se ha reducido notablemente con una supervivencia del 85% en el primer año y del 78% a los 5 años, y la mortalidad en el primer año se debe principalmente a la falta de control de la propia enfermedad y a infecciones asociadas al tratamiento inmunosupresor intensivo, mientras que la mortalidad a medio y largo plazo se debe a infecciones, causas cardiovasculares y neoplasias.

Los glucocorticoides juegan un papel fundamental en el tratamiento de las VAA, tanto en la fase de inducción de remisión como la fase de mantenimiento. Su eficacia y rapidez de acción es bien conocida, pero su uso de forma sostenida se asocia a medio y largo plazo con efectos adversos secundarios importantes (diabetes, hipertensión, obesidad, osteoporosis, glaucoma, infecciones). La dosis óptima de glucocorticoides para el tratamiento de inducción de remisión y para el tratamiento de mantenimiento se desconoce, si bien la mayoría de las guías de consenso de manejo de estas entidades recomiendan administrar prednisona 1 mg/kg de peso/día (máximo 60 mg/día) o su equivalente en la fase de inducción, con reducción progresiva de dicha dosis hasta alcanzar una dosis de mantenimiento de 5 mg/día entre los 6 y los 12 meses.

Se han experimentado distintas pautas de descenso rápido de la dosis de glucocorticoides, con supresión de estos en los primeros 6 meses en diversos ensayos clínicos, con el objetivo de reducir la dosis total acumulada y minimizar sus efectos adversos, pero no existe consenso al respecto, y los datos son controvertidos. Así, recientemente se ha publicado el ensayo clínico PEXIVAS, que valoraba el uso de plasmaféresis en VAA, en el que se comparó una pauta de descenso rápido de prednisona (7,5 mg/día a los 3 meses y 5 mg/día a los 4 meses) con la pauta (prednisona

7,5 mg/día a los 5 meses y 5 mg/día entre el sexto y el duodécimo mes de tratamiento), sin que se hallaran diferencias significativas en cuanto a recaídas a los 2 años. No obstante, en 2010 se publicó un metaanálisis en el que se objetivó que la supresión precoz de glucocorticoides en los primeros 12 meses de tratamiento se asociaba con mayor número de recidivas. En el ensayo REMAIN (2017), que comparaba la tasa de recaídas en pacientes con PAM y GPA, sí se prolongaba el tratamiento de mantenimiento con azatioprina hasta 48 meses, se disminuyó la dosis de prednisona a 5 mg/día a partir de los 12 meses y se suspendió a los 24 meses, sin observar un mayor número de recaídas. Por último, recientemente se ha ensayado la administración de un inhibidor del receptor del complemento C5a, avacopan, para reducir de forma rápida la dosis de glucocorticoides y suspenderla antes de las 26 semanas, con buenos resultados.

La disminución de las recaídas, del daño acumulado residual y de la dosis total de corticoides y de sus efectos adversos son los principales objetivos de la mayoría de los ensayos clínicos actuales.

Planteamiento metodológico

En el estudio analizado, los autores analizan la influencia de la dosis de prednisona en la evolución de las VAA (recaídas, daño residual, infecciones). La pregunta clínica está correctamente formulada, ya que una dosis de prednisona de $\geq 7,5$ mg/día se considera una dosis elevada, relacionada con una mayor toxicidad, si se mantiene de forma prolongada (mayor dosis total acumulada).

El análisis estadístico realizado es el adecuado para responder a dicha pregunta. Los autores realizan un análisis bivariado para investigar si existe una relación significativa entre una dosis de mantenimiento de prednisona de $\geq 7,5$ mg/día y un mayor número de infecciones, un mayor tiempo libre de recaídas y una mejor función renal durante los primeros 24 meses de seguimiento. Asimismo, realizan una regresión múltiple en la que incluyen las variables significativas en el estudio bivariado, con el objetivo de analizar cuáles de ellas se relacionan de forma independiente con un mayor riesgo de presentar infecciones.

Los resultados dan respuesta a los objetivos planteados. No existen diferencias significativas en las características demográficas, clínicas (porcentaje de pacientes con GPA y PAM; porcentaje de afectación renal, otorrinolaringológica o neurológica), analíticas (creatinina, filtrado glomerular, proteinuria, porcentaje de ANCA MPO y PR3) y el tiempo de seguimiento entre ambos grupos analizados que supongan un

sesgo, aunque en el grupo de pacientes que recibió una dosis de prednisona de $\geq 7,5$ mg/día la actividad de la enfermedad al inicio y a los 3 meses era ligeramente superior que en el grupo que recibió la dosis de $< 7,5$ mg/día, sin alcanzar significación estadística. Los pacientes que recibieron una dosis de prednisona de $< 7,5$ mg/día recibieron una dosis media inferior de prednisona a los 3 y 6 meses (12 y 4 mg/día, respectivamente) en comparación con los pacientes que recibieron una dosis de prednisona de $\geq 7,5$ g/día, que recibieron una dosis media de 20 mg/día ($p < 0,001$) y de 10 mg/día ($p < 0,001$) a los 3 y 6 meses, respectivamente. La dosis acumulada de ciclofosfamida fue similar en ambos grupos y no se hallaron diferencias en la dosis de prednisona ($\geq 7,5$ mg/día o $< 7,5$ mg/día) en relación con el fármaco inmunosupresor utilizado en la fase de mantenimiento (azatioprina o micofenolato mofetilo), y se descartó la influencia del dicho tratamiento en los resultados observados. La tasa de supervivencia, recaídas y el tiempo transcurrido hasta la primera recaída fue similar en ambos grupos, aunque el riesgo de recaída fue ligeramente superior en el grupo que recibió una dosis de prednisona de $\geq 7,5$ g/día (HR: 1,3; IC95%: 0,8-2,7).

Los autores no hallan diferencias significativas respecto a la función renal final (cifra de creatinina, filtrado glomerular, porcentaje de enfermedad renal terminal) entre ambos grupos a los 4 años de seguimiento. Sin embargo, el porcentaje de infecciones durante los primeros 24 meses es significativamente superior en el grupo de pacientes que reciben una dosis de prednisona de $\geq 7,5$ mg/día, y se registró al menos una infección en el 76% de pacientes en este grupo frente al 41% ($p < 0,001$) en el otro, con una media de 1,7 episodios infecciosos por paciente frente a 0,6 en los pacientes que reciben prednisona $< 7,5$ mg/día, con las infecciones bacterianas urinarias ($p = 0,007$), las neumonías ($p = 0,003$) y las sepsis ($p = 0,008$) como las más frecuentes. Se halla un riesgo claramente incrementado de sufrir neumonías (HR: 3; IC95%: 1,5-6,1) en el grupo que recibe prednisona $\geq 7,5$ mg/día, y es la dosis de prednisona de $\geq 7,5$ mg/día a partir del sexto mes de tratamiento la única variable independiente relacionada con un mayor riesgo de neumonía (OR: 1,12; IC95%: 1,02-1,21; $p = 0,034$) en el análisis estadístico multivariado (regresión múltiple), sin que exista relación significativa con la actividad de la enfermedad (BVAS a los 6 y 12 meses), la cifra de creatinina a los 6 meses, ni la afectación pulmonar por la VAA.

Las conclusiones de los autores se adaptan a la hipótesis y al planteamiento metodológico. Así, se concluye que la administración de prednisona $\geq 7,5$ mg/día a partir del sexto mes de tratamiento se asocia con un mayor riesgo de infecciones y no mejora la supervivencia de los pacientes, ni el tiempo libre de recaídas, ni la función renal final, y se recomienda revisar las pautas de descenso de glucocorticoides actuales.

Fortalezas y debilidades

Entre las principales fortalezas del estudio destaca que se trata de un estudio bien diseñado y riguroso desde el punto de vista metodológico.

Entre las debilidades cabe mencionar que, al ser un estudio retrospectivo, es posible que no se hayan registrado todos los episodios infecciosos acontecidos durante el seguimiento de los pacientes, por lo que la fiabilidad de los datos quizá no sea la óptima. El número de pacientes incluido en el estudio no es muy elevado y el número de pacientes que recibió una dosis de prednisona de $\geq 7,5$ mg/día es reducido. La pauta de reducción de corticoides no fue exactamente la misma en los dos centros participantes, y solo se adaptó a las recomendaciones de las guías actuales en el 58% de los casos, según refieren los mismos autores.

Conclusiones

Los resultados de este estudio apoyan la reducción de la dosis de corticoides lo antes posible en el tratamiento de las VAA y el uso de la mínima dosis posible ($< 7,5$ mg/día) en el tratamiento de mantenimiento, en línea con otros estudios realizados previamente y con las recomendaciones de las guías.

Bibliografía

- 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *Arthritis Care Res.* 2021;0:1-18.
- Walsh M, Merkel PA, Mahr A, et al. Effects of duration of glucocorticoid therapy on relapse rate in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a Meta analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62:1166-73.
- Robson J, Doll H, Suppiah R, et al. Glucocorticoid treatment and damage in the anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitides: long-term data from the European Vasculitis Study Group trials. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54:471-81.

Preguntas de evaluación

1. Respecto al tratamiento de las VAA, ¿cuál de las siguientes afirmaciones no es correcta?

- La administración prolongada de glucocorticoides se asocia con un mayor riesgo de infecciones.
- Se recomienda una dosis de prednisona de 7,5 mg/día a partir del quinto mes.
- Se recomienda la supresión de la prednisona a los 12 meses si se administra rituximab.
- A pesar de los diversos tratamientos ensayados, las recaídas son frecuentes en las VAA.

Respuesta correcta: c.

No existe una recomendación específica respecto a la supresión del tratamiento de mantenimiento con glucocorticoides en los pacientes que reciben rituximab, si bien se han ensayado pautas más cortas de prednisona.

2. Respecto al tratamiento de las VAA, señale la afirmación correcta:

- Una dosis mantenida de $\geq 7,5$ mg/día se asocia con una mejor función renal final.
- Una dosis mantenida de $\geq 7,5$ mg/día se asocia con menos recaídas.
- La supresión de los glucocorticoides antes de los 12 meses se ha asociado con un mayor número de recaídas.
- En el ensayo REMAIN se disminuyó la dosis de prednisona a 5 mg/día a partir de los 12 meses y se suspendió a los 24 meses, y se observó un mayor número de recaídas.

Respuesta correcta: c.

Walsh *et al.* Realizaron un metaanálisis en 2010 en el que incluyeron 13 estudios publicados previamente, con un total de 983 pacientes con PAM o GPA, de los cuales 288 incluidos en 3 estudios no habían discontinuado el tratamiento con glucocorticoides durante el seguimiento y 685, incluidos en 11 estudios, los habían discontinuado (dosis = 0 mg/día al final del estudio). En 3 estudios (178 pacientes), los glucocorticoides se habían discontinuado tras 12 meses, y en 8 estudios (517 pacientes) los glucocor-

ticoides se habían suprimido antes de los 12 meses. Solo el 14% de los pacientes que continuaron con glucocorticoides presentaron una recidiva, en comparación con el 43% de los que suspendieron los glucocorticoides.

En el análisis univariado, la supresión de glucocorticoides (dosis = 0 mg/día) y la supresión del tratamiento inmunosupresor durante el seguimiento se asociaron con recaídas ($p < 0,001$ y $p = 0,01$). Sin embargo, en el estudio multivariado, solo la supresión de los glucocorticoides se asoció con recaídas ($p = 0,034$). Los autores concluyeron que el mantenimiento de una dosis baja de glucocorticoides previene las recaídas y sería recomendable al menos en los pacientes con alto riesgo de presentar recaídas.

3. En relación con el estudio analizado en el presente capítulo, señale la afirmación correcta:

- La tasa de recaída fue inferior en los pacientes tratados con una dosis de prednisona de $\geq 7,5$ mg/día.
- La administración de prednisona $\geq 7,5$ mg/día a partir del sexto mes se asoció de forma independiente con un mayor riesgo de neumonía.
- La dosis de mantenimiento de prednisona fue distinta en los pacientes tratados con azatioprina o micofenolato mofetilo.
- La actividad de la enfermedad a los 6 y 12 meses fue significativamente distinta en ambos grupos.

Respuesta correcta: b.

En el estudio comentado se halló un riesgo claramente incrementado de sufrir neumonías (HR: 3; IC95%: 1,5-6,1) en el grupo que recibió prednisona $\geq 7,5$ mg/día, y la dosis de prednisona de $\geq 7,5$ mg/día a partir del sexto mes de tratamiento fue la única variable independiente relacionada con un mayor riesgo de neumonía (OR: 1,12; IC95%: 1,02-1,21; $p = 0,034$) en el análisis estadístico multivariado (regresión múltiple), sin que existiera relación significativa con la actividad de la enfermedad (BVAS a los 6 y 12 meses), la cifra de creatinina a los 6 meses, ni la afectación pulmonar por la VAA.

La actividad de la enfermedad a los 6 y 12 meses fue similar en ambos grupos.

La tasa de recaídas fue similar en ambos grupos.

COVID-19 persistente

Dra. Dña. María Teresa Herranz Marín
Servicio de Medicina Interna
Hospital General Universitario Morales Meseguer (Murcia)

Dr. D. Sergio Alemán Belando
Servicio de Medicina Interna
Hospital General Universitario Morales Meseguer (Murcia)



capítulo 5

Publicación comentada

Munblit D, Bobkova P, Spiridonova E et al.

Incidence and risk factors for persistent symptoms in adults previously hospitalized for COVID-19

Clin Exp Allergy. 2021;51:1107-20. doi: 10.1111/cea.13997

Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/cea.13997>

Resumen

El artículo de Munblit *et al.* estudia la incidencia y los factores de riesgo de los síntomas persistentes relacionados con la infección por SARS-CoV-2 en pacientes adultos que precisaron hospitalización por COVID-19.

Se trata de una cohorte longitudinal de pacientes adultos (>18 años) ingresados en la red hospitalaria de la Universidad de Sechenov (Moscú, Rusia) entre abril y julio de 2020, con un periodo de recogida de datos para el registro de síntomas persistentes entre el 2 de diciembre de 2020 y el 14 de enero de 2021.

Los datos correspondientes a la fase aguda de la enfermedad fueron extraídos de los registros electrónicos de historia clínica y se empleó el protocolo del grupo ISARIC (International Severe Acute Respiratory and Emerging Infection Consortium) para COVID-19 de la Organización Mundial de la Salud (OMS). La información sobre la situación de los pacientes en el momento del estudio y el desarrollo de síntomas persistentes se obtuvo de forma telefónica mediante la cumplimentación de los cuestionarios recomendados por el grupo ISARIC:

- Formulario de casos de la OMS para condiciones post-COVID.
- Cuestionario de disnea del British Medical Council (MRC).
- Cuestionario de calidad de vida EQ-5D-5L, del EuroQoL Group.
- Cuestionario de calidad de vida EQ-VAS, del EuroQoL Group.

- Cuestionario de discapacidad de UNICEF/Washington.
- Cuestionario de evaluación de discapacidad de la OMS (WHODAS 2.0).

La recogida de datos fue realizada por estudiantes de Medicina entrenados con supervisión por parte del personal académico del estudio.

Se evaluaron un total de 4755 pacientes, de los cuales 2649 (56 %) aceptaron participar en el estudio. La conclusión principal del estudio es que casi la mitad de los adultos ingresados por COVID-19 informaron sobre síntomas persistentes de 6 a 8 meses después del alta (47,1 % de los participantes). Los principales síntomas identificados fueron astenia (21,2 %), disnea (14,5 %) y fallos de memoria (9,1 %). En el estudio por categorías de síntomas, las más frecuentes fueron fatiga crónica (25 %) y los relacionados con el aparato respiratorio (17,2 %). El sexo femenino se asoció de forma independiente con el desarrollo de síntomas persistentes de cualquier categoría.

Situación actual y laguna de conocimiento

Se ha avanzado mucho en el conocimiento sobre la infección por SARS-CoV-2, sus mecanismos fisiopatológicos y los diferentes aspectos clínicos de la enfermedad aguda por coronavirus 2019 (COVID-19). Sin embargo, los efectos del virus a largo plazo y la incidencia real de enfermedad crónica o persistente son áreas en las que todavía se dispone de poca información. Parece evidente que existe una proporción sustancial de pacientes con síntomas continuos después de la infección aguda entre los que se incluyen fatiga, artromialgias, dificultad para respirar o síntomas neuropsiquiátricos crónicos, entre otros, meses después de la fase aguda de COVID-19. Este fenómeno se conoce como COVID-19 prolongado o persistente o síndrome post-COVID. Se desconoce el impacto que esta nueva entidad puede tener sobre las unidades asistenciales y de rehabilitación.

Planteamiento metodológico

Análisis metodológico de acuerdo con las recomendaciones STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology) para estudios de cohortes:

- El título del estudio es adecuado y contiene términos clave que facilitan su identificación en una búsqueda bibliográfica. Incluye tres de los componentes necesarios para estructurar la pregunta clínica: pacientes previamente hospitalizados por COVID-19 (P), estudio de los factores de riesgo (I; la pregunta

busca responder interrogantes sobre factores causales o pronósticos, la intervención se reemplaza por “exposición”) y la incidencia de síntomas persistentes como resultado principal (O). En este estudio no existe comparador.

- El resumen refleja de forma correcta los hallazgos del estudio, pero carece de una síntesis estructurada de la metodología empleada, y no identifica que se trata de un estudio de cohortes en este apartado.
- La introducción plantea el estado de la cuestión y se definen claramente los objetivos: “investigar la incidencia de las consecuencias a largo plazo en adultos previamente hospitalizados por COVID-19 y evaluar los factores de riesgo para COVID persistente”.
- Respecto al diseño del estudio, una cohorte prospectiva supone la mejor opción metodológica para los objetivos de análisis de incidencia de síntomas e identificación de factores de riesgo. Se describen de forma adecuada el marco, los lugares y las fechas relevantes, como los periodos de reclutamiento, exposición, seguimiento telefónico a los 6-8 meses de la hospitalización y recogida de datos.

Sin embargo, hay que destacar que los datos referentes al ingreso hospitalario se obtuvieron *a posteriori* de los registros de la historia clínica. Ello supone que parte de los datos se obtuvo de forma retrospectiva y el estudio no cumpliría de forma completa con una metodología de cohorte prospectiva.

- Entre los criterios de elegibilidad y método de selección de los participantes nos informan acerca de que se incluyó a “pacientes adultos (≥ 18 años de edad), con infección por SARS-CoV-2 confirmada mediante RT-PCR e infección clínicamente confirmada, cuando el resultado de las pruebas de laboratorio es negativo, no concluyente o no está disponible”. Este punto resulta especialmente llamativo: 1291 de los 2649 pacientes incluidos tenía PCR negativa y no se aportan datos sobre el significado de “infección clínicamente confirmada”. Aunque el estudio se ubica temporalmente en los meses iniciales de extensión de la pandemia en Europa y muchos de los casos con PCR negativa probablemente tuvieron COVID-19, los autores no pueden garantizar que todos los pacientes incluidos sufrieran la enfermedad, lo cual limita el valor de los resultados y el análisis comparativo con otros estudios similares. Por otro lado, no plantean posibles medidas de control de los sesgos de selección. La participación en el estudio fue voluntaria y se incluyeron todos los pacientes que aceptaron realizar las encuestas de seguimiento, lo que pudo

suponer un claro sesgo del voluntario (es de esperar que los pacientes sin secuelas tengan menos interés en participar en el estudio).

Con respecto a los pacientes participantes, el artículo incluye un diagrama de inclusión de pacientes con datos específicos acerca de los motivos para la pérdida de seguimiento y se proporcionaron datos descriptivos sobre las características basales de los pacientes con información acerca de antecedentes y condiciones relevantes para el estudio.

- Las variables de estudio se establecieron de forma clara de acuerdo con cuestionarios de síntomas previamente validados por la comunidad científica para el problema en estudio. No obstante, todas las variables estudiadas se correspondieron con datos subjetivos, obtenidos mediante entrevista telefónica, sin incluir ninguna variable objetiva (exploración física, valores analíticos, pruebas funcionales...). Por lo tanto, todos los resultados deben interpretarse con cautela ante la inexistencia de pruebas que corroboren un daño orgánico en estos pacientes.
- En el apartado de análisis estadístico, se especifica de forma correcta el tratamiento de los datos, se describen las medidas de tendencia central, los test estadísticos empleados e incluyen un análisis de regresión logística multivariante. Aunque no se especifica un cálculo del tamaño muestral, la alta incidencia de síntomas persistentes entre los participantes (47,1%) supone que la *n* alcanzada (2649 pacientes) es adecuada.
- Los resultados principales del estudio se muestran de forma clara dando respuesta a los objetivos planteados. Los gráficos aportados son relevantes y adecuados.
- El apartado de discusión se adapta, en general, a la normativa STROBE. El resumen menciona los hallazgos clave en referencia a los objetivos del estudio e incluye un apartado de fortalezas y limitaciones en el que los autores discuten algunos de los elementos metodológicos más débiles comentados en esta lectura crítica. Por último, realizan una valoración razonable sobre la posible generalización de los resultados del estudio.

Fortalezas y debilidades

Como fortalezas, cabe destacar las siguientes:

- La metodología seleccionada, el estudio de cohortes, es la más adecuada para la realización de un estudio de incidencia y análisis de factores de riesgo.

- El tamaño muestral alcanzado, dada la alta incidencia obtenida de síntomas persistentes, es más que suficiente para alcanzar resultados generalizables.
- El periodo de seguimiento, 6-8 meses tras el ingreso hospitalario, fue adecuado de acuerdo con las recomendaciones actuales sobre síntomas persistentes en COVID-19.
- Las variables empleadas en el estudio de síntomas persistentes se adaptaron a las recomendaciones de los grupos de estudio de la OMS sobre COVID-19.
- Con la información aportada, el estudio sería fácilmente reproducible por otros investigadores.

Se pueden identificar también algunas debilidades:

- No se puede garantizar que todos los pacientes estudiados padecieran COVID-19 en ausencia de confirmación microbiológica en casi la mitad de la muestra.
- Aunque se analizó una cohorte prospectiva, parte de los datos se obtuvieron de forma retrospectiva.
- Pudo existir un sesgo del voluntario en los participantes del estudio.
- Aunque participaron varios hospitales, todos pertenecían al mismo complejo asistencial, por lo que difícilmente podría considerarse un estudio multicéntrico.
- Todas las variables principales del estudio fueron subjetivas, y no se recogieron variables objetivas que demostraran lesión orgánica.

Conclusiones

Los autores del estudio concluyen la existencia de una alta incidencia de síntomas persistentes en pacientes hospitalizados por COVID-19. El sexo femenino fue el único factor de riesgo independiente hallado para el desarrollo COVID-19 persistente.

La posibilidad de aplicar o generalizar estas conclusiones a nuestro medio es una cuestión compleja. Por un lado, la población estudiada y sus características basales son concordantes con las características de gran parte de la población española y los resultados encontrados concuerdan con otros estudios de la literatura. Sin embargo, el estudio adolece de importantes problemas metodológicos, entre los que destaca, fundamentalmente, la ausencia de variables objetivas, la imposibilidad de asegurar el diagnóstico de COVID-19 en casi la mitad de la muestra, la obtención de gran parte de los datos basales de forma retrospectiva, el uso de voluntarios y la selección únicamente de pacientes que han sido hospitalizados.

Dadas estas deficiencias, no debería considerarse la generalización de los resultados y su aplicabilidad sería limitada en nuestra población.

Preguntas de evaluación

1. ¿Cuál es la mejor metodología para el estudio de factores de riesgo para el desarrollo de una enfermedad?

- a) Ensayo clínico aleatorizado.
- b) Estudio de casos y controles.
- c) Estudio de cohortes.
- d) Serie de casos.

Respuesta correcta: c.

El estudio de cohortes es la mejor metodología para este tipo de investigación, ya que permite el seguimiento prospectivo de una población sometida a un factor de riesgo o protector. Los ensayos clínicos, si bien son el tipo de estudio más potente desde el punto de vista metodológico, están indicados para valorar el efecto de tratamientos o intervenciones. Los estudios de casos y controles permiten conclusiones más limitadas y están especialmente indicados en enfermedades con baja prevalencia. Las series de casos solo permiten aportar información descriptiva sobre cuadros clínicos o manifestaciones poco frecuentes.

2. ¿En qué consiste el sesgo del voluntario?

- a) En la participación en un estudio motivada por presentar alguna característica relacionada con el motivo de estudio.
- b) En la selección de pacientes específicos por parte de los investigadores principales de un estudio.
- c) En la realización de un estudio sin medidas de aleatorización.
- d) En la realización de un estudio sin medidas de enmascaramiento.

Respuesta correcta: a.

Este sesgo tiende a magnificar los resultados, ya que suele atraer la participación de pacientes que presentan la condición o condiciones en estudio.

3. ¿Qué información se recomienda incluir en el diagrama de flujo de inclusión de pacientes de un estudio?

- a) Pacientes potencialmente elegibles evaluados.
- b) Pacientes confirmados como elegibles e incluidos en el estudio.
- c) Pacientes que completan el seguimiento y son analizados.
- d) Todas las respuestas son correctas.

Respuesta correcta: d.

Un diagrama o árbol de inclusión debe contener la información sobre el número de sujetos potencialmente elegibles, así como los que finalmente son seleccionados y aceptan participar. En el caso de ensayos clínicos y estudios de cohortes, además se debe añadir el número de pacientes que completan el seguimiento y son analizados. En todos los pasos deben especificarse los motivos de las pérdidas de selección, inclusión o seguimiento.

Enfermedad tromboembólica venosa

Dra. Dña. Ana Mestre Peiró
Servicio de Medicina Interna
Hospital Universitario de Vinalopó (Elche, Alicante)

capítulo 6

Publicación comentada

Kearon C, de Wit K, Parpia S et al.

Diagnosis of deep vein thrombosis with D-dimer adjusted to clinical probability: prospective diagnostic management study

BMJ. 2022;376:e067378. doi: 10.1136/bmj-2021-067378

Disponible en: <https://www.bmj.com/content/376/bmj-2021-067378>

Resumen

Se trata de un trabajo original de investigación que aborda un problema de salud importante desde el punto de vista científico por su frecuencia, gravedad y posibles complicaciones como es el manejo diagnóstico de la trombosis venosa profunda (TVP) de miembros inferiores mediante un estudio prospectivo.

El principal objetivo fue evaluar la seguridad de la utilización del algoritmo diagnóstico 4D (Designer D-dimer DVT Diagnosis, diseñado por los autores para minimizar la necesidad de estudio ecográfico) para excluir el diagnóstico de TVP en una cohorte de 1508 pacientes con síntomas o signos de TVP remitidos a los servicios de urgencias de 10 hospitales universitarios canadienses para descartar la presencia de trombosis. En los pacientes con baja o moderada probabilidad clínica, según la escala de Wells, se determinó el dímero D. La TVP se descartó si la probabilidad clínica era baja y los valores de dímero D eran inferiores a 1000 ng/mL o si la probabilidad clínica era moderada pero el dímero D era inferior a 500 ng/mL. En el resto de pacientes, incluidos los pacientes con alta probabilidad clínica en los que no se determinó el dímero D, se solicitó la realización de una ecografía venosa proximal. Se analizó el desarrollo de enfermedad tromboembólica venosa sintomática en forma de TVP o de embolia de pulmón a los 90 días. De los 1275 pacientes en los que se descartó la trombosis, solo en 8 (0,6%) se evidenció un evento trombótico venoso durante el seguimiento.

En comparación con la estrategia diagnóstica convencional para la TVP, este algoritmo diagnóstico 4D (basado en los valores de dímero D ajustados a la probabili-

dad clínica) redujo la necesidad de realizar ecografía venosa en un 47% e identificó un grupo de pacientes con bajo riesgo de desarrollo de trombosis venosa en el seguimiento.

Situación actual y laguna de conocimiento

Los proyectos de investigación deben comenzar con una revisión del estado del arte sobre una patología concreta, tratando de identificar las lagunas de conocimiento, que serán la base sobre la que se planteará la pregunta de investigación.

En el caso de la trombosis venosa profunda, la realización de un diagnóstico correcto es esencial para iniciar el tratamiento anticoagulante y evitar complicaciones agudas y crónicas. Actualmente está bien establecido el uso de algoritmos diagnósticos que incluyen la combinación de escalas de probabilidad clínica, la determinación del dímero D y pruebas de imagen para confirmar el diagnóstico. La ecografía venosa de compresión es hoy en día la técnica diagnóstica de elección por su alta sensibilidad y especificidad para el diagnóstico, por ser una prueba no invasiva y por su fácil realización, aunque requiere la presencia de un radiólogo disponible las 24 horas del día los 7 días de la semana y consume un tiempo en su realización.

A menudo, en los servicios de urgencias hospitalarias surgen dudas diagnósticas cuando se valora a pacientes con signos y síntomas sugestivos de trombosis venosa profunda: ¿en qué pacientes se debe solicitar la determinación de dímero D?, ¿en qué pacientes se debe solicitar la realización de una ecografía venosa? Si el dímero D es negativo, ¿se puede descartar con certeza la presencia de TVP sin realizar la ecografía?

Estudios previos han demostrado la seguridad de descartar el diagnóstico de TVP en pacientes con baja sospecha clínica según la escala de Wells y valores normales de dímero D. Además, algunos análisis *post hoc* y por subgrupos (análisis no previamente especificados en el diseño original) sugieren que el diagnóstico de TVP también podría excluirse en los casos con baja probabilidad clínica y dímero D inferior a 1000 ng/mL o moderada probabilidad clínica y dímero D inferior a 500 ng/mL. Pero estos últimos hallazgos deberían validarse en estudios diseñados específicamente con estos objetivos, y por ello los autores han diseñado este trabajo, exponiendo con claridad los motivos para realizarlo y justificándolo desde el punto de vista de su pertinencia y transcendencia en el campo de la salud.

Planteamiento metodológico

Cuando un clínico solicita una prueba diagnóstica se enfrenta a la tarea de interpretar sus resultados con el fin de realizar un diagnóstico y, con ello, poder decidir un tratamiento y establecer un pronóstico. Una prueba diagnóstica es útil si ayuda a reducir la incertidumbre con respecto a un determinado diagnóstico, ya sea confirmándolo o excluyéndolo.

En este caso se ha diseñado un estudio para excluir el diagnóstico de TVP. No es un estudio de validez de una prueba diagnóstica, sino de seguridad y utilidad clínica del uso de un algoritmo diagnóstico; es decir, se trata de un estudio diagnóstico para la toma de decisiones clínicas.

Para el análisis metodológico de este estudio vamos a revisar varios aspectos importantes, como se expone a continuación.

Pregunta de investigación

La pregunta clínica planteada en este estudio es correcta, ya que sigue los pasos del acrónimo FINER, y es factible, interesante, relativamente novedosa (pretende confirmar resultados obtenidos en análisis *post hoc* de trabajos previos; no es totalmente original, pero sí confirmatorio), ética y relevante (por su frecuencia y la gravedad de sus posibles complicaciones).

El planteamiento del proyecto responde a un área de incertidumbre que permite situarlo dentro de un debate científico pertinente, tratando de dar respuesta a una demanda existente en el manejo diagnóstico de los pacientes con sospecha de trombosis venosa en los servicios de urgencias.

En este trabajo los autores son investigadores reconocidos y la pregunta de investigación surge de los hallazgos de sus propios estudios anteriores y su experiencia en ese campo, con un conocimiento previo y actualizado de la bibliografía publicada en ese tema concreto.

Justificación del diseño y análisis estadístico realizado

Hay varios tipos de estudios en investigación diagnóstica que pueden resultar interesantes para los médicos asistenciales. Cuando se estudia un algoritmo diagnóstico como en este caso (valores de dímero D ajustados a probabilidad clínica), es particularmente importante considerar el uso clínico que se pretende dar: el algoritmo diagnóstico evaluado puede utilizarse como ayuda cuando la información

diagnóstica basada en la prueba diagnóstica estándar habitual es insuficiente o si se va a usar como alternativa diagnóstica a dicha prueba.

En este caso, el diseño más adecuado para dar respuesta a la pregunta formulada es un estudio para la toma de decisiones clínicas a partir de los resultados de un algoritmo diagnóstico.

Los autores evalúan el impacto del uso de un algoritmo diagnóstico en el manejo del paciente, sobre todo en cuanto a decisiones terapéuticas, y la evolución clínica (concretamente, a los 90 días de la toma de esa decisión). Debería realizarse una evaluación de los beneficios y riesgos potenciales derivados del impacto de las decisiones terapéuticas tomadas basándose en el algoritmo; en particular, deben considerarse las consecuencias de un diagnóstico incorrecto.

La población seleccionada para este tipo de estudios debe ser representativa de las personas en las que se pretende utilizar posteriormente en la práctica clínica habitual. En general, son pacientes con dudas diagnósticas que la prueba diagnóstica que está en estudio debe ayudar a reducir. En este caso, se proporciona la información necesaria sobre la población estudiada (se incluyó a pacientes que acuden a urgencias con sospecha de TVP), con una selección adecuada de los participantes en el estudio. Los criterios de inclusión y exclusión están bien definidos.

En el artículo se han descrito con suficiente detalle la metodología de determinación del dímero D y la metodología para la realización de la ecografía venosa proximal. Además, se ha mantenido el enmascaramiento de quienes interpretan los valores del dímero D con respecto a los que establecen la probabilidad clínica.

En el presente estudio, la principal variable de interés ha sido el número de episodios de TVP o embolia pulmonar a 90 días, y los estadísticos para describir los resultados han sido la tasa de incidencia de TVP o embolia pulmonar a los 90 días, la proporción de pacientes diagnosticados de tromboembolismo durante el seguimiento de los pacientes con baja probabilidad clínica y dímero D inferior a 1000 ng/mL o con moderada probabilidad clínica y dímero D inferior a 500 ng/mL, el número de muertes y el número de ecografías que se han evitado con el uso del algoritmo 4D con respecto a las realizadas con el uso del algoritmo convencional.

Existe un buen paralelismo entre la presentación de resultados en el texto y la presentación de los datos en las tablas y figuras.

¿Dan respuesta los resultados a los objetivos planteados?

Los resultados del trabajo confirman hallazgos previos de este grupo y responden a los objetivos planteados. Son resultados relevantes que pueden ser útiles en la práctica clínica, y por ello ha sido adecuada su difusión mediante su publicación.

¿Se adaptan las conclusiones a la hipótesis formulada al inicio?

Las conclusiones de este trabajo aportan evidencia al conocimiento existente en este marco de salud y confirman la hipótesis formulada por los autores: las dos innovaciones en la interpretación de los valores del dímero D reducen la necesidad de la ecografía venosa.

Fortalezas y debilidades

Fortalezas

Es muy recomendable la presentación mediante un diagrama de flujo del número de participantes que cumplieron los criterios de inclusión y que fueron sometidos o no al test índice y patrón de referencia. En este caso, el diagrama de flujo es muy detallado y el seguimiento de los pacientes ha sido correcto.

Se ha realizado un buen cálculo del tamaño muestral y el tamaño ha permitido realizar estimaciones adecuadas.

La selección de los pacientes ha sido apropiada.

En el artículo se ha descrito detalladamente la metodología de determinación del dímero D y realización de la ecografía venosa proximal, manteniendo el enmascaramiento.

Es importante señalar la calidad de la documentación, con inclusión en el apartado de bibliografía de las referencias bibliográficas más importantes y recientes relacionadas con el tema en estudio.

Debilidades

En este estudio se ha realizado la determinación del dímero D con diferentes métodos y reactivos porque, como especifican los autores en la página 2, aunque en un primer momento el estudio se había diseñado para utilizar el método de análisis

Triage D-dímero, después de haber incluido 253 pacientes y en respuesta al bajo ritmo de reclutamiento por la no disponibilidad de este método de análisis en algunos de los centros participantes, se modificó el protocolo inicial y se permitió usar el método de análisis del dímero D disponible a nivel local en cada centro.

En algunos subgrupos, el número de pacientes incluidos ha sido bajo para poder estimar valores predictivos negativos.

En cuanto al seguimiento realizado de los pacientes, se realizó seguimiento telefónico a los 90 días, pero quizá hubiera sido más correcto realizar una visita presencial, o una visita telefónica pero con revisión del historial clínico del paciente.

Conclusiones

El proceso de comunicación científica médica tiene como objetivo principal hacer partícipes a los profesionales de los hallazgos encontrados por los autores del trabajo que les puedan ser útiles en su práctica asistencial diaria.

Como resumen, el problema objeto de investigación se ha formulado de forma clara y adecuada, enlazando con los conocimientos disponibles en este momento, y es relevante por su frecuencia clínica.

En cuanto a la metodología utilizada, el diseño y los procedimientos de recogida de información se exponen de forma detallada y el proceso de análisis de los datos y comunicación de los resultados ha sido riguroso.

Los resultados del trabajo responden a los objetivos planteados; confirman hallazgos previos de este grupo y, por tanto, aportan nuevo conocimiento, que deberá ser confirmado en futuros trabajos en esta línea de estudio y valorar su papel en la práctica clínica.

Al evaluar el impacto de este trabajo de investigación, debe señalarse la publicación en una revista internacional de prestigio, lo que ha supuesto una contribución real a la comunidad científica y que refleja la calidad del trabajo.

En este caso, tras la lectura del artículo, consideramos que los resultados del estudio tienen aplicabilidad clínica y podrían modificar las decisiones de los clínicos en el futuro, animando a realizar estudios piloto con el algoritmo 4D para el diagnóstico de TVP de miembros inferiores en el servicio de urgencias de los correspondientes hospitales interesados.

Preguntas de evaluación

1. ¿Qué tipo de diseño de estudio sobre pruebas diagnósticas es el realizado por los autores?

- a) Estudio de reproducibilidad.
- b) Estudio de validez.
- c) Estudio de seguridad y utilidad clínica.
- d) Ensayo clínico.

Respuesta correcta: c.

En este caso se ha diseñado un estudio para excluir el diagnóstico de TVP. No es un estudio de validez ni reproducibilidad de una prueba diagnóstica, sino de seguridad y utilidad clínica del uso de un algoritmo diagnóstico, es decir, se trata de un estudio diagnóstico para la toma de decisiones clínicas. No es un ensayo clínico.

2. En cuanto a la metodología utilizada en este estudio, señale la afirmación correcta:

- a) No se especifica la población seleccionada.
- b) No se especifica la metodología de determinación del dímero D.
- c) No se especifica la metodología para la realización de la ecografía venosa.
- d) Se ha mantenido el enmascaramiento.

Respuesta correcta: d.

En el artículo se han descrito con suficiente detalle la población seleccionada, la metodología de determinación del dímero D y la metodología para la realización de la ecografía venosa proximal. Además, se ha mantenido el enmascaramiento de quienes interpretan los valores del dímero D con respecto a los que establecen la probabilidad clínica.

3. ¿Cuál de las siguientes no es una fortaleza del estudio?

- a) Se ha realizado la determinación del dímero D con diferentes métodos y reactivos.
- b) Se ha presentado un diagrama de flujo muy detallado.
- c) El cálculo del tamaño muestral ha sido correcto.
- d) La selección de los pacientes ha sido apropiada.

Respuesta correcta: a.

Es muy recomendable la presentación mediante un diagrama de flujo del número de participantes que cumplieron los criterios de inclusión y que fueron sometidos o no al test índice y patrón de referencia. En este caso, el diagrama de flujo es muy detallado y el seguimiento de los pacientes ha sido correcto. Se ha realizado un buen cálculo del tamaño muestral y el tamaño ha permitido realizar estimaciones adecuadas. La selección de los pacientes ha sido apropiada. Una de las principales limitaciones del estudio es haber realizado la determinación del dímero D con diferentes métodos y reactivos.

Fibrosis pulmonar

Dr. D. José Manuel Porcel
Servicio de Medicina Interna
Hospital Universitario Arnau de Vilanova (Lleida)

capítulo 7



Publicación comentada

Flaherty KR, Wells AU, Cottin V et al.

Nintedanib in progressive fibrosing interstitial lung diseases

N Engl J Med. 2019;381(18):1718-27. doi: 10.1056/NEJMoa1908681

Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1908681>

Resumen

En marzo de 2020, la Administración de Alimentos y Medicamentos (Food and Drug Administration, FDA) de Estados Unidos aprobó el nintedanib para el tratamiento de las enfermedades pulmonares intersticiales difusas (EPID) fibrosantes con un fenotipo progresivo. Este grupo de enfermedades incluye las EPID autoinmunes, la neumonitis por hipersensibilidad y la neumonía intersticial idiopática inespecífica. En el ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo denominado INBUILD, con más de 600 pacientes que fueron tratados durante 52 semanas, aquellos que recibieron nintedanib tuvieron una tasa de descenso de la capacidad vital forzada menor que los que recibieron placebo (diferencia entre grupos de 107 mL/año). El fármaco no se recomienda en pacientes con afectación hepática moderada o grave, ya que entre sus efectos adversos se incluye una elevación de las enzimas hepáticas. Previamente, el nintedanib había sido aprobado para tratar la fibrosis pulmonar idiopática y para ralentizar el declive de la función pulmonar en sujetos con EPID asociada a esclerodermia.

Situación actual y laguna de conocimiento

Las EPID constituyen un conjunto variado de procesos que causan inflamación y fibrosis de las estructuras alveolointersticiales. La fibrosis pulmonar idiopática (FPI) es la forma más común de EPID de causa no conocida. En la FPI, algunos fármacos, como el nintedanib, un inhibidor de la tirosina-cinasa con efectos antiinflamatorios y antifibróticos, son capaces de enlentecer el declive inexorable de la función pulmonar de estos pacientes y posiblemente de reducir la mortalidad en casos leves o moderados. Muchas EPID tienen una vía patogénica común y hasta un tercio de

estas desarrollan una fibrosis progresiva. Los autores del estudio INBUILD se preguntaron si este subgrupo de EPID distintas de la FPI con un fenotipo común de fibrosis progresiva se podría también beneficiar del uso de fármacos antifibróticos como el nintedanib.

Planteamiento metodológico

El nintedanib inhibe diversas tirosina-cinasas implicadas en la patogénesis de las EPID, como los receptores α y β del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (*platelet-derived growth factor*, PDGF), los receptores 1-3 del factor de crecimiento del endotelio vascular (*vascular endothelial growth factor*, VEGF), los receptores 1-3 del receptor del factor de crecimiento fibroblástico (*fibroblast growth factor receptor*, FGFR) y el receptor del factor estimulante de colonias 1 (*colony stimulating factor 1*, CSF-1). Al unirse a estos receptores, el nintedanib bloquea la señalización intracelular y previene la proliferación, migración y transformación de los fibroblastos relacionados con la aparición y la progresión de la fibrosis en las EPID. El estudio INBUILD evaluó la eficacia y la seguridad del nintedanib en pacientes con una EPID distinta de la FPI (por ejemplo, autoinmune, neumonitis por hipersensibilidad, neumonía intersticial idiopática inespecífica) que se caracterizara por un fenotipo de fibrosis progresiva. La pregunta de investigación fue pertinente, partiendo de la premisa de que existe probablemente una vía patogénica final común para un grupo heterogéneo de EPID que se han iniciado por mecanismos fisiopatológicos distintos.

INBUILD fue un ensayo clínico aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego y en fase III en el que participaron 153 centros de 15 países. Un total de 663 adultos (edad media de 65 años) con EPID de fenotipo progresivo (no FPI) y fibrosis que afectaba a más del 10% del volumen pulmonar en una tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) se aleatorizaron en dos grupos de tratamiento: nintedanib 150 mg por vía oral dos veces al día frente a placebo. La muestra se estratificó según el patrón fibrótico existente en la TCAR (patrón de neumonía intersticial usual [NIU] frente a otros patrones, con una razón 2:1), dada la posibilidad de que la progresión de la fibrosis fuese más rápida en sujetos con patrón NIU.

Todos los pacientes habían progresado de su EPID en los últimos 24 meses a pesar del tratamiento estándar (que no debía incluir el nintedanib, la pirfenidona ni ciertos fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad [FAME]) y tenían una capacidad vital forzada (FVC) de al menos el 45% del valor de referencia y una transferencia de monóxido de carbono (DLCO) entre el 30% y el 80% del valor de referencia. El 62% mostró un patrón fibrótico de NIU en la TCAR.

Las causas de EPID en la población de estudio se distribuyeron en cinco grupos: neumonitis por hipersensibilidad crónica (26%), enfermedad autoinmune sistémica (26%), neumonía intersticial idiopática inespecífica (19%), neumonía intersticial idiopática no clasificable (17%) y otras EPID (12%).

Se hizo seguimiento a los pacientes durante 13 meses. La FVC basal media fue del 69% del valor de referencia. El 94% de la población completó un seguimiento de un año, y el 100% de esta se incluyó en los análisis. La variable principal de valoración (*end-point*) fue la tasa anual de disminución en la FVC.

Al comparar el grupo de nintedanib ($n=332$) frente a placebo ($n=331$) se obtuvieron los siguientes resultados:

- Disminución en la FVC de 80,8 mL/año frente a 187,8 mL/año (intervalo de confianza del 95% para la diferencia 65,4-148,5 mL/año; $p < 0,001$). En el caso de los pacientes con un patrón fibrótico de NIU, la diferencia entre grupos fue de 70,8-185,6 mL/año.
- Exacerbación aguda de EPID o muerte en 7,8% frente a 9,7% (no significativo).
- Muerte en 4,8% frente a 5,1% (no significativo).
- Análisis de seguridad (no se reportaron valores de p).
- Efecto adverso incapacitante en 18,1% frente a 22,1%.
- Efecto adverso grave en 32,2% frente a 33,2%.
- Suspensión de la medicación debido a un efecto adverso en 19,6% frente a 10,3%.
- Reducción de dosis debido a un efecto adverso en 33,1% frente a 4,2%.
- Diarrea en 66,9% frente a 23,9%.
- Pérdida de peso en 12,3% frente a 3,3%.
- Elevación de la alanina-aminotransferasa en 13% frente a 3,6%.
- Elevación de la aspartato-aminotransferasa en 11,4% frente a 3,6%.

Posteriormente a este estudio primario, se publicó un subanálisis de los cinco subgrupos diagnósticos (véase arriba) que mostró que el efecto beneficioso del nintedanib sobre la reducción anual de la FVC se mantenía en todos ellos (Wells *et al.*, 2020). Asimismo, los efectos del nintedanib fueron consistentes después de un

periodo de seguimiento extendido de 19 meses, como se reportó en otro estudio de los mismos autores (Flaherty *et al.*, 2022).

En conclusión, el nintedanib puede ralentizar el descenso en la FVC de los adultos con EPID de fenotipo progresivo, además de en la FPI.

Fortalezas y debilidades

La principal fortaleza del estudio INBUILD fue su diseño. Los pacientes se sometieron a una aleatorización estratificada y se reclutaron en numerosos centros y países. Se realizó un cálculo previo del tamaño muestral para detectar una diferencia entre grupos de 92 mL/año de descenso de la FVC, y se estableció la necesidad de incluir al menos 600 pacientes en total.

Entre las debilidades, el ensayo se basó en un objetivo no clínico. No se estudió el efecto del fármaco sobre los síntomas del paciente; lo que se conoce en la literatura como medidas de resultados comunicados por el paciente (*patient-reported outcome measures*, PROM). De hecho, los cambios sobre las pruebas funcionales respiratorias (objetivo primario y variable subrogada) no se acompañaron de cambios significativos en las hospitalizaciones por exacerbaciones agudas, las muertes o la calidad de vida evaluada mediante el cuestionario King's Brief Interstitial Lung Disease en la semana 52. También es de destacar que la biopsia quirúrgica o transbronquial no formó parte de los criterios de inclusión y solo se llevó a cabo en el 44% de los pacientes, a pesar de su importancia en la clasificación de las EPID. Finalmente, en pacientes con EPID autoinmune no se permitió el uso de ciertos FAME (criterio de exclusión), como azatioprina, micofenolato, ciclofosfamida, rituximab, ciclosporina, tacrolimus o corticoides orales (>20 mg de prednisona/día o equivalente). Algunos de estos FAME han mostrado ser útiles para enlentecer el descenso de la FVC, por lo que su combinación con fármacos antifibróticos podría, teóricamente, incrementar el beneficio respecto al uso de los antifibróticos de forma aislada, al menos en este subgrupo de pacientes. No obstante, se permitió administrar estos FAME al cabo de 6 meses en caso de deterioro clínico.

Conclusiones

A partir de este estudio, el nintedanib (Ofev®) obtuvo una aprobación ampliada de la FDA para el tratamiento de las EPID fibrosantes crónicas con un fenotipo progresivo, incluidas las secundarias a enfermedades autoinmunes, neumonitis por hipersensibilidad y neumonía intersticial idiopática no específica. También la

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) emitió un informe de posicionamiento positivo en el mismo sentido el 1 de febrero de 2022. La dosis recomendada es de una cápsula de 150 mg cada 12 horas tomada con los alimentos (deglutida entera, sin triturarla ni masticarla). En sujetos con afectación hepática leve (Child-Pugh A) la dosis se debe reducir a 100 mg dos veces al día, mientras que no se recomienda administrar el fármaco en aquellos con afectación hepática moderada o grave. Se puede requerir una reducción de dosis o una interrupción temporal o permanente del tratamiento para manejar los efectos adversos, que pueden incluir (en $\geq 5\%$) diarrea, náuseas, dolor abdominal, vómitos, elevación de enzimas hepáticas, anorexia, cefalea, pérdida de peso e hipertensión. Antes de empezar un tratamiento se requiere realizar unas pruebas de función hepática en todos los pacientes y un test de embarazo en las mujeres en edad reproductiva.

Bibliografía

1. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V et al. Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *N Engl J Med.* 2019;381(18):1718-27. doi: 10.1056/NEJMoa1908681.
2. Wells AU, Flaherty KR, Brown KK et al. Nintedanib in patients with progressive fibrosing interstitial lung diseases-subgroup analyses by interstitial lung disease diagnosis in the INBUILD trial: a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. *Lancet Respir Med.* 2020;8(5):453-60. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30036-9
3. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V et al. Nintedanib in progressive interstitial lung diseases: data from the whole INBUILD trial. *Eur Respir J.* 2022;59(3):2004538. doi: 10.1183/13993003.04538-2020.

Preguntas de evaluación

1. Una de las siguientes fue una característica del estudio INBUILD:

- a) Ensayo bicéntrico.
- b) Los pacientes se asignaron a los grupos de tratamiento por el método de minimización.
- c) El estudio no tuvo un poder estadístico suficiente al no alcanzarse el tamaño muestral predeterminado.
- d) Se trató de un ensayo en fase III.

Respuesta correcta: *d*.

INBUILD fue un ensayo clínico multicéntrico, con aleatorización estratificada (la minimización no es un método aleatorizado). Se calculó el tamaño muestral para alcanzar una potencia estadística adecuada (>600 pacientes en este caso). Se trató de un ensayo en fase III, realizado para comprobar si un tratamiento nuevo como el nintedanib era seguro y funcionaba bien en comparación con placebo.

2. ¿Cuál de los siguientes fue el hallazgo más relevante del estudio INBUILD que propició la aprobación del nintedanib en la EPID con fenotipo progresivo?

- a) Se observó una mayor ralentización del descenso de la FVC en pacientes tratados con nintedanib que en aquellos que recibieron placebo.
- b) Los pacientes que recibieron nintedanib tuvieron una menor tasa de exacerbaciones agudas de su EPID.
- c) La tasa de mortalidad en los pacientes tratados con nintedanib fue menor.
- d) Los sujetos tratados con nintedanib tuvieron una mejor calidad de vida.

Respuesta correcta: *a*.

La reducción de la FVC a las 52 semanas fue 107 mL menor en los pacientes del grupo de nintedanib que en el grupo placebo, lo que corresponde a un efecto relativo del 57% menos de empeoramiento. No se observaron diferencias entre los grupos en variables secundarias, como las exacerbaciones agudas de la EPID, la muerte o la calidad de vida.

3. ¿Cuál fue el efecto adverso más común del nintedanib en el estudio INBUILD?

- a) Vómitos.
- b) Diarrea.
- c) Anorexia.
- d) Pérdida de peso.

Respuesta correcta: *b*.

La diarrea fue el efecto adverso más común (66,9%) entre los pacientes que recibieron nintedanib. Otros efectos adversos fueron menos frecuentes, y entre ellos se incluían los vómitos (18,4%), la anorexia (14,5%) o la pérdida de peso (12,3%).

Hipercolesterolemia

Dr. D. Francisco Galeano-Valle
Servicio de Medicina Interna
Hospital Universitario Gregorio Marañón (Madrid)

Dr. D. Luis A. Alvarez-Sala Walther
Jefe de Servicio de Medicina Interna
Hospital Universitario Gregorio Marañón (Madrid)



capítulo 8

Publicación comentada

Rubino J, MacDougall DE, Sterling LR, Kelly SE, McKenney JM, Lalwani ND

Lipid lowering with bempedoic acid added to a proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitor therapy: A randomized, controlled trial

J Clin Lipidol. 2021;15(4):593-601. doi: 10.1016/j.jacl.2021.05.002. Epub 2021 May 28. PMID: 34172394

Disponible en: [https://www.lipidjournal.com/article/S1933-2874\(21\)00073-8/fulltext](https://www.lipidjournal.com/article/S1933-2874(21)00073-8/fulltext)

Resumen

El ácido bempedoico y los inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (iPCSK9) aumentan la presencia de receptores de las lipoproteínas de baja densidad (R-LDL) mediante mecanismos distintos (el primero aumenta su expresión, los últimos inhiben su degradación). Por tanto, la hipótesis del estudio es que el ácido bempedoico y el evolocumab (un iPCSK9) actúan sinérgicamente, con un posible efecto sumatorio en la reducción de las concentraciones de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (C-LDL).

Se trata de un ensayo clínico en fase 2, aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego, que evalúa la eficacia y la seguridad del ácido bempedoico añadido a evolocumab en pacientes con hipercolesterolemia.

Población del estudio: El estudio incluyó a pacientes adultos con concentraciones de C-LDL de 160 mg/dL o más tras retirar todos los tratamientos hipolipemiantes y con concentraciones de C-LDL de 70 mg/dL o más tras la fase 2 del estudio (tratamiento con evolocumab). Se excluyó a los pacientes que presentaran alguna de estas condiciones: hipercolesterolemia familiar heterocigota, concentraciones de triglicéridos en ayunas de 500 mg/dL o más, diabetes mellitus tipo 1 o 2, enfermedad cardiovascular establecida, arteriopatía periférica o enfermedad cerebrovascular, hipertensión arterial no controlada, hipotiroidismo no controlado, insuficiencia renal

con filtrado glomerular estimado inferior a 30 mL/min/1,73 m², hepatopatía, cáncer, anemia con concentraciones de hemoglobina inferiores a 10 g/dL, enfermedades gastrointestinales que pudieran afectar a la absorción de los fármacos o antecedente de abuso de alcohol.

Diseño del estudio y tratamiento: Se trata de un estudio en fase 2, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, en grupos paralelos, multicéntrico (en 16 centros de Estados Unidos), realizado durante los años 2017 y 2018. Consta de 3 fases:

1. Fase de cribado y lavado: se retiran todos los hipolipemiantes y el criterio de inclusión es C-LDL \geq 160 mg/dL (duración: 1,5 meses).
2. Fase de estabilización: se inicia el tratamiento con evolocumab 420 mg subcutáneo mensual (duración: 3 meses).
3. Evaluación de eficacia (fase de doble ciego): el criterio de inclusión es C-LDL \geq 70 mg/dL, con aleatorización en proporción 1:1: ácido bempedoico 180 mg oral frente a placebo (duración: 2 meses).

Evaluación del resultado principal y resultados exploratorios: El objetivo de eficacia primario fue el porcentaje de cambio respecto al C-LDL desde los niveles basales hasta el segundo mes del periodo de doble ciego. Los objetivos secundarios fueron el porcentaje de cambio desde los niveles basales hasta el primer mes de apolipoproteína B, colesterol no HDL, colesterol total y proteína C-reactiva de alta sensibilidad.

Evaluación de la seguridad: La seguridad se evaluó mediante los efectos adversos y los valores de laboratorio. Se definieron los efectos adversos emergentes con el tratamiento y los de especial interés.

Análisis estadístico: Se calculó un tamaño muestral necesario de 52 pacientes (26 por cada rama), teniendo en cuenta una potencia del 90% para detectar diferencias del 15% en el porcentaje de cambio entre las concentraciones de C-LDL y utilizando un test *t* de Student bilateral con un 5% de nivel de significación ($\alpha=0,05$), desviación estándar del 15% y una tasa de pérdidas del 10%. El análisis de eficacia principal se realizó en la población por intención de tratar. La población de seguridad incluyó todos los pacientes que recibieron al menos una dosis del medicamento o placebo.

Situación actual y laguna de conocimiento

Las estatinas son el tratamiento de primera línea para reducir los niveles de C-LDL. Sin embargo, muchos pacientes no pueden ser tratados con ellas y las

reciben menos del 50 % de quienes tienen indicación de estatinas de alta intensidad. Por ello, surge la necesidad de nuevos tratamientos combinados.

El ácido bempedoico, de administración oral una vez al día, es un inhibidor de la adenosina trifosfato-citrato liasa (ACL) que reduce significativamente las concentraciones de C-LDL mediante la inhibición de la síntesis de colesterol en el hígado en pacientes con hipercolesterolemia, solo o en combinación con estatinas o ezetimiba.

El ácido bempedoico es un profármaco que es transformado en el hígado (no en el músculo) en su forma activa, el bempedoil-CoA. La ACL es una enzima en la cadena de síntesis del colesterol, anterior a la hidroximetilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) en la vía de biosíntesis del colesterol. Su inhibición produce una reducción de la síntesis de colesterol en el hígado y reduce el C-LDL en la sangre mediante la regulación al alza de los R-LDL.

Un ensayo clínico en fase 2b demostró que 180 mg de ácido bempedoico en monoterapia logró una reducción media del 30 % en las concentraciones de C-LDL. En otros ensayos en fase 3, el ácido bempedoico redujo adicionalmente las concentraciones de C-LDL (rango: 17,4-28,5%) en comparación con placebo al añadirse en combinación con estatinas a la máxima dosis tolerada y/u otros hipolipemiantes en pacientes con hipercolesterolemia.

Recién comercializado en España, en Europa está indicado en hipercolesterolemia primaria (hipercolesterolemia familiar heterocigótica y no familiar) o dislipidemia mixta, como adyuvante a la dieta: 1) en combinación con una estatina y/o distintos tratamientos hipolipemiantes en pacientes que no puedan alcanzar sus objetivos de C-LDL con la dosis máxima tolerada de una estatina; o 2) en monoterapia o en combinación con otros tratamientos hipolipemiantes en pacientes intolerantes o con contraindicación de estatinas.

Planteamiento metodológico

Formulación de la pregunta clínica

Una buena pregunta clínica debe ser novedosa, ética y relevante, y su evaluación ha de ser factible. Hasta la fecha de la realización del ensayo no se había evaluado la seguridad y la eficacia del tratamiento combinado del ácido bempedoico y un iPCSK9, y era, por tanto, una laguna del conocimiento.

Como corresponde a un ensayo clínico, se cumplieron todas las cuestiones éticas: el protocolo fue aprobado por el comité ético de cada centro y todos los pacientes

firmaron el consentimiento informado previamente al inicio del estudio. El ensayo se realizó y monitorizó de acuerdo con los principios éticos de buena práctica clínica y de acuerdo con la Declaración de Helsinki.

El formato PICOT ayuda a resumir la pregunta clínica que explora los efectos de un tratamiento y consta de 5 aspectos: la población diana (*population*), la intervención (*intervention*), el grupo comparativo (*comparison group*), la variable final (*outcome*) y el tiempo (*time*). En concreto, en este estudio, se estos aspectos se pueden desglosar de la siguiente forma:

- **P:** pacientes adultos con hipercolesterolemia.
- **I:** tratamiento con ácido bempedoico 180 mg oral en pacientes en tratamiento con evolocumab.
- **C:** pacientes que reciben placebo añadido a evolocumab.
- **O:** porcentaje de cambio en las concentraciones de C-LDL al final del estudio.
- **T:** tres fases, de 1,5 meses (cribado y lavado), 3 meses (estabilización) y 2 meses (doble ciego), respectivamente.

La hipótesis del estudio es que el ácido bempedoico y el evolocumab actúan sinérgicamente, con un posible efecto sumatorio en la reducción de las concentraciones de C-LDL en pacientes con hipercolesterolemia que no reciben estatinas. Para evaluar este efecto sinérgico, el objetivo primario de eficacia fue evaluar el porcentaje de cambio en las concentraciones de C-LDL desde los valores basales hasta el final de la fase de doble ciego (es decir, tras 2 meses de tratamiento aleatorizado). Al margen del objetivo principal, se plantearon otros objetivos secundarios, todos ellos relacionados, al igual que el objetivo principal, con el riesgo cardiovascular.

Justificación del diseño o el análisis estadístico realizado

El diseño más adecuado para responder a la pregunta clínica es el ensayo clínico. En los estudios experimentales es el investigador el que controla el factor de exposición en el estudio, de forma que decide qué sujetos recibirán la exposición y cómo la recibirán, según un protocolo de actuación previamente establecido; así, la ventaja principal respecto a los estudios observacionales es que disminuye la posibilidad de que otros factores puedan alterar los resultados. El objetivo final será evaluar los efectos de la intervención para tratar de establecer una relación de causa-efecto. El diseño experimental más importante es el ensayo clínico aleatorizado, y el de tipo paralelo es el más conocido y habitual. El ensayo clínico es un

estudio analítico y experimental, con direccionalidad anterógrada (de la exposición al efecto) y temporalidad concurrente (el investigador está presente en el momento de la exposición y en el del efecto).

Antes de que el fármaco sea probado en seres humanos, deber evaluarse su eficacia y su seguridad en animales. Si al final de este proceso, conocido como *fase preclínica*, se superan los requisitos necesarios, el fármaco pasa a probarse en humanos en lo que se denomina *fase clínica*, que consta de cuatro fases:

- *Fase 1:* Evaluación de seguridad, realizada en voluntarios sanos.
- *Fase 2:* Investigación clínica inicial del efecto del tratamiento, en un número limitado de pacientes, en la que se distinguen una fase 2 “temprana” (estudios piloto), que recaba la primera evidencia de la eficacia, y una fase 2 “tardía”, en la que se busca dar una respuesta definitiva a la seguridad del fármaco y su utilidad terapéutica (se busca la dosificación).
- *Fase 3:* Incluyen una muestra de pacientes más amplia y representativa de la población diana del medicamento. Se establece la incidencia de los efectos secundarios comunes y el tipo de pacientes con un riesgo especial para desarrollar los menos frecuentes. El fármaco se compara con los tratamientos estándares preestablecidos para confirmar la eficacia relativa. Son necesarios para la autorización del registro y la comercialización de un fármaco a una dosis y para una indicación determinada. Por ello, deben de ser controlados (a ser posible doble ciego) y aleatorizados.
- *Fase 4:* Corresponden a los estudios posteriores a la comercialización.

En el ensayo clínico controlado se comparan una o más intervenciones con uno o más grupos de comparación (de control), lo que permite establecer la causalidad de la intervención.

El uso de un placebo permite evaluar la “eficacia absoluta” del medicamento en estudio (ácido bempedoico) al no tener un efecto farmacológico. En este estudio se incluyó a pacientes con hipercolesterolemia a los cuales, como parte del protocolo, se les retiró antes de la aleatorización el tratamiento hipolipemiente. Dado que existen tratamientos probados e indicados para esta patología, es interesante revisar en qué casos es éticamente aceptable el uso de placebos:

- a) Frente a la ausencia de un tratamiento efectivo.
- b) Cuando el tratamiento con placebo es corto (como ocurre en este estudio).

- c) Cuando no añade riesgos no relacionados con su patología de base.
- d) Cuando el consentimiento informado firmado por el paciente ha sido claro al respecto.

La aleatorización implica que todos los individuos tengan la misma probabilidad de entrar en el grupo de tratamiento y la misma probabilidad de pertenecer al grupo placebo. Tiene como objetivos reducir los sesgos de selección en la asignación a los tratamientos y facilitar la homogeneidad entre los grupos de la comparación.

Las técnicas de enmascaramiento intentan evitar la influencia sobre los resultados que pueda tener el que los sujetos participantes o los investigadores conozcan el tratamiento administrado. El estudio será “simple ciego” si el sujeto participante está enmascarado; “doble ciego” cuando además el observador está enmascarado; y “triple ciego” cuando tam-bién lo está el analista de los resultados.

Por último, existen dos tipos principales de análisis estadístico:

1. Por intención de tratar (es el caso de este estudio), o según la asignación aleatoria aunque no cumplan o cambien de grupo (aproximación pragmática). Es el más adecuado. Infraestima la eficacia del tratamiento, pero acerca más la evaluación a las condiciones habituales y preserva los beneficios de la aleatorización.
2. Por protocolo o de casos válidos, es decir, los pacientes que completan el estudio de acuerdo con el protocolo (aproximación explicativa o de eficacia). Es útil para conocer la eficacia en pacientes que no han presentado efectos adversos. Puede conducir a resultados erróneos (por confusión), sobre todo si el número de pacientes perdidos es importante.

Los resultados dan respuesta a los objetivos planteados

Al añadir al iPCSK9 (tratamiento de base) 180 mg de ácido bempedoico diario durante 2 meses se produjo una reducción significativa de los valores de C-LDL, del 30,3%, al ser comparado con placebo ($p < 0,001$). Las concentraciones de apolipoproteína B, colesterol no HDL, colesterol total y proteína C-reactiva de alta sensibilidad también se redujeron significativamente en el grupo que recibió ácido bempedoico. La adición de ácido bempedoico al iPCSK9 fue bien tolerado, con un perfil de seguridad comparable al observado en los pacientes que recibieron iPCSK9 y placebo.

Las conclusiones se adaptan a las hipótesis y al planteamiento

Los resultados del estudio demuestran que el tratamiento con ácido bempedoico puede aportar una reducción adicional en las concentraciones de C-LDL para pacientes con alto riesgo cardiovascular que reciben tratamiento de base con iPCSK9. Por otro lado, el ácido bempedoico redujo también las concentraciones de apolipoproteína B, colesterol no HDL, colesterol total y proteína C-reactiva de alta sensibilidad. No se registraron efectos adversos nuevos en relación con el tratamiento con ácido bempedoico añadido al iPCSK9 durante los 2 meses de doble ciego o 30 días después de la última dosis. Se concluye que el ácido bempedoico es un tratamiento eficaz utilizado en combinación, no solo con estatinas o ezetimiba (como ha habían demostrado estudios previos), sino también con iPCSK9. Por tanto, las conclusiones del ensayo se adaptan tanto a la hipótesis como al planteamiento del estudio.

Limitaciones

Entre las limitaciones del estudio cabe reseñar el tamaño muestral relativamente pequeño (aunque se ha cumplido el tamaño muestral calculado como necesario), la falta de datos respecto al tratamiento a largo plazo (más allá de los 2 meses), la falta de datos en grupos de especial interés (como los pacientes con hipercolesterolemia familiar) y la falta de resultados de eventos cardiovasculares.

Conclusiones

La conclusión principal es que el ácido bempedoico es un tratamiento eficaz y seguro utilizado en combinación no solo con estatinas o ezetimiba (como ya habían demostrado estudios previos), sino también con iPCSK9.

Su aplicabilidad en la práctica clínica sería en aquellos pacientes que presenta hipercolesterolemia y requieren tratamiento hipolipemiente, pero tienen intolerancia a las estatinas, por lo que puede añadirse el ácido bempedoico a un iPCSK9. Dado que se ha evaluado su efecto a corto plazo, serían necesarios estudios con un seguimiento más prolongado para demostrar la seguridad y que se mantienen los efectos en la reducción del C-LDL a largo plazo, y estudios con un mayor tamaño muestral en los que se puedan evaluar grupos de especial interés. Esta aplicabilidad actualmente podemos decir que es teórica, porque el ácido bempedoico actualmente no está comercializado en España y los iPCSK9 tienen unas indicaciones concretas limitadas por la costoeffectividad.

Bibliografía

- Molina Arias M, Ochoa Sangrador C. Ensayo clínico (I). Definición. Tipos. Estudios cuasiexperimentales. *Evid Pediat.* 2014;10:52.
- Riva JJ, Malik KM, Burnie SJ, Endicott AR, Busse JW. What is your research question? An introduction to the PICOT format for clinicians. *J Can Chiropr Assoc.* 2012;56(3):167-71.



Preguntas de evaluación

1. ¿Cuál de los siguientes aspectos no forma parte del formato PICOT para las preguntas de investigación?

- a) La población diana (*population*).
- b) La intervención (*intervention*).
- c) El análisis estadístico (*statistical analysis*).
- d) La variable final (*outcome*).

Respuesta correcta: c.

El formato PICOT ayuda a resumir la pregunta clínica que explora los efectos de un tratamiento y consta de cinco aspectos: la población diana (*population*), la intervención (*intervention*), el grupo comparativo (*comparison group*), la variable final (*outcome*) y el tiempo (*time*).

2. ¿Cuál de los siguientes no era uno de los objetivos principales o secundarios del estudio?

- a) El porcentaje de cambio de C-LDL desde los niveles basales hasta el segundo mes del periodo de doble ciego.
- b) El porcentaje de cambio de apolipoproteína B desde los niveles basales hasta el primer mes.
- c) El porcentaje de cambio de colesterol no HDL desde los niveles basales hasta el primer mes.
- d) El porcentaje de eventos cardiovasculares (infarto agudo de miocardio, ictus, arteriopatía periférica).

Respuesta correcta: d.

El objetivo de eficacia primario fue el porcentaje de cambio de C-LDL desde las concentraciones basales hasta el segundo mes del periodo de doble ciego. Los objetivos secundarios fueron el porcentaje de cambio desde los niveles basales hasta el primer mes de apolipoproteína B, colesterol no HDL, colesterol total y proteína C-reactiva de alta sensibilidad. Una de las limitaciones del estudio fue la falta de resultados de eventos cardiovasculares.

3. Señale la afirmación incorrecta respecto a las fases de investigación clínica de un fármaco:

- a) La fase 1 se centra en la evaluación de seguridad, que se realiza en voluntarios sanos.
- b) La fase 2 consiste en la investigación clínica inicial del efecto del tratamiento, en un número limitado de pacientes, en la que se distinguen una fase 2 "temprana" (estudios piloto), en la que se recaba la primera evidencia de la eficacia, y una fase 2 "tardía", en la que se busca dar una respuesta definitiva a la seguridad del fármaco y su utilidad terapéutica (busca la dosificación).
- c) La fase 3 se realiza con una muestra de pacientes similar a la de la fase 2, pero se distingue de la fase 2 en que no se evalúan los efectos secundarios, sino que se centra exclusivamente en confirmar la eficacia relativa.
- d) La fase 4 corresponde a los estudios posteriores a la comercialización.

Respuesta correcta: c.

En los ensayos clínicos de fase 3 se incluye una muestra de pacientes más amplia que en la fase 2 y representativa de la población diana del medicamento. Se establece la incidencia de los efectos secundarios comunes y el tipo de pacientes con un riesgo especial para desarrollar los menos frecuentes. El fármaco se compara con los tratamientos estándares preestablecidos para confirmar la eficacia relativa. Son necesarios para la autorización del registro y la comercialización de un fármaco a una dosis y para una indicación determinada. Por ello, deben de ser controlados (a ser posible doble ciego) y aleatorizados.

Resistencia a los antimicrobianos

Dr. D. Carlos Dueñas Gutiérrez
Servicio de Medicina Interna
Hospital Clínico de Valladolid (Valladolid)



capítulo 9

Publicación comentada

Bassetti M, Echols R, Matsunaga Y et al.

Efficacy and safety of cefiderocol or best available therapy for the treatment of serious infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria (CREDIBLE-CR): a randomised, open-label, multicentre, pathogen-focused, descriptive, phase 3 trial

Lancet Infect Dis. 2021 Feb;21(2):226-240. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30796-9. Epub 2020 Oct 12

Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(20\)30796-9/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(20)30796-9/fulltext)

Resumen

Se trata de un pequeño estudio aleatorizado, multicéntrico y abierto que proporciona evidencia científica sobre la eficacia y la seguridad del cefiderocol en pacientes críticos con infección conocida o sospechosa de ser producida por bacterias gramnegativas resistentes a carbapenémicos, como *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae* y *Pseudomonas aeruginosa*. A diferencia de lo que ocurre con otros estudios de fase 3, se centra más en el patógeno que en el foco de infección, ya que incluye tanto la neumonía nosocomial como la infección urinaria complicada, la bacteriemia y la sepsis.

Los pacientes se aleatorizaron a recibir cefiderocol o la mejor terapia posible de antibióticos (BAT), generalmente combinaciones con colistina durante 7 a 14 días. Se admitían hasta tres antibióticos combinados.

El cefiderocol demostró eficacia clínica independientemente del lugar de la infección con porcentajes de curación clínica y erradicación microbiológica numéricamente superiores al comparador. De los pacientes con neumonía nosocomial, la curación clínica se demostró en 20 de los 40 pacientes tratados con cefiderocol (50%; intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 33,8% a 66,2%) frente a 10 de 19

en el grupo de BAT (53%; IC95%: 28,9% a 75,6%). De los pacientes con bacteriemia o sepsis, 10 de 23 en el grupo de cefiderocol (43%; IC95%: 23,2% a 65,5%) y 6 de 14 en BAT (43%; IC95%: 17,7% a 71,1%) obtuvieron curación clínica. En el caso de las infecciones de orina complicadas, la erradicación microbiológica se obtuvo en 9 de 17 pacientes tratados con cefiderocol (53%; IC95%: 27,8% a 77%) y 1 de 5 en el grupo de BAT (20%; IC95%: 0,5% a 71,6%).

El grupo de cefiderocol presentó una menor incidencia de efectos adversos, 91% (92 de 101), frente a 96% del grupo BAT (47 de 49). El problema es que el análisis encontró una mayor mortalidad al final del estudio en el grupo de cefiderocol: 34 de 101 pacientes tratados con cefiderocol (34%) fallecieron, en comparación con 9 de 49 pacientes tratados con BAT (18%). Entre los pacientes con infección por *Acinetobacter*, la mortalidad fue del 50% (21/42) en el grupo de cefiderocol, frente a 18% (3/17) en el grupo de BAT.

Situación actual y laguna de conocimiento

Las resistencias a los antimicrobianos se han convertido en un problema sanitario que precisa de una solución urgente. Se conoce que 700 000 personas mueren anualmente a nivel mundial como resultado de infecciones causadas por patógenos multirresistentes. Tanto es así que la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha catalogado los microorganismos *P. aeruginosa* y *Acinetobacter* y las enterobacterias resistentes a carbapenémicos como bacterias contra las que es muy necesario el desarrollo de nuevos antibacterianos al asociarse a una alta tasa de mortalidad. Si no se toman medidas, se estima que la resistencia a los antibióticos podría causar la muerte a 10 millones de personas cada año para el 2050, con un coste acumulado de 100 billones de dólares a nivel mundial. Es por ello que desde las sociedades científicas y la OMS se realizó un llamamiento para la investigación en nuevos antimicrobianos.

Entre estos nuevos antibióticos se encuentra el cefiderocol, una nueva cefalosporina con un novedoso mecanismo de entrada a través de la membrana celular externa de los patógenos gramnegativos basado en la utilización del sistema de transporte de hierro de la propia bacteria para acceder a la célula. Gracias a ello, puede superar los mecanismos habituales de resistencia a los carbapenémicos y actuar como un caballo de Troya, manteniendo una alta estabilidad contra las carbapenemasas (KPC, OXA y MBL: NDM, VIM, IMP), que son capaces de hidrolizar antibióticos β -lactámicos, incluidos los derivados de carbapenémicos. El cefiderocol presenta una actividad limitada frente a bacterias grampositivas y anaerobias.

Previamente a este estudio, disponíamos de los resultados de dos ensayos clínicos. El primero era el ensayo en fase 2 APEKS-cUTI, en el que se demostraba que el cefiderocol era no inferior al imipenem/cilastatina en términos de respuesta clínica y microbiológica para el tratamiento de las infecciones urinarias complicadas producidas por gérmenes gramnegativos multirresistentes. El segundo era el ensayo en fase 3 APEKS-NP, en el que se encontró que el cefiderocol era no inferior al meropenem en términos de mortalidad para pacientes críticos con neumonía nosocomial.

Existen pocos ensayos aleatorizados que incluyan infecciones por gramnegativos multirresistentes con presencia de *Acinetobacter*. Quedaba pendiente demostrar la utilidad de esta molécula para el manejo de estos gérmenes multirresistentes independientemente del foco de infección.

El amplio espectro de actividad del cefiderocol, independientemente del mecanismo de resistencia a los carbapenémicos, lo convierte en un buen candidato para investigarlo en infecciones complicadas de distintos focos.

Planteamiento metodológico

El estudio no está diseñado para proporcionar pruebas de hipótesis inferenciales, sino que genera una evidencia descriptiva de datos agregados sobre la eficacia y la seguridad del cefiderocol frente a la mejor combinación de antibióticos posible en adultos con infecciones severas por gramnegativos resistentes a los carbapenémicos.

Un aspecto novedoso de este estudio abierto es su diseño basado en el microorganismo, con el objetivo de investigarlo frente a gramnegativos resistentes a los carbapenémicos por cualquier mecanismo y en diferentes focos de infección.

Tanto para el objetivo primario como para los secundarios, la proporción de pacientes que alcanzan la curación clínica o microbiológica para un intervalo de confianza del 95% se calculó con el método de Clopper-Pearson. El objetivo compuesto de supervivencia se comparó usando el método Cochran-Mantel-Haensze, estratificando por el sitio de infección.

Debido al número limitado de pacientes del estudio (150), los resultados deben analizarse con cautela, sobre todo en los análisis de subgrupos. De los 150 pacientes que recibieron tratamiento, 101 lo hicieron en el grupo de cefiderocol y 49 en el de BAT. De estos, 67 (45%) tenían neumonía nosocomial, 47 (31%) bacteriemia o sepsis, y 36 (24%) infección urinaria complicada.

La supervivencia se analizó mediante curvas de Kaplan-Meier a final del estudio. El objetivo compuesto de supervivencia y ausencia de cambio de tratamiento antibiótico también se comparó entre ambos grupos.

Tras los hallazgos de mortalidad, se planteó un análisis *post hoc* para evaluar las diferencias de mortalidad entre grupos y por factores de riesgo basales. Para encontrar diferencias con un intervalo de confianza del 95% se utilizó el método Miettinen-Nurminen, que analiza causas de mortalidad al día 28, fin de estudio, y el día 49.

Los resultados de eficacia son concordantes con los objetivos primarios previstos. En pacientes con neumonía nosocomial, la curación clínica se observó en un 50% (20/40; IC95%: 33,8 a 66,2) de los pacientes en tratamiento con cefiderocol, frente a 53% en el grupo de BAT (10/19; IC95%: 28,9 a 75,6). Lo mismo ocurre respecto a la bacteriemia y la sepsis, con resultado de curación clínica de 43% (10/23; IC95%: 23,2-65,5) frente a 43% (6/14; IC95%: 17,7-71,1) con cefiderocol y BAT, respectivamente. En cuanto a la erradicación microbiológica en la infección urinaria complicada, se consiguió en un 53% (9/17; IC95%: 27,8-77,0) de los pacientes del grupo de cefiderocol, frente a 20% (1/5; IC95%: 0,5-71,6) en el grupo de BAT. En los pacientes con infecciones producidas por microorganismos productores de metalo- β -lactamasas se observó curación clínica en 12 (75%) de 16 pacientes en el grupo de cefiderocol, frente a 2 (29%) de 7 pacientes en el grupo de BAT.

En cuanto a los objetivos secundarios, tanto la curación clínica con cefiderocol (71% [12/17; IC95%: 44,0-89,7] frente a 60% con BAT [3/5; IC95%: 14,7-94,7]) como la supervivencia sin necesidad de cambio de antibiótico (63% [50/80] con cefiderocol frente a 61% [23/38] con BAT [diferencia, 1,1%; IC95%: -17,7 a 20,0]) confirmaron la no inferioridad.

Algo similar ocurre con la seguridad, ya que los efectos adversos fueron similares entre ambos grupos (91% y 96% para el cefiderocol frente a la BAT); con unos porcentajes de 15% y 22%, respectivamente. Efectos adversos serios relacionados con la medicación ocurrieron en un 1% en el caso del cefiderocol y en un 10% en el caso de la BAT. Se objetivaron más efectos adversos de origen hepático relacionados con el cefiderocol (30% frente a 14%).

Por el contrario, numéricamente, más pacientes fallecieron en el grupo del cefiderocol que en el de BAT cuando se analizó la mortalidad tanto el día 14 como el día 28 (19% frente a 12% el día 14, y 25% frente a 18% el día 28). Las cifras de mortalidad también resultaron numéricamente mayores en los pacientes con neumonía,

bacteriemia o sepsis en el caso del cefiderocol. Esta mayor mortalidad con el cefiderocol también se observaba en el grupo de pacientes con infecciones por *Acinetobacter*: 50% [21/42] en el grupo de cefiderocol frente a 18% [3/17] en el de BAT. Los porcentajes de mortalidad se mantienen al final del estudio con cifras del 34% en el caso del cefiderocol y el 18% en el caso de la BAT, y aumentan después de finalizar el estudio al 36% y el 29%, respectivamente. Estas diferencias de mortalidad no se habían encontrado en los estudios aleatorizados realizados con anterioridad con cefiderocol, mientras que eran bajas para el grupo de BAT en comparación con resultados de otros estudios similares.

No parece que ninguna de las muertes del grupo de cefiderocol tengan relación con falta de eficacia del fármaco. No se encontraron evidencias de infradosificación del fármaco ni problemas farmacocinéticos o farmacodinámicos en el caso del cefiderocol, pero sí en el caso de la BAT, grupo en el que se demostró en un caso la relación entre la mortalidad y la toxicidad del fármaco. Tampoco parece que el exceso de mortalidad en el grupo de cefiderocol se deba a toxicidad. En los estudios preclínicos no se han encontrado toxicidades destacables. No se han objetivado alteraciones en la homeostasis del hierro y los eventos hepáticos observados son frecuentes, pero en ningún caso condicionan problemas serios de pronóstico.

En un análisis exploratorio posterior que analizaba las diferencias entre los tiempos en los que sucede la muerte, se encontró que se producían más defunciones en los primeros 3 días en el grupo de cefiderocol, mientras que estas se igualaban a partir del día 4 al 29. El comité que analizó la mortalidad encontró que el 47% [16/34] de las muertes del grupo de cefiderocol y el 44% [4/9] del grupo de BAT ocurrieron por causas diferentes a la infección por gramnegativos. Sí se observaron diferencias en principio en los casos producidos por *Acinetobacter spp.* y por infecciones polimicrobianas.

Un análisis *post hoc* de todas las causas de mortalidad realizado con propósitos regulatorios mostró que el grupo de cefiderocol presentaba 6,4% más fallecimientos (IC95%: -8,6 a 19,2) en el día 28, 15,3% [-0,2 a 28,6] al final de la visita de estudio y 13,3% [-2,5 a 26,9] el día 49 en comparación con el grupo de BAT.

Las diferencias de mortalidad objetivadas entre el estudio CREDIBLE-CR y el APEKS-NP pueden deberse en parte a las diferencias entre las poblaciones reclutadas, así como las diferencias con las terapias antimicrobianas empleadas.

Todos estos hallazgos requieren una evaluación cuidadosa de otros posibles potenciales factores de exacerbación aguda presentes a la inclusión de los pacientes,

factores relacionados con condiciones subyacentes o infecciones de nueva aparición que puedan causar fallecimientos tardíos.

Fortalezas y debilidades

Como principal fortaleza de esta investigación podemos destacar que proporciona evidencia científica sobre la eficacia y la seguridad del cefiderocol en pacientes críticos con infección producida por bacterias gramnegativas resistentes a los carbapenémicos, como *A. baumannii*, *K. pneumoniae* o *P. aeruginosa*.

Se caracteriza por su peculiaridad a la hora del diseño, ya que, a diferencia de lo que ocurre con otros estudios de fase 3, se centra más en el patógeno que en el foco de infección e incluye tanto la neumonía nosocomial como la infección urinaria complicada, la bacteriemia y la sepsis. Pretende reflejar la vida real, por lo que incluye pacientes críticos con múltiples comorbilidades y de un alto riesgo de pronóstico adverso.

Demuestra la eficacia del cefiderocol en este grupo de pacientes en cuanto a curación clínica para el tratamiento de enterobacterias resistentes a los carbapenémicos, incluyendo microorganismos productores de metalo- β -lactamasas. Es más, los pacientes del grupo de BAT precisan de tratamiento de rescate con más frecuencia [22% [11/49] frente a 13% [13/101]] y más temprano que los del grupo de cefiderocol.

Una de las limitaciones del estudio es el uso de métodos estadísticos descriptivos sin test de hipótesis inferencial, ni siquiera en los objetivos primarios, máxime con un tamaño muestral tan pequeño. Este tamaño de muestra, junto con la heterogeneidad de la población, limita las posibilidades de aleatorización y aumenta las posibilidades de desequilibrios en los factores basales.

El que se trate de un estudio abierto, en este caso, es necesario debido a la variabilidad existente en los regímenes de BAT, ya que en la mayoría de los casos se trataba de combinaciones de dos o tres antibióticos. La mejor terapia disponible se adaptó de acuerdo con los patógenos de cada paciente y el foco de infección.

El objetivo compuesto propuesto parece sufrir limitaciones condicionadas por sus componentes individuales, como es el exceso de mortalidad en el grupo de cefiderocol o la mayor necesidad de cambio de antibióticos en el grupo de BAT. Este objetivo compuesto también puede verse limitado al no incorporar el tiempo del tratamiento adicional o que los datos de supervivencia o mortalidad no se hayan ajustado por factores contribuyentes, como el índice APACHE II.

En general, las características demográficas y clínicas basales en estos estudios suelen ser idénticas. Esto no sucede en este estudio, ya que entre sus limitaciones cabe destacar desequilibrios a la hora de aleatorizar a los pacientes. El grupo de cefiderocol incluye una mayor proporción de pacientes con edades de más de 65 años, una mayor proporción de pacientes con afectación renal moderada o severa y menores cifras medias de aclaramiento de creatinina que en el grupo control. Por el contrario, en relación con el 75% de los pacientes con ventilación mecánica en el momento de la aleatorización, en el grupo de cefiderocol tenían menos presencia (71%) que en el grupo de BAT (82%).

En el análisis por intención de tratar, existían más casos de bacteriemia primaria asociada a catéter en el grupo de BAT (5/49, 10%) que en el grupo de cefiderocol (4/101, 4%); en la mayor parte de la población que entraba en este análisis, tan solo, el control del foco mediante la retirada del catéter es la mejor intervención que se puede realizar, más que el tratamiento antibiótico.

Un 17% de la población analizada (26/150) tenía infección polimicrobiana, y de ellos todos los que presentaban 3-4 patógenos fueron aleatorizados al grupo de cefiderocol.

No se encontraron desequilibrios en cuanto a las infecciones producidas por *P. aeruginosa* o *K. pneumoniae*, aunque los pacientes con infección por *Acinetobacter* sí presentaban en una proporción mayor una puntuación de ≥ 16 en el índice APACHE II, mayor proporción de *shock* los 31 días previos a la aleatorización (26% frente a 6%) o de estancia en UCI (81% frente a 47%) en el grupo de cefiderocol. Precisamente, es en este grupo de pacientes donde se observó una mayor mortalidad, lo que sugiere un mayor riesgo de base en el grupo de cefiderocol.

También existen desequilibrios a la hora de determinar los regímenes terapéuticos, ya que en el grupo de cefiderocol el 82,5% (66/80) de los pacientes fueron tratados con monoterapia, mientras que en el grupo de BAT la monoterapia solo se administró en el 28,9% (11/38), con colistina, amikacina, ceftazidima/avibactam, doripenem, fosfomicina o gentamicina.

Conclusiones

El cefiderocol presenta una eficacia clínica y microbiológica similar a la mejor terapia antibiótica disponible en una población heterogénea de pacientes con infecciones producidas por microorganismos resistentes a los carbapenémicos. Lo que queda claro es que existe un porcentaje mayor de curación en el grupo de cefiderocol frente al de BAT en pacientes con infecciones por enterobacterias resistentes a los carbapenémicos, incluidos los organismos productores de metalo- β -lactamasas.

La verdadera proporción de pacientes con erradicación microbiológica es difícil de calcular, debido a los fallecimientos, la administración de antibioterapia adicional o las pérdidas de seguimiento producidas en ambos grupos.

El perfil de seguridad fue similar en ambos grupos, consistente con lo publicado en estudios previos con cefiderocol, y similar a lo esperado por otros β -lactámicos.

Pese a todo esto, el grupo de cefiderocol presenta un mayor número de fallecimientos por cualquier causa, particularmente en los pacientes con neumonía nosocomial, bacteriemia y sepsis producida por *Acinetobacter*. Aunque no parece relacionado con problemas de eficacia ni toxicidad del fármaco, mientras no se encuentre una razón específica debemos ser prudentes con el uso de este fármaco en las situaciones en las que se ha apreciado un mayor número de fallecimientos. A pesar de ello, tras la evaluación de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y de comités independientes, el cefiderocol mantiene la indicación de uso para el tratamiento de infecciones debidas a microorganismos gramnegativos aerobios en adultos con opciones terapéuticas limitadas. No hay ninguna limitación referente al tipo de patógeno o foco de infección ni ninguna alerta de uso por parte de las autoridades reguladoras.

Sí parece preciso realizar nuevos estudios adicionales para asegurar los beneficios y los riesgos relativos del uso del cefiderocol en esta población.

Preguntas de evaluación

1. En relación con el proceso metodológico del estudio, una de las siguientes afirmaciones es incorrecta:

- a) El estudio CREDIBLE genera una evidencia descriptiva de datos agregados.
- b) El estudio CREDIBLE no está diseñado para proporcionar pruebas de hipótesis inferenciales.
- c) Se trata de un estudio ciego.
- d) Los resultados de eficacia son concordantes con los objetivos primarios previstos.

Respuesta correcta: *c*.

Se trata de un estudio abierto, ya que el investigador decide cuál es la terapia de BAT más adecuada según los resultados.

2. En relación con las fortalezas del estudio, una de las siguientes afirmaciones es correcta:

- a) El estudio se centra más en el foco de infección, ya que incluye tanto la neumonía nosocomial como la infección urinaria complicada, la bacteriemia o la sepsis.
- b) Tanto los pacientes del grupo de cefiderocol como los del grupo de BAT precisan de un número similar de modificaciones terapéuticas.
- c) Numéricamente, la terapia BAT obtiene mejores resultados frente a los organismos productores de metalo- β -lactamasas.
- d) El estudio proporciona evidencia científica sobre la eficacia y la seguridad del cefiderocol en pacientes críticos con infección producida por enterobacterias gramnegativas resistentes a los carbapenémicos.

Respuesta correcta: *d*.

Hasta el momento no disponíamos de datos de eficacia y seguridad en este grupo tan heterogéneo de pacientes, microorganismos y focos.

3. En relación con las limitaciones del estudio CREDIBLE, una de las siguientes afirmaciones es incorrecta:

- a) Las características demográficas y clínicas basales de este estudio son idénticas en ambos comparadores.
- b) Que se trate de un estudio abierto no parece una clara limitación.
- c) Existen más casos de bacteriemia primaria asociada a catéter en el grupo de BAT que en el de cefiderocol.
- d) Una de las limitaciones es que tanto los datos de supervivencia como los de mortalidad no se han ajustado por factores contribuyentes, como el índice APACHE II.

Respuesta correcta: *a*.

Se han encontrado desequilibrios en cuanto a las características basales, como la edad, la presencia de insuficiencia renal o de infección polimicrobiana y la puntuación en el índice APACHE II, en el grupo de cefiderocol.

Cronicidad

Dr. D. Máximo Bernabeu-Wittel
Servicio de Medicina Interna
Hospital Universitario Virgen del Rocío (Sevilla)



capítulo 10

Publicación comentada

Schonberg MA, Davis RB, McCarthy EP, Marcantonio ER

Index to predict 5-year mortality of community-dwelling adults aged 65 and older using data from the National Health Interview Survey

J Gen Intern Med. 2009;24:1115-22. doi: 10.1007/s11606-009-1073-y. PMID: 19649678

Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2762505>

Resumen

En este original, Schonberg *et al.* llevan a cabo la derivación y validación de un índice para predecir la mortalidad a 5 años de una amplísima cohorte multicéntrica de base comunitaria que incluyó a todos los adultos mayores de 65 años que habían contestado la encuesta nacional de salud de Estados Unidos (NHIS) en el periodo 1997-2000. Los 24 115 participantes se dividieron en una cohorte de derivación (16 077 participantes) de la que se extrajo el índice, y una cohorte de validación (8 038 participantes) en la que se evaluó la precisión del índice obtenido.

De las 39 variables evaluadas, se incluyeron finalmente en el modelo 11: la edad (con un peso que variaba desde 0 puntos para edades de 65-69 años hasta 7 puntos para >85 años), el sexo masculino (3 puntos), el índice de masa corporal (0-2 puntos), la salud percibida (0-2 puntos), la presencia de enfisema (2 puntos), la presencia de cáncer (2 puntos), la diabetes (2 puntos), la dependencia en las actividades instrumentales de la vida diaria (2 puntos), la dificultad para caminar (3 puntos), ser exfumador (1 punto), ser fumador activo actualmente (3 puntos) y las hospitalizaciones en el último año (0-3 puntos).

El riesgo de muerte a los 5 años se dividió en quintiles, que oscilaron entre el 6% en el quintil más bajo y el 52% en el de mayor riesgo en la cohorte de derivación. En la cohorte de validación se obtuvo una elevada calibración (con una mortalidad

por quintiles de riesgo que oscilaba entre el 5% y el 50%), así como un adecuado poder discriminativo (con un estadístico C del modelo de 0,75).

Los autores concluyen que el índice desarrollado permite predecir con gran precisión el riesgo de muerte a los 5 años utilizando los datos simples de una encuesta de salud comunitaria (en este caso, la encuesta nacional de salud de Estados Unidos).

Situación actual y laguna de conocimiento

Establecer el pronóstico vital en poblaciones vulnerables y con elevado riesgo constituye en primer lugar un deber ético para con el paciente y su entorno familiar; en segundo lugar, resulta muy útil en la práctica clínica diaria, pues ayuda a tomar decisiones apropiadas en el abordaje diagnóstico y terapéutico, evitando desviaciones hacia la futilidad o el nihilismo; también ayuda en la toma de decisiones y el establecimiento de programas en política sanitaria; y, por último, facilita la investigación clínica aplicada a estas poblaciones al poder estratificar fidedignamente sus riesgos a la hora de incorporar estos perfiles de pacientes a ensayos clínicos y otros estudios de investigación.

Las herramientas pronósticas con el tiempo pierden precisión. El entorno social, demográfico y sanitario cambia; en los últimos años estos cambios se han acelerado considerablemente gracias al aumento de las expectativas de vida, la mejora de las políticas sanitarias y sociales y los avances científico-técnicos aplicados a las ciencias médicas.

Por tanto, potentes factores que previamente condicionaban la vida y la muerte, hoy en día han perdido relevancia; baste el ejemplo del peso pronóstico de la infección por el VIH y el SIDA en el índice de Charlson (con idéntica ponderación que una neoplasia metastásica) o el ulcus péptico; condiciones ambas que hoy en día tienen un impacto muy modesto en la mortalidad de la población. Por otro lado, la progresiva medicalización de nuestras sociedades ha dado lugar a nuevos riesgos y factores no presentes previamente y que se han de considerar; ejemplos de ello son las residencias de cuidados, los diferentes dispositivos permanentes (catéteres, sondas, dispositivos de electroestimulación, prótesis...).

Por tanto, la búsqueda de nuevos índices pronósticos precisos y bien adaptados a nuestra realidad cambiante resulta siempre pertinente desde la perspectiva ética, clínica, sanitaria y de investigación.

Planteamiento metodológico

Análisis de la pregunta clínica

Los autores justificaron la necesidad de disponer de una herramienta pronóstica para personas mayores del ámbito comunitario, utilizando variables simples que se podían extraer fácilmente en encuestas de salud. En aquella época solo había un índice pronóstico que utilizaba exclusivamente variables autorreferidas (Lee *et al.*), pero este índice no se adaptaba a las encuestas de salud anuales estadounidenses y, por otra parte, predecía la mortalidad a 4 años. Los autores se plantearon construir un nuevo índice que utilizara las dimensiones de esta encuesta de salud y que predijera la mortalidad a 5 años, ya que este hito temporal es el que se suele establecer para múltiples actuaciones sanitarias (prevención primaria, cribados de diferentes neoplasias, intensificación de tratamiento de diferentes condiciones crónicas, intervencionismo endovascular programado, entre otras).

Análisis del diseño y del plan estadístico realizado

El diseño del estudio es el apropiado para la elaboración de un índice pronóstico, y la cohorte global se subdivide en una cohorte de derivación de la que se extrae el índice y una de validación en la que se evalúa su precisión pronóstica. En esta división encontramos la primera particularidad: los autores lo hacen mediante aleatorización, utilizando dos terceras partes de la muestra para derivar y el tercio restante para la validación.

Para derivar el índice los autores realizaron primero un análisis bivariado, y posteriormente un modelo de regresión multivariante de Cox para determinar los factores asociados a la mortalidad de forma independiente, con los que se construye el índice. La ponderación del peso pronóstico de cada factor la calcularon dividiendo el coeficiente β de cada uno de ellos por el coeficiente β menor del modelo, redondeando al número entero más cercano. Aquí encontramos dos particularidades interesantes: en primer lugar, el uso del modelo multivariante de Cox en lugar de la regresión logística; y, en segundo lugar, el dintel de significación estadística utilizado: $p < 0,0001$.

Para validar el índice evaluaron los dos componentes de la precisión de cualquier herramienta en la cohorte de validación. En primer lugar, evaluaron la calibración dividiendo ambas cohortes en quintiles de riesgo y comprobando la correspondencia de mortalidad en cada quintil; adicionalmente, evaluaron en ambas cohortes la supervivencia predicha frente a la observada. En segundo lugar, analizaron el poder

discriminativo mediante el cálculo del estadístico C del modelo. Nuevamente, nos encontramos varias particularidades en esta fase del estudio: la calibración no la sustentaron en análisis estadísticos, y para la discriminación tuvieron que recurrir a un programa estadístico alternativo al que utilizaron para todo el estudio (SUDAAN), pues este no disponía de esta herramienta de cálculo.

Análisis de los resultados con respecto a los objetivos planteados

Como resultado del trabajo realizado, los autores obtuvieron un índice pronóstico de elevada precisión que consta de 11 variables autorreferidas (2 demográficas, 2 relacionadas con hábitos y comportamientos, 5 clínicas y 2 funcionales). Por tanto, podemos afirmar que este resultado se corresponde de forma fidedigna con el planteamiento inicial y los objetivos del estudio.

Análisis de las conclusiones

Los autores concluyen que este nuevo índice pronóstico basado en variables autorreferidas extraíbles fácilmente de encuestas de salud puede resultar de utilidad para las organizaciones sanitarias y para los profesionales sanitarios a la hora de planificar políticas de salud y tomar decisiones clínicas respecto a los pacientes mayores de 65 años del ámbito comunitario.

Fortalezas y debilidades

Este estudio tiene muchas fortalezas, entre las que cabe destacar tres: primero, el planteamiento de la pregunta clínica, que era muy pertinente, al no haberse desarrollado índices pronósticos con seguimiento a 5 años en poblaciones mayores de 65 años de base comunitaria, utilizando preguntas autorreferidas; segundo, la amplísima muestra, compuesta por más de 24 000 personas de localizaciones geográficas y edades muy diversas, que constituye un claro aval de su validez externa y generalizabilidad; y, por último, la rigurosa metodología llevada a cabo, que le confiere mucha solidez.

Sin embargo, como todos los estudios, este no está exento de debilidades. Los propios autores discuten con acierto sus potenciales limitaciones: el índice está desarrollado para personas de la comunidad capaces de contestar preguntas sobre su salud, por lo que no sería generalizable a personas de residencias de cuidados ni a aquellas con delirium o demencia; asimismo, la validez externa en entornos de práctica clínica (atención primaria, atención hospitalaria) tampoco está evaluada;

en este sentido, conviene reseñar que los autores hicieron una validación histórica en otra amplia cohorte de características similares a la original reclutada posteriormente, y recientemente han realizado y publicado su transportabilidad en tiempo de seguimiento, con un seguimiento de la cohorte original de 14 años, en la que el índice ha conservado una elevada precisión.

Además, existen algunas debilidades metodológicas que conviene reseñar. En la división de la cohorte original los autores aleatorizaron a los pacientes en lugar de hacer una división por áreas geográficas (este-oeste, norte-sur, o residencia urbana-rural), de manera que en la cohorte de validación no pudieron evaluar la transportabilidad geográfica del índice. Tampoco explican por qué utilizaron dos tercios de la muestra para derivar el índice y no la mitad, como se hace habitualmente en este tipo de estudios; esto podría sugerir que con una muestra menor la potencia de los factores obtenidos actualmente no fuera la suficiente, y que el índice es menos robusto realmente de lo que parece. Por otra parte, entre las condiciones clínicas faltan algunas muy relevantes en el pronóstico vital, bien por su dificultad para ser autorreferidas (insuficiencia cardíaca, ictus o enfermedad renal crónica avanzada, entre otras), bien porque los pacientes que las padecen no suelen o no pueden participar en este tipo de encuestas (demencias, trastornos mentales graves). Por último, en el análisis de calibración los autores no utilizan ninguna metodología estadística de las que se usan habitualmente para evaluar este aspecto, como son la prueba de la bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshov del modelo, o las curvas de calibración (mortalidad predicha frente a mortalidad observada).

Conclusiones

En conclusión, en este estudio se ofrece una nueva herramienta pronóstica para personas mayores de 65 años de base comunitaria que utiliza tan solo parámetros autorreferidos de salud y que predice de forma precisa la mortalidad a 5 años. Este índice tiene aplicabilidad potencial en personas mayores de la comunidad, y posiblemente en otras poblaciones de pacientes, si bien se necesitan análisis de transportabilidad para poder generalizar su uso en otros ámbitos.

Bibliografía

- Schonberg MA, Davis RB, McCarthy EP, Marcantonio ER. External validation of an index to predict up to 9-year mortality of community-dwelling adults aged 65 and older. *J Am Geriatr Soc.* 2011; 59(8):1444-51. doi: 10.1111/j.1532-5415.2011.03523.x. PMID: 21797837.
- Schonberg MA, Li V, Marcantonio ER, Davis RB, McCarthy EP. Predicting Mortality up to 14 Years Among Community-Dwelling Adults Aged 65 and Older. *J Am Geriatr Soc.* 2017; 65:1310-15. doi: 10.1111/jgs.14805. PMID: 28221669.
- Justice AC, Covinsky KE, Berlin JA. Assessing the generalizability of prognostic information. *Ann Intern Med.* 1999; 130:515-24. doi: 10.7326/0003-4819-130-6-199903160-00016. PMID: 10075620.

Preguntas de evaluación

1. Señale la afirmación correcta respecto a la metodología del artículo de Schonberg *et al.*:

- a) Se trata de un estudio de cohortes retrospectivas.
- b) Se incluyó también a pacientes de residencias de cuidados sin alteraciones cognitivas.
- c) Los autores dividieron la cohorte original seleccionando al azar dos terceras partes de los pacientes incluidos para la derivación del índice.
- d) Para validar el índice se evaluó la transportabilidad geográfica y de espectro en la cohorte de validación.

Respuesta correcta: *c.*

Efectivamente, se seleccionaron dos terceras partes de los pacientes aleatoriamente para derivar el índice, y el tercio restante se utilizó para conformar la cohorte de validación, en la que se evaluó la precisión del índice construido.

2. Para la evaluar la validez externa inicial de una herramienta pronóstica que hemos construido se suele utilizar la siguiente estrategia:

- a) Analizar su sensibilidad y especificidad, y los valores predictivos.
- b) Evaluar su calibración mediante curvas de calibración y su poder discriminativo mediante en área bajo la curva ROC.
- c) Evaluar su calibración mediante el test de la bondad de ajuste y su poder discriminativo mediante las curvas de Kaplan-Meier.
- d) Evaluar su transportabilidad de espectro.

Respuesta correcta: *b.*

Para validar cualquier índice pronóstico lo primero que hemos de hacer es conocer su correcta calibración y su poder discriminativo. Para conocer la calibración solemos utilizar las curvas de calibración o la prueba de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshov. Para conocer el poder discriminativo utilizamos habitualmente el área bajo la curva ROC o el cálculo del estadístico C.

3. Señale la afirmación incorrecta respecto al índice construido por Schonberg *et al.*:

- a) Consta de 9 variables, y dos de ellas se subdividen en 2 más.
- b) Las enfermedades que valora son la diabetes, el cáncer y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (enfisema o bronquitis crónica).
- c) No contiene ninguna variable biológica analítica.
- d) No evalúa aspectos sociofamiliares.

Respuesta correcta: *a.*

El índice desarrollado contiene 11 variables autorreferidas (2 demográficas, 2 relacionadas con hábitos y comportamientos, 5 clínicas y 2 funcionales), tal y como se detalla en el resumen.

Patrocinado por:

