

Eficacia y toxicidad del tratamiento con Efavirenz o Indinavir asociado a Zidovudina y Lamivudina. Una aproximación según la Medicina Basada en la Evidencia

Miguel Torralba
Asunción Costa
Concepción Cepeda
Federico Pulido
Ramón Costa
Rafael Rubio

Unidad VIH.
Servicio
de Medicina Interna.
Hospital
"12 de Octubre"
Madrid

Correspondencia:
Miguel Torralba.
Unidad VIH. Pabellón de
Medicina Comunitaria.
Hospital 12 de Octubre.
Carretera de Andalucía
Km 5,400.
Madrid 28041.
España
E-mail:
mikimai@teleline.es

La Medicina Basada en la Evidencia (MBE) es una forma de abordar problemas (etiológicos, diagnósticos, terapéuticos, pronósticos) y tomar decisiones clínicas haciendo uso riguroso de las mejores pruebas y evidencias disponibles tras la búsqueda sistemática de todos los estudios científicos realizados^{1,2}.

La MBE ha facilitado al clínico acercarse a la metodología de los estudios y no sólo a las conclusiones de los mismos. Este acercamiento al mundo de la bioestadística, de la epidemiología clínica y de la informática dota al médico de herramientas que permiten el autoaprendizaje, el autoreciclaje y la lectura crítica de fuentes originales o secundarias que le llevarán a conclusiones acertadas o cuando menos razonables (o mejor dicho, razonadas). La práctica de la MBE promueve la obtención de índices de fácil cómputo ("amigables") que, a la vez, resultan sumamente informativos en términos clínicos y de gestión sanitaria¹. No trata, ni mucho menos, de desechar la práctica y el entrenamiento clínico. Por el contrario, la maestría clínica es la base para la formulación de preguntas relevantes en la práctica médica, así como para la generación de probabilidades diagnósticas "pretest" que serán confirmadas, desechadas o matizadas por las pruebas complementarias oportunas (probabilidad "postest")³⁻⁵.

La medicina básicamente trabaja con probabilidades. Los médicos trabajamos con incertidumbres más que con certezas. Podemos ejercer una medicina de escaso rigor y llena de vaguedades. Sin embargo, el médico cuidadoso tratará de cuantificar y medir con exactitud las probabilidades de un supuesto diagnóstico, el beneficio de un fármaco o el riesgo de un efecto adverso. Por tanto, es labor del médico (y el paciente no pedirá menos) acotar lo más posible "la incertidumbre" que es inherente a esta mezcla de ciencia y arte que llamamos medicina.

Un escenario clínico

Un internista de un hospital comarcal atareado y con grandes dificultades de "estar al día" en el cada vez más complejo mundo del VIH, es informado por un delegado médico sobre la irrupción en el mercado de un nuevo fármaco en el tratamiento de la infección por VIH: Efavirenz (Sustiva®). Nuestro médico ha escuchado vagamente las bondades de este producto, aunque sabe, por otro lado, que se han dado casos de toxicidad del sistema nervioso central y exantema cutáneo. Un joven residente con iniciativa, que acaba de venir de un simposium sobre el VIH, sugiere la posibilidad de iniciar un tratamiento con zidovudina (AZT), lamivudina (3TC) y Efavirenz, en lugar de la clásica asociación de AZT, 3TC e Indinavir para un paciente sin tratamiento previo. El internista decide revisar el tema para acallar sus propias dudas y responder con criterio al residente.

Veamos ahora como trabaja la MBE.

Formulación de una pregunta

¿Puede el Efavirenz (junto con AZT y 3TC) en pacientes vírgenes de tratamiento ("naive") reducir la carga viral (CV) a valores indetectables (<400 copias) de forma sostenida (al menos durante 48 semanas) de igual forma que la combinación de AZT, 3TC e Indinavir?

Fijémonos que se trata de una pregunta sobre tratamiento y que básicamente se compone de cuatro partes⁶:

Población

La pregunta se centra en un grupo de pacientes específico. Son pacientes infectados por el VIH que

nunca han sido tratados previamente con Efavirenz ni con otro fármaco. Podemos definir a la población de estudio de forma mucho más específica. Como por ejemplo, definiendo el rango de su CV, la mediana de linfocitos CD4, las infecciones oportunistas padecidas o el estadio de los CDC, entre otros.

Intervención

La pregunta contiene la intervención específica a la que se va a someter a la población. En nuestro ejemplo AZT + 3TC + Efavirenz.

Comparación

La pregunta debe además formular sobre qué se va a comparar la intervención. En muchos casos los estudios tratan de comparar un producto con placebo. En nuestro caso, se trata de comparar una combinación de fármacos (AZT + 3TC + Efavirenz) con otra (AZT + 3TC + Indinavir).

Valoración, resultados o “end point”

La pregunta debe especificar el parámetro que va a ser medido tras una intervención concreta. En nuestro ejemplo: el porcentaje de pacientes con CV indetectable.

Una vez formulada la pregunta correctamente necesitamos saber si ya está contestada. Para ello, acudiré, dependiendo del tipo de pregunta, a un libro de texto, a un vademecum, a un experto, al “UpToDate”, a la “Cochrane library” a la “Pubmed” o a cualquier otra fuente de datos médica. Si la pregunta no está contestada, tendré que esperar que alguien la conteste o comenzar yo mismo, según mis posibilidades, a investigar para obtener una respuesta. Si tengo la suerte (“o la desgracia”) de encontrar 73 artículos originales que responden a mi pregunta, procuraré buscar un artículo de revisión sistemática que sintetice la información (si fuera posible mediante un metaanálisis)⁷. Si sólo encuentro uno o varios artículos, deberé iniciar una lectura crítica de su contenido.

Lectura crítica de artículos: “lectura provechosa”

La lectura crítica básicamente intenta buscar la validez del artículo mediante la contestación de unas

preguntas claves que se realizan de forma sistemática⁸⁻¹¹. Cuando realizamos preguntas sobre el tratamiento, el diseño que mejor puede aportar una respuesta fiable es el ensayo clínico. El original en cuestión que analicemos deberá mostrar su solidez sobre cinco preguntas clave:

1. ¿Se asignaron los pacientes al azar a los distintos tratamientos? ¿Tenían todos los pacientes las mismas posibilidades de ser asignados al grupo experimental que al control?
2. ¿Se analizaron los distintos grupos “por intención de tratar”? ¿Se analizaron todos los pacientes que se incluyeron en el estudio al inicio del mismo?
3. ¿Fueron médicos y pacientes “ciegos” respecto a los tratamientos asignados?
4. ¿Eran homogéneos los grupos al inicio del tratamiento?
5. Aparte del tratamiento experimental, ¿fueron los grupos tratados por igual? ¿Recibieron igual número de visitas o de análisis? ¿Existieron o no cointervenciones?

Si respondemos que “sí” a todas estas cuestiones, podemos afirmar que el estudio dispone de “validez interna”. Es decir, puede asegurarse que sus conclusiones serán ciertas en cuanto a su población de estudio.

Conocida la validez interna del trabajo, estaremos interesados en cuantificar la magnitud de la intervención terapéutica y delimitar la precisión con la que la afirmación es propuesta. Para eso, la MBE nos sugiere nuevos parámetros.

Algunas definiciones

Supongamos que con el antibiótico A (experimental) para el tratamiento empírico de la neumonía grave se producen, en un ensayo clínico, una tasa de ingresos en UCI del 20%, mientras que con el fármaco B (control) del 30% (con $p < 0,01$). En general, en las revistas biomédicas se expresan los resultados en términos relativos, mientras que la MBE propone expresarlos en términos absolutos. Veamos varios de estos índices:

Reducción de riesgo relativo (RRR)

Matemáticamente es la tasa de eventos en el grupo experimental (TEE) menos la tasa cardiovascular en el grupo control (TEC) entre la tasa de eventos en el

grupo control (TEC). Es decir: $[TEE - TEC]/TEC$. En nuestro ejemplo: $[20\% - 30\%]/30\% = 33\%$. Por tanto, el fármaco A disminuye en el 33% el número de ingresos en la UCI respecto al fármaco B.

Reducción de riesgo absoluto (RRA)

Es la tasa de eventos en TEE menos la tasa de eventos en TEC. O bien: $[TEE - TEC]$. En nuestro ejemplo: $[20\% - 30\%] = 10\%$.

Número de pacientes que hay que tratar para evitar un efecto adverso (NNT o numbered needed to treat)

Es el inverso de RRA ($1/RRA$). El RRA se expresa como una probabilidad entre 0 y 1. En nuestro ejemplo el RRA es 0,1 ó 10%. Por tanto, el NNT es igual a $1/0,1 = 10$ o lo que es lo mismo $100/10 = 10$. Es decir, es necesario tratar a 10 pacientes durante el tiempo que ha durado el estudio con el fármaco A respecto del fármaco B (14 días por ejemplo) para evitar que un paciente requiera el ingreso en UCI. La ventaja que tiene este índice respecto al clásico de RRR es que nos proporciona de forma mucho más exacta el efecto de nuestra intervención terapéutica.

Si con el fármaco A tuviésemos una tasa de ingresos del 3% y con el fármaco B del 2% (con $p < 0,01$), la RRR sería igualmente del 33%, la RRA del 1% y el NNT sería 100 ($1/0,01$ o bien $100/1 = 100$). Necesitaríamos tratar a 100 pacientes para que uno de ellos evitase el ingreso en la UCI. Por tanto, cuando nos fijamos de la RRR no tenemos una perspectiva clara del efecto de nuestra intervención y, por ello, la MBE sugiere utilizar el NNT.

Puede haber ocasiones en las que, por el contrario, la terapia experimental se exprese, no en términos de reducción de un riesgo, sino en incrementos relativos de beneficio. Supongamos que un fármaco X es capaz en un ensayo clínico de aumentar la supervivencia en el 80% respecto de otro Y, en el que la supervivencia alcanza el 50% cuando se administran durante un año. Para ello, se proponen otros tres índices:

– Incremento de beneficio relativo (RBI)

Es el incremento proporcional en las tasas de eventos favorables entre un grupo experimental y un grupo control. Se calcula con la siguiente fórmula: $[TEE - TEC]/(TEC)$. En nuestro ejemplo: $80 - 50/50 = 60\%$.

– Incremento del beneficio absoluto (ABI)

Es la diferencia aritmética entre las tasas absolutas $[TEE - TEC]$. En nuestro ejemplo: $80\% - 50\% = 30\%$ (ó 0,3 en términos de probabilidad). En este caso, el NNT se calcularía como $1/ABI$ y en nuestro ejemplo correspondería a $1/0,3 = 3$ (redondeando). Significa que es necesario tratar a 3 pacientes durante 1 año con el fármaco X (respecto del fármaco Y) para lograr salvar una vida.

Por último, existen muchos estudios en los que se analizan las diferencias en las tasas de efectos adversos entre un grupo experimental y otro control. Para ello contamos con el NNH (*numbered needed to harm*).

– Número de pacientes que hay que tratar para producir un efecto adverso (NNH)

Se calcula de forma similar al NNT. Supongamos que el fármaco X (experimental) produce en el 8% un exantema cutáneo comparado con el fármaco Y (control), que lo provoca en el 2% de los casos (con $p < 0,05$). Para calcular el NNH, se ha de calcular previamente el incremento de riesgo absoluto (RRI) que es la tasa de efectos adversos en TEE menos la tasa en TEC entre la tasa de efectos adversos en el grupo control: $[TEE - TEC]/TEC$. Es decir: $8\% - 2\% = 6\%$ (o lo que es lo mismo se multiplica por 3 la probabilidad de rash cutáneo). El incremento de riesgo absoluto (ARI) es $[TEE - TEC]$ y, en nuestro ejemplo, $8\% - 2\% = 6\%$. Finalmente, el NNH se calcula como $1/ARI$ o, lo que es lo mismo, $1/0,06$ (o $100/6 = 16,6$ (redondeando 17)). Es necesario, por tanto, tratar a 17 pacientes con el fármaco X respecto al fármaco Y para que uno de ellos presente un rash cutáneo.

Todos estos índices tienen, por supuesto, sus intervalos de confianza, que indican el rango de valores sobre los que el efecto de nuestra intervención puede encontrarse y que depende del azar¹².

Una vez conocida la validez interna de nuestro estudio mediante la lectura crítica y, obtenidos los índices apropiados (NNT y NNH), queda la pregunta final: ¿voy a prescribir o no este fármaco a mi paciente?. La respuesta depende de varios factores. Por una parte, es necesario considerar las circunstancias de mi paciente para poder aplicar o no el tratamiento específico (no prescribiré Efavirenz a un paciente que trabaja en la construcción, maneja maquinaria pesada y conduce camiones con mercancía peligrosa). Además, es imprescindible considerar “los valores” de mi paciente (puede decidir,

por ejemplo, retrasar voluntariamente el comienzo de tratamiento por considerar que puede desarrollar un síndrome de lipodistrofia que puede perjudicarle en su trabajo o en sus relaciones). También puede que mi paciente no se parezca en absoluto a la población sobre la que el ensayo clínico se realizó (efectividad versus eficacia). Finalmente, es posible que el coste monetario del producto exceda con mucho el exiguo beneficio clínico del fármaco (eficiencia). Estos y otros factores pueden ser, por consiguiente, de igual o mayor importancia que los índices NNT y NNH.

Volviendo al escenario clínico

Nuestro internista acudió a la biblioteca de su hospital, donde después de una búsqueda en Pubmed, encontró varios artículos que hablaban sobre el Efavirenz. Utilizando los filtros adecuados, seleccionó finalmente un artículo original que podía responder, al menos parcialmente, a la pregunta formulada inicialmente. El artículo es un ensayo clínico¹³ que compara tres estrategias terapéuticas (AZT+3TC+Indinavir versus AZT+3TC+Efavirenz versus Indinavir+Efavirenz) aunque nosotros estamos principalmente interesados en comparar la rama de AZT+3TC+Efavirenz (grupo experimental) con la rama AZT+3TC+Indinavir (grupo control).

El análisis de nuestro médico, tras la lectura crítica (y provechosa) del artículo fue el siguiente:

1. ¿Es randomizado?: Sí.
2. ¿Se llevó a cabo por "intención de tratar"?: Sí.
3. ¿Es doble ciego?: No (¡¡¡Cuidado!!!).
4. ¿Fueron tratados por igual (sin cointervenciones)?: Sí.
5. ¿Hubo homogeneidad en los dos grupos?: Sí.

Validez interna: Buena, salvo que no es de doble ciego, sino un estudio abierto.

- Primer criterio de valoración: descenso de CV<400 copias a las 48 semanas
 - TEC: 48%; TEE: 70% ($p<0,05$)
 - RBI= $[TEE-TEC]/TEC = 70-48/48 = 46\%$
 - ABI= $[TEE-TEC] = 22\%$ (0,22)
 - NNT= $1/ABI = 1/0,22$ (o bien $100/22 = 5$ (redondeando)).
- Segundo criterio de valoración:
 - a. Incidencia de toxicidad en el SNC (mareos, disminución de la concentración, insomnio, sueños anormales).

- TEC: 26%; TEE: 58% ($p<0,05$).
- RRI: $[TEE-TEC]/TEC = 58-26/26 = 123\%$.
- ARI: $[TEE-TEC] = 32\%$ (ó 0,32 en términos de probabilidad).
- NNH: $1/ARI = 1/0,32$ (o bien $100/32 = 3$ (redondeando)).

b. Incidencia de rash cutáneo

- TEC: 18%; TEE: 34% ($p<0,05$).
- RRI: $[TEE-TEC]/TEC = 34-18/18 = 89\%$.
- ARI: $[TEE-TEC] = 34-18 = 16\%$ (ó 0,16 en términos de probabilidad).
- NNH: $1/ARI = 1/0,16$ (o bien $100/16 = 6$ (redondeando)).

Conclusión del estudio

Después de este análisis inicial, nuestro médico internista concluyó que sería necesario tratar a 5 enfermos con AZT+3TC+Efavirenz respecto de AZT+3TC+Indinavir para conseguir que un enfermo más tuviese una CV indetectable a las 48 semanas (NNT), a consta de que uno de cada 3 enfermos presentase toxicidad del SNC y uno de cada 6 enfermos desarrollase un rash cutáneo respecto de la estrategia del grupo con AZT+3TC+Indinavir (NNH).

Existen otros muchos detalles en el estudio que pueden ser determinantes a la hora de escoger Efavirenz en lugar de Indinavir para iniciar un tratamiento en enfermos naive. Por ejemplo, saber el porcentaje de éxito de una estrategia frente a otra en el aumento de los linfocitos CD4 o en obtener CV indetectables inferiores a 50 copias, o si los tratamientos se comportan de igual forma en aquellos pacientes con CV>100.000 copias o con cifras de linfocitos CD4 inferiores a 100/ml. Nuestro médico sólo contabilizó el incremento del riesgo en efectos secundarios de la rama con Efavirenz versus Indinavir. Sin embargo y por supuesto, deberían cuantificarse los efectos adversos de la estrategia del grupo control (AZT+3TC+Indinavir) respecto de la estrategia experimental (AZT+3TC+Efavirenz) como los síntomas gastrointestinales, la hiperbilirrubinemia o la incidencia de cólicos nefríticos. Otros aspectos de notable interés son el número de pastillas que incluye la prescripción, el número de dosis o la interacción del tratamiento con las ingestas, que en este caso parecen favorecer claramente a Efavirenz. Todos estos detalles, algunos de ellos cruciales en la toma de decisiones, deberán ser tenidos cuidadosamente en cuenta por aquellos médicos que deseen tratar a pacientes infectados por el VIH.

Algunos han llegado a decir que las estadísticas son como los políticos: manipulables, interpretables y, finalmente, “indeseables”. La MBE proporciona una metodología sencilla de aproximación a la compleja interpretación de los estudios clínicos. Permite un análisis riguroso y genera índices de fácil asimilación para lograr que los médicos tomemos, junto con nuestros pacientes, las decisiones clínicas más acertadas.

Bibliografía

1. Domenech JM. *Teoría y cálculo de probabilidades. Pruebas diagnósticas. Unidad didáctica 3 de la serie Fundamentos de diseño y estadística*. Barcelona: Signo 2000, 2000.
2. Sackett DL, Rosnberg WMC, Gary JAM, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what is it and what it isn't. *BMJ* 1996;312:71-2.
3. Sackett DL, Haynes RB, Guyatt GH, Tugwell P. *Clinical Epidemiology: A basic Science for Clinicians*. 2nd Ed Little, Brown & Co, 1991.
4. Fletcher RH, Fletcher SW, Wagner EH. *Clinical Epidemiology: The Essentials*. Baltimore: Williams & Wilkins eds., 1996.
5. Sackett DL, Richardson WS, Rosemberg W, Haynes RB. *Evidence-based Medicine. How to Practice and Teach EBM*. London: Churchill Livingstone, 1997.
6. Richardson WS, Wilson MC, Nishikawa J, Hayward RSA. The well built clinical question: a key to evidence-based decisions. *ACP J Club* 1995;(edit):A-12-A13.
7. Oxman AD, Cook DJ, Guyatt GH et al the Evidence-Based Medicine Working Group. User's Guides to the Medical Literature: VI-How to use an overview. *JAMA* 1994;272:1367-71.
8. Oxman AD, Sackett DL, Guyatt GH et al for the Evidence-Based Medicine Working Group. User's Guides to the Medical Literature: I-How to get started. *JAMA* 1993; 270:2093-5.
9. Guyatt GH, Sackett DL, Cook DJ et al for the Evidence-Based Medicine Working Group. User's Guides to the Medical Literature: II-How to use an article about therapy or prevention. A. Are the results of the study valid?. *JAMA* 1993;270:2598-601.
10. Guyatt GH, Sackett DL, Cook DJ et al for the Evidence-Based Medicine Working Group. User's Guides to the Medical Literature. II-How to use an article about therapy or prevention. B. What were the results and will they help me in caring for my patients?. *JAMA* 1994;271: 59-63.
11. Levine M, Walter S, Lee H, Haines T, Holbrook A, Moyer V for the Evidence-Based Medicine Working Group. User's Guides to the Medical Literature: IV How to use an article about harm. *JAMA* 1994;271: 1615-9.
12. Guyatt GH, Jaeschke R, Heddle N, Cook DJ, Shannon H, Walter S. Basic Statistic for Clinicians: II. Interpreting study results: Confidence intervals. *Can Med Assoc J* 1995;152:169-73.
13. Staszewski S, Morales-Ramirez J, Tashima KT, Rachlis A, Skiect D, Stanford J et al. Efavirenz plus zidovudine and lamivudine, efavirenz plus indinavir, and indinavir plus zidovudine and lamivudine in the treatment of HIV-1 infection in adults. Study 006 Team. *N Engl J Med* 1999;341:1865-73.