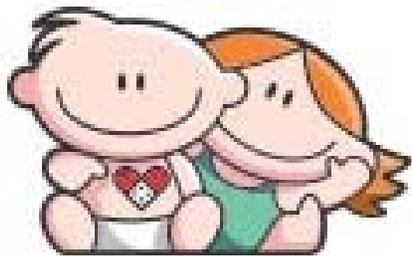




Medicina Basada en Evidencias



Hospital de Pediatria
Garrahan



Medicina Basada en Evidencias

Taller: Estudios sobre intervención

- *Guía para la lectura crítica de artículos científicos. Hospital de Pediatría “Prof. Dr. Juan P. Garrahan”*
- *Guyatt G. et al. ¿Cómo utilizar un artículo sobre tratamiento o prevención I? JAMA. 1993;270:2598-2601.*
- *Guyatt G. et al. ¿Cómo utilizar un artículo sobre tratamiento o prevención II? JAMA. 1994;271:59-63.*



Dr. Hernán Rowensztein

Coordinador de Formación de Recursos Humanos - DADI

Randomized phase III trial of pixantrone compared with other chemotherapeutic agents for third-line single-agent treatment of relapsed aggressive non-Hodgkin's lymphoma

R. Pettengell, G. Narayanan, F. H. Mendoza, R. Digumarti, H. Gomez, P. Cernohous and I. Gorbachevsky

St. George's Hospital, London, United Kingdom; Regional Cancer Center, Thiruvananthapuram, India; Hospital Edgardo Rebagliati Marin, Lima, Peru; Nizam's Institute of Medical Science, Hyderabad, India; Oncocenter, Lima, Peru; CTI, Seattle, WA

8523

Background: Currently, treatment options for multiply relapsed aggressive NHL are limited, and response rates are disappointing. Pixantrone, a novel aza-anthracenedione with structural similarities to mitoxantrone, has potentially reduced cardiotoxicity and has demonstrated promising clinical activity in phase II studies in heavily pretreated NHL patients. **Methods:** PIX301 was a controlled, multicenter, open-label phase III study of ≥ third-line treatment of relapsed aggressive (de novo or transformed) NHL. All patients were required to have received ≥ 1 prior anthracycline-containing regimen, with the cumulative doxorubicin-equivalent dose limited to ≤ 450 mg/m². Randomization was to pixantrone 85 mg/m² on days 1, 8 and 15 of each 21-day cycle, with the cumulative investigator's choice of a single-agent comparator (vinorelbine, oxaliplatin, ifosfamide, or etoposide) on days 1, 8 and 15 of each 21-day cycle. The primary study endpoint was overall survival. PIX301 was administered intravenously over 30 minutes on days 1, 8, and 15 of each 21-day cycle. In the control arm, 58 on the control arm, the CI and there were no significant differences in ORR rates in the

- This Article**
- ▶ Alert me when this article is cited
- ▶ Alert me if a correction is posted
- Services**
- ▶ Email this article to a friend
- ▶ Similar articles in this journal
- ▶ Download to citation manager
- ▶ Rights & Permissions
- Citing Articles**
- ▶ Citing Articles via Google Scholar
- Google Scholar**
- ▶ Articles by Pettengell R

CELL THERAPEUTICS . (Public, BIT:CTIC) [Watch this stock](#)

0.350	+0.015 (4.63%)	Range	0.34 - 0.37	Mkt cap	0.00	Shares	0.00
Jul 14 - Close		52 week	0.24 - 1.26	P/E	-	Beta	-
BIT data delayed by 20 mins - Disclaimer		Open	0.35	Div/yield	-	Inst. own	-
		Vol.	30.33M	EPS	-		



Precio: u\$s 0,44
 CTIC anuncia resultados favorables sobre Pixantrone

Estudios sobre tratamiento ó prevención

3 PREGUNTAS BÁSICAS:

Validez
Interna

- ¿Son válidos los resultados del estudio?

Magnitud de
resultados

- ¿Son importantes los resultados?

Validez
Externa

- ¿Son aplicables los resultados a mis pacientes?



NO

NO

DESCARTAR !!!

Estudios sobre *tratamiento* ó *prevención*



Estudios sobre *tratamiento* ó *prevención*

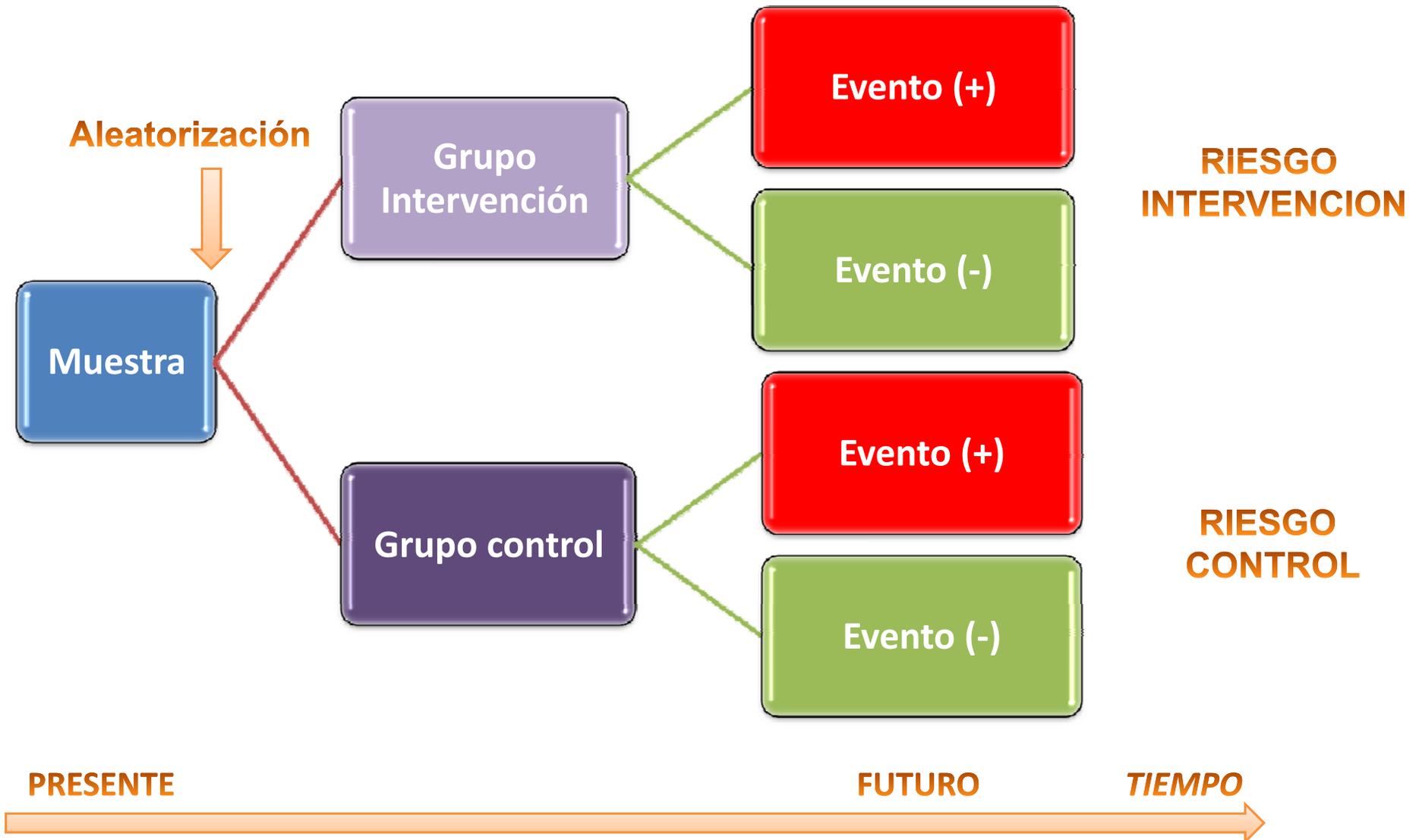
DISEÑOS

- ✓ **Ensayo clínico aleatorizado y controlado.**
- ✓ **Estudios de antes y después**
- ✓ **Cohortes**
- ✓ **Asignación arbitraria.**



Estudios sobre *tratamiento* ó *prevención*

Estudios experimentales: ECCA



Estudios sobre *tratamiento* ó *prevención*

Validez interna

- **1- Criterios principales**

- 1. ¿Se ha realizado de manera aleatoria la asignación de los tratamientos a los pacientes?**

- ✓ **ECA** → Asegura que los grupos sean similares en los factores que conocemos y en los que no conocemos...

- ✓ **Randomización o aleatorización:**

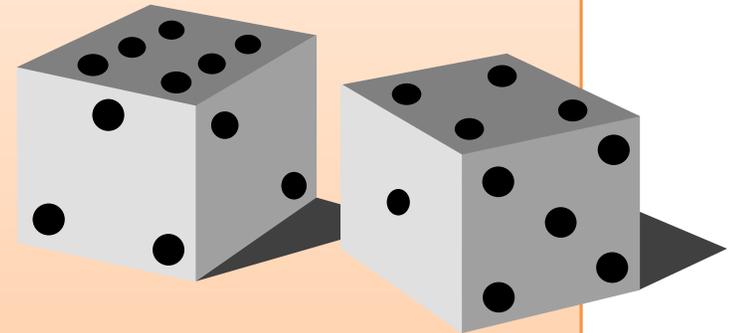
- ✓ Lanzar una moneda

- ✓ Asignación por una computadora

- ✓ Tablas de aleatorización

- ✓ Llamado telefónico al centro coordinador del ensayo

- ✓ **Enmascaramiento:** que no pueda saberse ni alterarse la aleatorización.



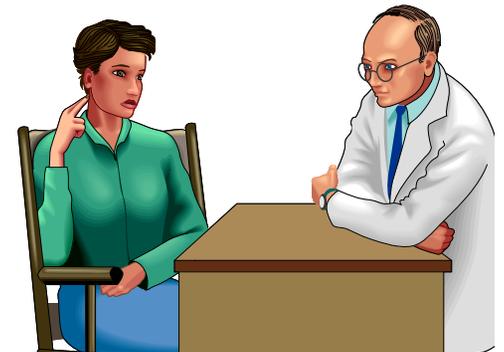
Estudios sobre *tratamiento* ó *prevención*

Validez interna

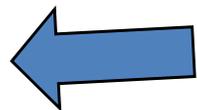
1- Criterios principales

2. ¿Se han tenido en cuenta adecuadamente **todos los pacientes incluidos** en el ensayo y se los ha considerado a la conclusión del mismo?

TODO paciente que se haya incorporado al ensayo debe ser analizado en algún grupo a la conclusión del mismo.



Mejor escenario

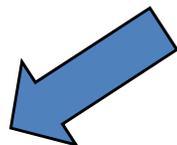


**Evitar
SESGOS**



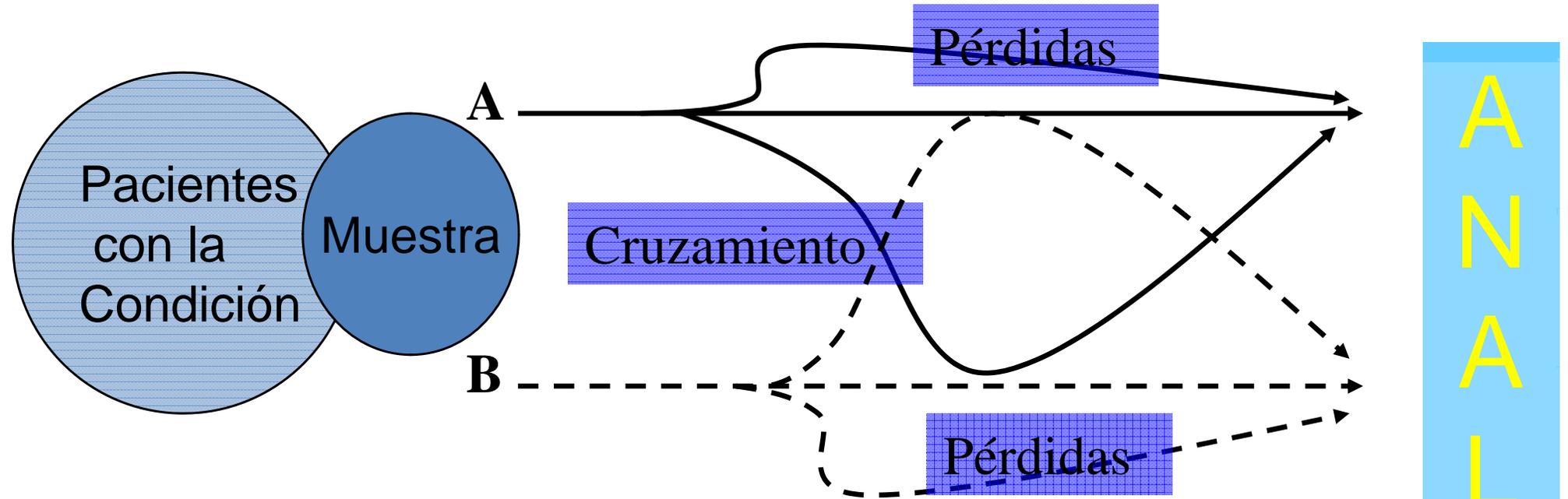
**Intención de
tratar**

Peor escenario

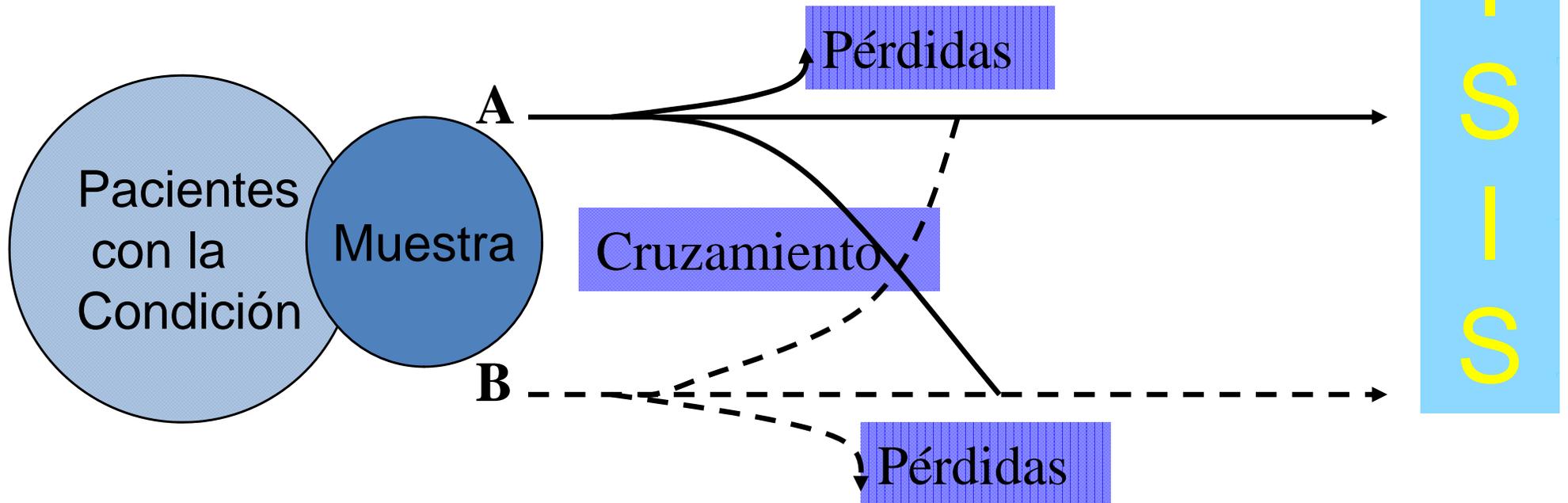


Casos válidos

Análisis por intención de tratar:



Análisis por casos válidos o protocolo:



Estudios sobre *tratamiento* ó *prevención*

Validez interna

- **2- Criterios secundarios**

1. ¿Se ha mantenido un diseño “*ciego*” respecto al tratamiento aplicado, en cuanto a los pacientes, los médicos y el personal?



Esto ya los
Es para evitar
SESGOS...

O por lo menos reducir al mínimo el sesgo aplicando el ciego a los que evalúan resultados... (ej: cirugías)

Estudios sobre *tratamiento* ó *prevención*

Validez interna

- **2- Criterios secundarios**

2. ¿Eran similares los grupos al inicio del ensayo?

TABLE 2. Characteristics of Study Population at Inclusion

	Pneumococcal Vaccine Group		Control Vaccine Group	
	(n = 190)	SD or 95% Confidence Interval	(n = 193)	SD or 95% Confidence Interval
Age, mo	32.8	19.3	34.8	20.1
Male gender	62.1%	(55.2–69.0)	61.7%	(54.8–68.6)
Age at first AOM, mo	11.2	9.4	10.8	8.4
No. of siblings	1.05	0.8	1.11	0.9
Caregiver's education ≥ high school*	54.4%	(47.1–61.3)	52.6%	(45.6–59.6)
In the year prior to inclusion				
Mean number of AOM episodes per y	5.0	2.8	4.9	2.6
≥6 episodes of upper respiratory tract infections per y	38.4%	(31.5–45.3)	36.8%	(30.0–43.6)
Pneumonia	10.0%	(5.7–14.3)	16.6%	(11.4–21.8)
Hearing difficulties	36.3%	(29.5–43.1)	33.2%	(26.6–39.8)
Speech or language difficulties	25.3%	(19.1–31.5)	19.2%	(13.6–24.8)
History of				
Chronic airway problems or atopy†	49.5%	(42.4–56.6)	51.8%	(44.8–58.8)
Adenoidectomy ± tonsillectomy	47.4%	(40.3–54.5)	46.4%	(39.4–53.4)
Tympanostomy tubes	52.6%	(45.5–59.7)	48.9%	(41.8–56.0)
Antimicrobial prophylaxis	15.8%	(10.6–21.0)	14.5%	(9.5–19.5)
Speech therapy	7.4%	(3.6–11.1)	10.4%	(6.1–14.7)

* Minimum educational level was high school for at least 1 of the caregivers.

† Asthma, wheezing, hay fever, or eczema.

Tabla 1.
(... ó 2)

Acá no
importan
las *p*...



Estudios sobre *tratamiento* ó *prevención*

Validez interna

- **2- Criterios secundarios**

3. Aparte de la intervención experimental, ¿Se ha tratado a los grupos de la misma forma?



Ojo con las
"cointervenciones"

Por ejemplo, el uso de mayor cantidad de analgésicos puede hacer creer que un ATB es mejor para la otitis que otro...



Estudios sobre tratamiento o prevención

¿Cuáles han sido los resultados del estudio?

1. ¿Cuál es la magnitud del efecto del tratamiento?

RR: Riesgo Relativo
(para cohortes)



Incidencia expuestos = $a/(a+b)$

Incidencia NO expuestos = $c/(c+d)$

		Resultado	
		+	-
Expuestos al tto	+	a	b
	-	c	d

Estudios sobre tratamiento o prevención

¿Cuáles han sido los resultados del estudio?

2. ¿Qué precisión tiene la estimación del efecto del tratamiento?

PRECISION DE LA ESTIMACION

**SIGNIFICACION
ESTADÍSTICA**

(Valor de “p”):

Debe ser < 0.05 (5%)

**INTERVALO de
CONFIANZA**

(margen de error): 95%

No debe abarcar la
unidad neutra (0 ó 1).

Estudios sobre tratamiento o prevención

¿Cuáles han sido los resultados del estudio?

2. ¿Qué precisión tiene la estimación del efecto del tratamiento?

Ej 1:

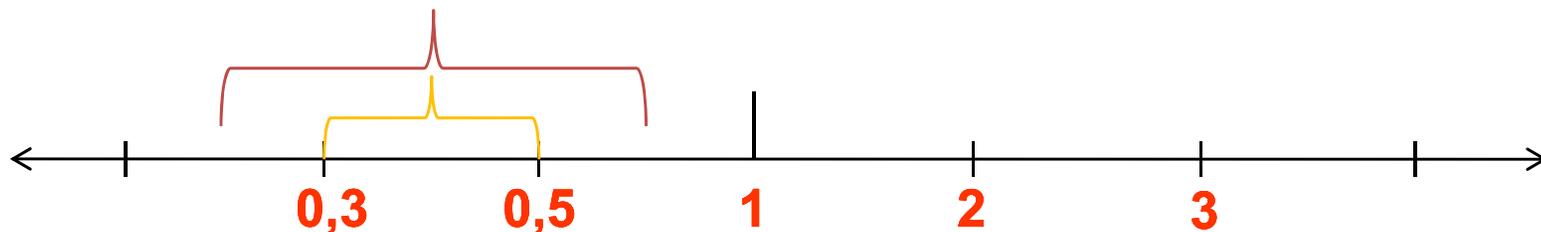
$n=100$ $p=0,01$

$RR=0,4$ (IC95 0,1-0,7)

Ej 2:

$n=500$ $p=0,001$

$RR=0,4$ (IC95 0,3-0,5)



Estudios sobre tratamiento o prevención

¿Cuáles han sido los resultados del estudio?

Ejemplo: ECA, 7 días de Oseltamivir vs. Placebo para la prevención de gripe en contactos hogareños de casos confirmados de Influenza A y B. Se incluyeron 415 contactos, 209 en el grupo Oseltamivir y 206 en el grupo placebo. Finalmente enfermaron 3 contactos en el grupo Oseltamivir y 26 en el grupo placebo.

(Effectiveness of oseltamivir in preventing influenza in household contacts, JAMA. 2001;285:748-754)

$RA = 0,014$ (1,4%)

$RA = 0,12$ (12%)



$RR: 0,11$

El riesgo de presentar gripe en los contactos del caso índice es de 0,11 a 1 si comparamos el grupo Oseltamivir vs. el grupo placebo.

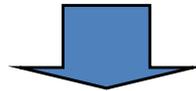
IC 95%: 0,03 – 0,37 ($p = < 0,0001$)

		Gripe		
		SI	NO	
Oseltamivir		3	206	209
Placebo		26	180	206
		29	386	415

Estudios sobre tratamiento o prevención

¿Cuáles han sido los resultados del estudio?

RRR: Reducción del Riesgo Relativo



$$RRR = \frac{\% \text{ eventos en grupo control} - \% \text{ eventos grupo experimental}}{\% \text{ eventos en grupo control}}$$



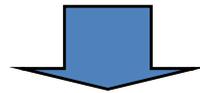
$$\frac{12\% - 1,4\%}{12\%} = 0,88 = 88\%$$

La profilaxis con Oseltamivir redujo el riesgo de contraer gripe en un 88% comparado con el grupo control (IC95% 63%-96%).

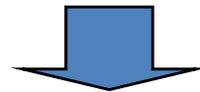
Estudios sobre tratamiento o prevención

¿Cuáles han sido los resultados del estudio?

RRA: Reducción del Riesgo Absoluto



RRA = % eventos en grupo control - % eventos grupo experimental



$$12\% - 1,4\% = 10,6\%$$

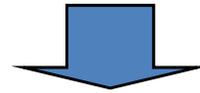


De cada 100 pacientes tratados con Oseltamivir, 11 no presentarán gripe gracias a la profilaxis con esta (IC 95% 16-6).

Estudios sobre tratamiento o prevención

Utilidad de los resultados para la asistencia de mis pacientes

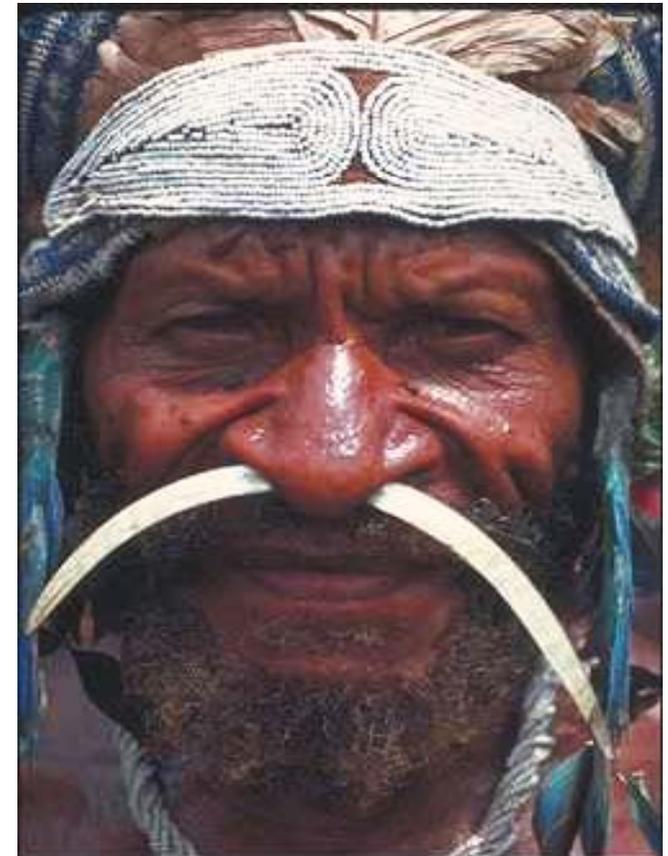
1. ¿Son aplicables los resultados a mi práctica clínica?



¿Son mis pacientes comparables...



...a los del estudio?



Estudios sobre tratamiento o prevención

Utilidad de los resultados para la asistencia de mis pacientes

2. ¿Se han tenido en consideración todos los posibles resultados clínicos importantes?

El uso de crema de bismuto reduce significativamente la duración de la enfermedad.

Los corticoides reducen en 0,38 días la internación por bronquiolitis, pero...



*pero... ¿disminuye el riesgo de complicaciones?
¿tiene eso relevancia en la práctica ...?*

Estudios sobre tratamiento o prevención

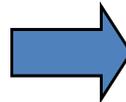
Utilidad de los resultados para la asistencia de mis pacientes

3. ¿Compensan los probables beneficios del tratamiento los posibles *efectos nocivos y costos* del mismo?

¿A cuántos contactos debo medicar para evitar que 1 tenga gripe...?



Número Necesario a Tratar



$$NNT = 1 / RRA = 1 / 0,11 = 9$$

Es necesario medicar con Oseltamivir a 9 contactos para evitar que uno de ellos presente gripe. (IC95% 7 - 16)

Estudios sobre tratamiento o prevención

Utilidad de los resultados para la asistencia de mis pacientes

*...pero el
Oseltamivir produce
nauseas y vómitos
en el 1% de los que
lo toman...*



Número Necesario a Dañar

Número Necesario a Tratar

$$\frac{NND = 100}{NNT = 9} = 11,1$$

Riesgo / Beneficio

*Cada 11 contactos en que se evita una gripe, se
provoca un un cuadro de náuseas y vómitos.*

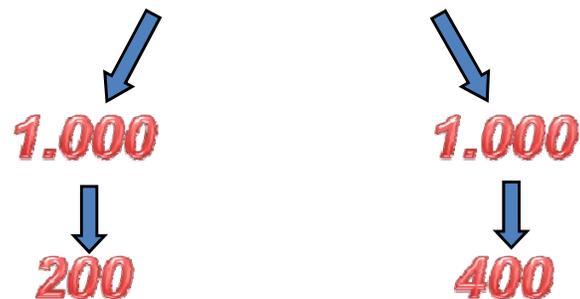


Estudios sobre tratamiento o prevención

¿Cuáles han sido los resultados del estudio?

Varicela

Vacuna vs placebo



RA vacuna = 20%

RA placebo = 40%

Reducción = 50% $P < 0,05$

RR: 0,5
IC95% 0,43-0,58



NNT: 5

Debo vacunar a 5 pacientes para evitar 1 varicela.

TBC

BCG vs placebo



RA vacuna = 2%

RA placebo = 4%

Reducción = 50% $P < 0,05$

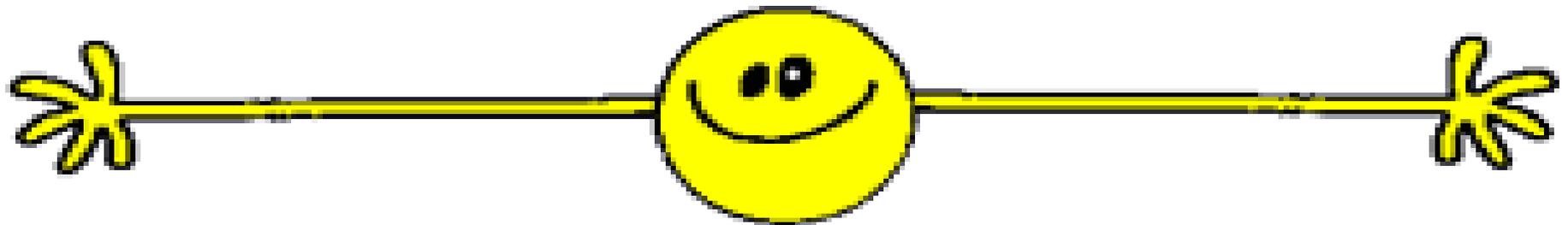
RR: 0,5
IC95% 0,29-0,85



NNT: 50

Debo vacunar a 50 pacientes para evitar 1 tuberculosis.

Por hoy es suficiente...
Nos vemos la próxima vez!



Estudios sobre tratamiento o prevención

Ejemplo: ECA Vacuna contra Rotavirus Humano vs. Placebo para la prevención de casos de gastroenteritis severa.

Se incluyeron 20.169 niños: finalizaron 9.009 en el grupo vacunado y 8.858 en el grupo placebo. Desde la 2da dosis de vacuna hasta cumplir el 1er año de vida tuvieron gastroenteritis severa por Rotavirus 12 pacientes en el grupo vacunado vs. 77 pacientes en el grupo placebo.

(Safety and Efficacy of an Attenuated Vaccine against Severe Rotavirus Gastroenteritis, N Engl J Med 2006;354:11-22)

$RA = 0,0013$ (0,13%)

$RA = 0,0087$ (0,87%)



RR: 0,15

El riesgo de presentar gastroenteritis severa durante el primer año de vida es **0,15 a 1** si comparamos el grupo vacunado vs. el grupo placebo.

IC 95%: 0,08 – 0,28 (p = < 0,0001)

GE severa

+

-

+

12

8997

Vacuna
Rotavirus

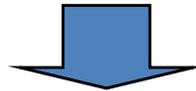
-

77

8781

Estudios sobre tratamiento o prevención

RRR: Reducción del Riesgo Relativo



$$RRR = \frac{\% \text{ eventos en grupo control} - \% \text{ eventos grupo experimental}}{\% \text{ eventos en grupo control}}$$

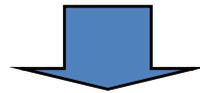


$$\frac{0,87\% - 0,13\%}{0,87\%} = 0,85 = 85\%$$

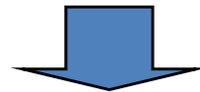
La vacuna contra el Rotavirus Humano redujo el riesgo de padecer una gastroenteritis severa en un 85% comparado con el grupo control (IC95% 0,71-0,91).

Estudios sobre tratamiento o prevención

RRA: Reducción del Riesgo Absoluto



RRA = % eventos en grupo control - % eventos grupo experimental



$$0,87\% - 0,13\% = 0,74\%$$



De cada 1000 pacientes tratados con la vacuna contra Rotavirus, 7 no presentarán gastroenteritis severa durante el 1er año de vida gracias al tratamiento con esta (IC 95% 0,5-0,9).

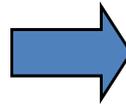
Estudios sobre tratamiento o prevención

3. ¿Compensan los probables beneficios del tratamiento los posibles *efectos nocivos* y *costos* del mismo?

¿A cuántos niños debo vacunar para evitar que 1 tenga diarrea severa...?



Número Necesario a Tratar

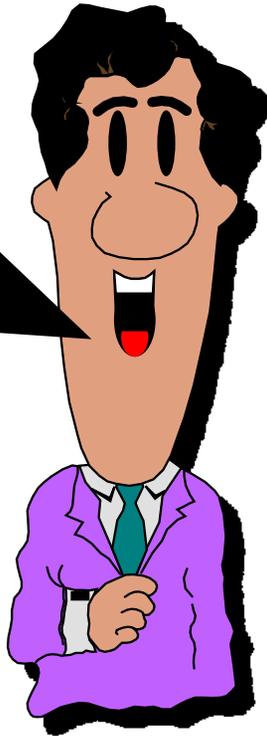


$$NNT = 1 / RRA = 1 / 0.0074 = 135$$

Es necesario vacunar a 135 niños para evitar que uno de ellos presente gastroenteritis severa. (IC95% 111 - 200)

Estudios sobre tratamiento o prevención

La vacuna RotaShield producía invaginación en 1 de cada 10.000 vacunados...*



Número Necesario a Dañar

Número Necesario a Tratar

$$\frac{NND = 10.000}{NNT = 135} = 74$$

Riesgo / Beneficio

Cada 74 niños en que se evitaba una gastroenteritis severa con la vacuna, se provocaba una invaginación intestinal.

*Vacuna retirada del mercado en 1999 luego de que se la asocie con la producción de invaginación intestinal. [CDC. Intussusception among recipients of rotavirus vaccine-United States, 1998-1999. MMWR 1999; 48:577-81.](#)