

CRONICA

MEDICINA BASADA EN EVIDENCIA. CLUB DE REVISTAS

Hepatitis A Vaccine versus Immune Globulin for Postexposure Prophylaxis. N Engl J Med 2007; 357: 1685-94

La incidencia de Hepatitis A en EEUU, ha disminuido sustancialmente luego de la introducción de la vacuna. Hasta el momento la inmunoglobulina anti Hepatitis A es el único producto recomendado por la Academia Americana de Pediatría para la profilaxis post-exposición. Estudios de inmunogenicidad en animales y otros en humanos (Fase 3), sugieren que la vacuna anti Hepatitis A también puede ser efectiva en este tipo de profilaxis.

La hipótesis que plantean los autores de este estudio es que la vacunación anti hepatitis A no es inferior, en términos de eficacia, que la inmunoglobulina, en la prevención de la enfermedad clínica cuando es administrada a contactos de hepatitis.

Para esto se diseñó un estudio de casos con control activos de no inferioridad, doble ciego, prospectivo, randomizado. Se llevó a cabo en el periodo Octubre 2002 a febrero 2005, en una ciudad llamada Almaty, ubicada al sudeste de Kazakstán, que es un país asiático con endemicidad intermedia para hepatitis A, similar al nuestro. La población correspondió a contactos que cohabitaban en hogares o guarderías con los casos índices de hepatitis, siendo reclutados dentro de los primeros 14 días del inicio de los síntomas del caso índice y que tenían entre 2 y 40 años de edad. Se realizó un protocolo de randomización y seguimiento para seleccionar a los pacientes sometidos a la intervención. Luego fueron separados en dos grupos que recibieron distintos tratamientos profilácticos dentro de los primeros 14 días de exposición. De 1090 pacientes que finalmente se eligieron para el estudio, el primer grupo (568) recibió vacuna inactivada para hepatitis A (VAQTA® de Merk) y el segundo (522) inmunoglobulina. Ambos grupos continuaron un seguimiento a las 4 y 8 semanas, que incluía evaluación de síntomas(visitas), niveles de transaminasas y serología para hepatitis A (IgM) que fue confirmada con PCR en sangre y deposiciones para este virus. Se utilizaron 3 métodos estadísticos para evaluar los resultados (Fisher, t-Student, Riesgo relativo). Los grupos estaban pareados en promedio de edad, sexo, etnia, lugar de contacto (hogar o guardería), día de contacto en el que fueron intervenidos y porcentaje de pacientes que salieron del estudio. El análisis central del estudio consistió en verificar que la incidencia de hepatitis A no era mayor en el grupo vacunado, que en el grupo que recibió inmunoglobulina. Para esto establecieron un límite superior (riesgo relativo menor que 3) en términos de incidencia de hepatitis que no se debía sobrepasar en el grupo vacunado. La incidencia de hepatitis fue evaluada con signos, síntomas, pruebas hepáticas (ALT) y serología (IgM). Se encontró un discreto aumento de los casos de hepatitis A, que los autores definieron como punto clínico principal, en el grupo vacunado comparado con el grupo con inmunoglobulina (4,4% vs 3,3%, RR: 1,35, IC: 0,70-2,67), lo que no fue significativo. Esta diferencia fue similar en otros puntos clínicos que evaluaban hepatitis oligosintomática y subclínica. No se encontraron diferencias significativas en cuanto a estratificación por edad, ni en el periodo de intervención (primera o segunda semana del periodo post-exposición).

Análisis crítico

¿Se estableció el nivel de error Alfa del estudio? SI

¿Se estableció el nivel de error β y por lo tanto el poder del estudio?

Si, pero se mencionó innecesariamente el aumento de 80 a 95% con un nuevo cálculo del tamaño muestral

- ¿Se planteó una diferencia clínicamente importante de demostrar? ¿Es razonable esta diferencia?
SI, la llamaron sustancialmente inferior (RR menor que 3)
- ¿Se determinó el tamaño muestral? ¿Este es apropiado?
SI pero con algunos reparos, ya que el tamaño muestral inicial fue mayor que la cantidad de contactos disponibles (5578 vs 5384). Los autores estuvieron obligados a calcular nuevamente el tamaño muestral del estudio debido a errores en la randomización
- ¿Se expresa con claridad la estadística al aplicar los resultados?
SI (Fisher, t-student, RR)
- ¿Fueron informados todos los hechos clínicos de interés? SI
- ¿Los pacientes estudiados son similares a los que usted atiende?
SI (edad, endemicidad), pero no se menciona el nivel socioeconómico de la población
- ¿El tratamiento que se propone es utilizable en su práctica clínica? SI
- ¿Este estudio modifica el paradigma? SI
- ¿Los resultados fueron analizados aplicando la estadística propuesta en la sección material y método?
SI, pero apareció una prueba estadística (Test de Breslow–Day), no descrita en el método, con la que analizaron las diferencias de los RR del grupo con intención de tratar en cuanto al rango etario y al momento de la profilaxis
- ¿La estadística propuesta es apropiada a la naturaleza de las variables analizadas en la investigación? SI
- ¿Se pueden reproducir y verificar los datos de la sección resultados? SI
- ¿Fueron evaluados al final del estudio todos los pacientes que ingresaron?
NO, porque no se evaluó al grupo inicialmente randomizado.

Conclusiones del análisis crítico

Estudio interesante del punto de vista clínico y metodológico, no multicéntrico, pero con un número importante de casos, que logra verificar la no inferioridad en la profilaxis post-exposición precoz a Hepatitis A (primeros 14 días), con una vacuna inactivada (VAQTA ®) comparada con la inmunoglobulina en una población asiática joven y con endemicidad intermedia para esta enfermedad.

Se destacan algunas limitaciones y errores metodológicos:

- Muestra sólo una realidad local que, aunque puede ser similar a otras zonas geográficas en términos de endemicidad, debiera ser replicado para analizar la influencia otras variables (ej: nivel socioeconómico).
- Falta de información de la distribución aleatoria de los grupos intervenidos.
- Resulta muy llamativo que el grueso de las exclusiones se produjeron después de la randomización. De los 4524 sometidos a randomización (2272 para recibir vacuna y 2252 inmunoglobulina), se excluyeron por diversos motivos un grupo importante de pacientes para terminar en dos grupos finales (568 y 522).
- Los errores del proceso de randomización, obligaron a calcular nuevamente el tamaño muestral, no quedando claramente establecido cuales fueron los 2 grupos intervenidos (grupo con intención de tratar o grupo final).
- Se presentaron una cantidad innecesaria de resultados y análisis, como consecuencia del error en la randomización, lo que le restó seriedad al estudio.
- Se perdió un 13% de los pacientes que inicialmente fueron randomizados, lo que pudo haber influido en los resultados, hecho que mencionan los autores.

Dr. Alberto Vidal Grell
Departamento de Pediatría y Cirugía Infantil
Campus Norte, Facultad de Medicina, Universidad de Chile