

Ronda clínica y epidemiológica

OSCAR OSÍO URIBE¹, JOHN JAIRO ZULETA TOBÓN², JENNY GARCÍA VALENCIA³,
JUAN FERNANDO CANO ROMERO⁴, OMAR MATAR KHALIL⁵, RENÉ M. ESCOBAR PÉREZ⁵.

TÍTULO DEL ARTÍCULO: Revisión sistemática de la evidencia epidemiológica de una asociación entre medicamentos antidepresivos y cáncer de mama.

AUTORES: Lawlor DA, Jüni P, Ebrahim S, Egger M.

REFERENCIA: Journal of Clinical Epidemiology 2003; 56: 155-163.

PREGUNTA QUE QUIERE RESOLVER: ¿el uso de antidepresivos aumenta el riesgo de cáncer de mama?

ANÁLISIS DEL ARTÍCULO: Juan Fernando Cano Romero, Jenny García Valencia.

TIPO DE ESTUDIO: Revisión sistemática de la literatura (RSL)

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA: se realizó una búsqueda con las palabras clave "antidepressive agents" y cada uno de los nombres genéricos de

los antidepresivos combinado con "breast neoplasm", "breast cancer", "breast carcinoma", "mammary neoplasm", "mammary cancer", "mammary tumor" y mammary carcinoma". Se utilizaron las siguientes bases de datos: Medline (1966–Junio de 2002), Embase (1980–Junio de 2002), PsycLit (1981–Junio de 2002), Science Citation's Index (1975–Junio de 2002), y Cochrane Database of Systematic Reviews and Controlled Trials Register (2001). Además, se revisó la bibliografía de cada uno de los artículos y se solicitó información a 22 compañías farmacéuticas.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN: se incluyeron estudios experimentales, de cohortes y de casos y controles en cualquier idioma. Se excluyeron los estudios sobre recurrencia de cáncer.

EVALUACIÓN DE LOS ESTUDIOS: se hizo evaluación de cada estudio por dos evaluadores independientes.

1. Director Corporación de Patologías Tropicales, Profesor de Medicina Interna, MgSc Epidemiología clínica. Universidad de Antioquia. Cpt_udea@yahoo.com
2. Profesor de Ginecología y Obstetricia, MgSc Epidemiología clínica. Universidad de Antioquia.
3. Profesora de Psiquiatría, MSc Epidemiología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia.
4. Psiquiatra
5. Residente de Cirugía General, Universidad de Antioquia

SÍNTESIS DE LOS DATOS: ante la heterogeneidad clínica y metodológica de los estudios, los datos no se agruparon. Sólo se hace una descripción de cada uno de los trabajos.

RESULTADOS: se revisaron 31 experimentos clínicos controlados, dos estudios de cohortes concurrentes, dos de cohortes históricas y cuatro de casos y controles.

EXPERIMENTOS CLÍNICOS CONTROLADOS: tuvieron un seguimiento de entre 5 y 60 semanas. Se reportaron dos casos de cáncer de mama, uno en el grupo de tratamiento y uno en el de placebo.

ESTUDIOS DE COHORTES CONCURRENTES: en el primero se siguieron durante cuatro años personas que tomaban imipramina y amitriptilina, y no se encontró aumento en el riesgo de cáncer de mama.

En el segundo se hizo seguimiento de 15.000 mujeres durante siete años y se halló que el uso de antidepresivos aumentó 1.7 veces el riesgo de cáncer de mama (IC95%: 1.06-2.88). No se especificó el tipo de droga ni la dosis. En este estudio pudo haber un sesgo de mala clasificación porque solamente se consideraron expuestas las mujeres que consumían antidepresivos en el momento de la entrevista, las que lo hicieron previamente se tomaron como no expuestas. Además, la cohorte se tomó de mujeres que iban a hacerse mamografías por lo que ellas, probablemente, hacían mayor uso de los servicios de salud y por tanto, recibían más antidepresivos.

ESTUDIOS DE COHORTES HISTÓRICAS: el primero comparó 38.273 mujeres a quienes se les habían prescrito antidepresivos en cualquier cantidad con 32.949 que tenían prescripción de otros medicamentos. El seguimiento máximo fue de 7.5 años. No se encontró asociación entre antidepresivos y cáncer; la razón de peligro (HR) fue de 1.04 (IC95%: 0.87-1.25).

El segundo estudio tomó 184.438 personas/año y evaluó el uso de la droga en los seis meses previos al diagnóstico de cáncer. Se observó que los antidepresivos eran protectores, pues el riesgo de desarrollar cáncer era dos veces mayor en las mujeres que no los tomaban (RR=0.5, IC95%: 0.3-0.8). Sin embargo, no se ajustó por los potenciales factores de confusión.

ESTUDIOS DE CASOS Y CONTROLES: en el primero se comparó un grupo de 5.882 mujeres de un plan de prescripciones de Canadá en quienes se había comprobado histológicamente el cáncer de mama con 23.517 controles seleccionados aleatoriamente de la misma fuente de los casos. Se consideró exposición la prescripción de antidepresivos tricíclicos. No hicieron ajustes por factores potenciales de confusión y analizaron varios subgrupos. Encontraron un aumento del riesgo en las mujeres que tomaban dosis altas de antidepresivos tricíclicos 11 a 15 años antes del diagnóstico.

En el segundo estudio, los casos fueron 702 personas en Ontario, con diagnóstico de cáncer primario de mama y para el grupo control se tomó una muestra aleatoria de 702 mujeres extraída de una base de datos financiera. Se consideró exposición al uso de antidepresivos en cualquier momento de la vida. Se hicieron ajustes por edad, diagnóstico de depresión y enfermedad benigna de la mama. No se encontró asociación (OR 0.8, IC95% 0.5-1.4), pero los autores de la revisión consideraron que una fuente potencial de sesgo fue haber ajustado por depresión. No obstante, los resultados sin ajustar tampoco mostraron una asociación significativa.

En el tercer estudio, los casos fueron 151 pacientes de cirugía por cáncer de mama del Hospital de Iowa y los controles fueron 151 mujeres del mismo hospital con enfermedades no malignas. La exposición fue determinada por el uso de cualquier antidepresivo por lo menos un mes en algún

momento de la vida. No encontraron asociación (OR 1.63 IC95% 0.62-4.2).

El cuarto estudio tomó 5.814 pacientes de cirugía de cáncer de mama en hospitales de Estados Unidos como casos y 5.814 pacientes sin enfermedades malignas como controles. Se consideró exposición el uso de antidepresivos por lo menos cuatro semanas en algún momento de la vida. No se encontró que los antidepresivos tricíclicos aumentaran el riesgo (OR 0.8 IC95% 0.6-1).

CONCLUSIÓN: los autores concluyeron que la evidencia disponible no apoya la idea de que exista asociación entre el uso de antidepresivos y el riesgo de cáncer de mama.

COMENTARIO: en este artículo se muestra que los autores siguieron el proceso recomendado para hacer una RSL: 1) respondieron a una pregunta claramente definida; 2) trataron de incluir toda la información relevante; 3) tuvieron criterios consistentes de inclusión de artículos, desde el punto de vista científico; y 4) hicieron una evaluación independiente de cada uno de los estudios. Sin embargo, con respecto al segundo punto, a pesar de que hicieron una búsqueda en varias bases de datos, revisaron las bibliografías de los artículos y solicitaron información a compañías farmacéuticas, no realizaron búsqueda manual ni especificaron si habían utilizado todos los idiomas, lo cual puede hacer que falte información relevante.

A pesar de la limitación que se describe en el párrafo anterior, esta RSL muestra que **NO EXISTE EVIDENCIA DE QUE LOS ANTIDEPRESIVOS AUMENTEN EL RIESGO DE CÁNCER DE MAMA**. Los experimentos clínicos no encontraron asociación pero probablemente no son los tipos de estudio más apropiados para responder a esta pregunta porque no fueron diseñados desde el inicio para responderla, y al no serlo, los tiempos de seguimiento no fueron suficientemente largos. Los estudios de cohortes, que serían el diseño de investigación original más apropiado para

responder una pregunta de causalidad como esta, demostraron en su mayoría que no había asociación. Solamente en un estudio de cohortes se halló un aumento de 1.7 veces el riesgo de cáncer con los antidepresivos tricíclicos, pero sus resultados podrían estar sesgados por considerar a las mujeres que habían tomado previamente antidepresivos, como no expuestas.

.....

TÍTULO DEL ARTÍCULO: Riesgo de eventos cardiovasculares y rofecoxib: un metanálisis acumulativo.

AUTORES: Jüni P, Nartey L, Reichenbach S, Sterchi R, Dieppe P, Egger M.

REFERENCIA: The Lancet 13 de noviembre de 2004; 364 (9447). Publicación previa en línea. (early online publication: <http://image.thelancet.com/extras/04art10237web.pdf>)

ANÁLISIS DEL ARTÍCULO: John Jairo Zuleta Tobón.

DISEÑO INVESTIGATIVO: metanálisis acumulativo de ensayos clínicos de rofecoxib en pacientes con enfermedades musculoesqueléticas crónicas y estudios observacionales que evaluarán el riesgo cardiovascular del naproxén; ambos hasta septiembre de 2004. El desenlace principal para el rofecoxib fue la aparición de infartos mortales y no mortales, y como desenlaces secundarios, la enfermedad cerebral trombótica o hemorrágica fatal o no, la mortalidad cardiovascular y un desenlace compuesto por la combinación de infartos y apoplejías no mortales y las muertes súbitas, cardiovasculares o por hemorragia. Incluyó en total 25.273 pacientes, 14.247 de ellos, hasta el año 2000.

RESULTADOS: a pesar de lo exhaustivo de la búsqueda, todos los ensayos clínicos habían sido patrocinados por una misma empresa

farmacéutica. Después de evaluar 18 ensayos clínicos controlados y 11 estudios observacionales, para fines del año 2000, la información acumulada permitía afirmar que el rofecoxib aumentaba el riesgo de sufrir infarto de miocardio con un OR de 2.3 (IC_{95%} 1.22-4.33, con 52 infartos en total hasta ese momento); este riesgo era independiente del grupo de control que se seleccionara (placebo, naproxén o AINE diferente a naproxén). Cuando se compararon los ensayos clínicos que tuvieron comité externo de evaluación con los que no lo tuvieron, los primeros identificaron un mayor riesgo de infarto y encontraron una mayor protección del naproxén. Este riesgo se encontró en estudios de empleo de la medicación a corto y a largo plazo y fue independiente de las dosis. Con respecto a otros desenlaces secundarios, no hubo diferencias en la presencia de enfermedad cerebrovascular o muerte de origen cardiovascular, pero sí para eventos cardiovasculares serios. Al adicionar los resultados aparecidos después del año 2000, persistió sin modificación lo que ya se había encontrado hasta el momento. En el análisis de los estudios observacionales se encontró que la protección de la enfermedad cardiovascular del naproxén era mínima.

ANÁLISIS: la revisión tuvo dos objetivos claramente definidos: principales y secundarios. Los autores fueron exhaustivos en la búsqueda de información del tema porque incluyeron las dos principales bases de información biomédica: Embase y Medline, la principal de ensayos clínicos, Cochrane, y otras menores, adicionales a la búsqueda de las referencias que aparecen en los artículos encontrados, memorias de eventos, contacto con expertos del tema e informes de la FDA. No aclaran si se limitó el idioma.

El ensayo clínico es el tipo de estudio ideal para dar respuesta a una pregunta de intervención, y fue el tipo de estudio incluido para la evaluación de los efectos negativos del rofecoxib; únicamente limitaron los que evaluarán una dosis entre 12.5 y

50 mg en adultos. Para el efecto protector del naproxén no se encontró este tipo de estudios, por lo tanto se tuvieron en cuenta estudios de casos y controles y de cohortes, estudios que están en la siguiente escala jerárquica de calidad de las investigaciones. Hubo criterios claros para la inclusión de los artículos, fueron seleccionados por dos investigadores y la revisión de calidad la hicieron otros dos evaluadores en forma independiente, lo que garantiza la reproducibilidad del proceso.

Dieciocho estudios cumplieron todos los criterios. Dentro de esta evaluación de calidad, un aspecto fundamental fue la presencia o no de una revisión externa a la investigación que confirmara la aparición del evento cardiovascular.

COMENTARIO: este artículo presenta dos tipos de metanálisis diferentes a los encontrados frecuentemente en la literatura. En el metanálisis tradicional, después de un riguroso proceso de búsqueda, selección y evaluación de informes de investigaciones, se obtiene una medida numérica que intenta resumir y representar los resultados que se encontraron en los estudios que se incluyeron en el análisis. El metanálisis no está libre de críticas pero se acepta como una fuente de información válida y por lo tanto ocupa el primer lugar en la jerarquía diseñada por el grupo de medicina basada en la evidencia. Una variante más escasa en la literatura, considerada por muchos como el metanálisis ideal, es la que se encuentra en un artículo sobre el mismo tema de Kostam y colaboradores, en la cual no se toman como fuente primaria para los análisis los resultados globales de la investigación, sino que se reúne la información de todos y cada uno de los individuos que participaron en las investigaciones en una gran base de datos, como si hubieran hecho parte de una única investigación; desde allí se hacen las comparaciones y se obtienen resultados teóricamente más aproximados a la realidad.

El estudio de Juni y colaboradores, un metanálisis acumulativo, igualmente presenta aspectos diferentes, porque en él la información se va

agrupando y consolidando a medida que se va presentando, para identificar un momento en el cual la información recolectada permite llegar a una conclusión.

Estos dos estudios permiten traer otro concepto importante; el nombre de metanálisis y su categoría en la jerarquía no son en sí garantía de calidad. Acá se tiene el caso de dos de ellos contradictorios en sus resultados, lo que refuerza el concepto. La calidad de los metanálisis depende en primer lugar de los estudios que lo nutren y como tal no puede superar los defectos y sesgos que puedan tener los artículos originales; de ahí la frase suficientemente conocida "si le entra basura, basura sale". Un segundo factor que influye en sus resultados son los criterios de inclusión y el rigor con que se siga la metodología de su implementación.

En este caso, adicional a las diferencias en la calidad del proceso entre los dos estudios, la más probable explicación de la divergencia de sus resultados está en la selección del desenlace: cuando se empleó una combinación de eventos fisiológicos y anatómicos bien diferentes entre sí (estudio de Kostam), hubo una dilución de los efectos perjudiciales que sí se encontraron cuando se evaluó un desenlace mucho más específico como el infarto de miocardio (estudio de Jümi). Vale la pena aclarar que aunque este último se realizó después de que se confirmó el efecto deletéreo del rofecoxib que llevó al retiro de este producto del mercado, su valor reside en que confirma lo que desde hace 4 años no pocos académicos e investigadores venían denunciando en múltiples ocasiones. En este mismo sentido, vale la pena retomar el estudio VIGOR, para mostrar la manipulación que puede tener la información, teniendo en cuenta que las críticas a este estudio pionero en la investigación de los nuevos COX 2 precedieron con bastante anticipación al hecho ya cumplido del retiro de la droga.

.....

Título del artículo: Comparación de la toxicidad gastrointestinal superior, del rofecoxib y el naproxén en pacientes con artritis reumatoidea.

AUTORES: Laine L, Reicin A, Shapiro D, Burgos R, Davis B, Day R y colaboradores.

REFERENCIA: New England Journal of Medicine 2000; 343(21):1.520-1.528

ANÁLISIS DEL ARTÍCULO: John Jairo Zuleta Tobón

DISEÑO INVESTIGATIVO: ensayo clínico controlado con 8.076 pacientes mayores de 40 años en tratamiento para artritis reumatoidea, asignados aleatoriamente a recibir 50 mg de rofecoxib diarios o 500 mg de naproxén dos veces al día. El desenlace principal fue perforación u obstrucción gastroduodenal, sangrado de tracto digestivo superior y úlcera gastroduodenal.

RESULTADOS: el rofecoxib y el naproxén tuvieron eficacia similar frente a la artritis, pero después de 9 meses de seguimiento, el rofecoxib tuvo una reducción del 50% de eventos gastrointestinales (EGI) dañinos con respecto al naproxén (RR 0.5 con IC_{95%} 0.3-0.6, 56 casos en el grupo de rofecoxib y 121 en el de naproxén) y una reducción del 40% en EGI severos confirmados (RR 0.4 con IC_{95%} 0.2-0.8, 16 casos en el grupo de rofecoxib y 37 en el de naproxén). La incidencia de infarto de miocardio fue más baja entre los usuarios de naproxén (RR 0.2 con IC_{95%} 0.1-0.7, 0.1% en el grupo de naproxén y 0.4% en el de rofecoxib) y las muertes de origen cardiovascular fueron similares entre los grupos. Los autores concluyeron que el tratamiento con rofecoxib se asocia con un significativo descenso de EGI superiores. En la discusión afirman que este estudio apoya la teoría del efecto protector del naproxén sobre infartos de miocardio, la cual amerita estudios confirmatorios.

ANÁLISIS: la asignación fue aleatoria, pero no describen ni el método ni la forma en que mantuvieron enmascarada la lista de asignación; se obtuvieron dos grupos de comparación bastante similares, se empleó doble placebo para el cegamiento y se siguieron bajo igual protocolo. Las pérdidas de pacientes del seguimiento fueron del 29.3% para rofecoxib y del 28.5% para el naproxén. Para evaluar los resultados implementaron un análisis "por protocolo", lo cual no se recomienda porque con él se sobrevaloran los resultados reales y afirman que el análisis "por intención de tratar", (recomendado cuando hay pérdidas en el seguimiento), no modificó los resultados. No muestran los datos en el informe.

COMENTARIOS: un aspecto para resaltar en este estudio es la forma de presentar los resultados. El objetivo era comparar rofecoxib con naproxén y así lo hacen para todos los desenlaces excepto para los efectos cardiovasculares en los cuales invierten el orden. Esta sutil modificación hace perder el efecto deletéreo del rofecoxib y lo convierte en un efecto protector del naproxén: si hubieran hecho el análisis tal como ordenaba el objetivo hubieran mostrado un OR superior a 1, con lo cual hubiera quedado claro el efecto dañino del rofecoxib. Otro aspecto para resaltar, válido para todos los estudios, es la diferencia entre valores relativos y valores absolutos: la reducción del 50% en la presentación de eventos gastrointestinales superiores se obtuvo porque de cada 100 pacientes que emplearon naproxén durante todo un año, 4.5 (121 de 4.029 personas) tuvieron tal efecto en contraposición a 2.1 (56 de 4.047 personas) en el grupo de rofecoxib. Esta diferencia en términos absolutos es una reducción real del 2.4%. Una medida fácil de entender por los médicos y los pacientes es el Número Necesario a Tratar (NNT) para obtener un efecto benéfico, el cual es equivalente al inverso de la diferencia absoluta del riesgo (1/ proporción de incidencia en el grupo control - proporción de incidencia en el grupo de estudio), en este caso 1/0.024. Se puede decir

entonces que es necesario tratar a 42 individuos con rofecoxib durante todo un año para prevenir 1 evento gastrointestinal. El Número Necesario para hacer Daño (NND) se obtiene de manera similar, en este caso $1/0.4\%-0.1\%= 333$, es decir, que cada que se traten 333 pacientes durante todo un año se tendrá un caso adicional de infarto de miocardio a los que se presentarían si se empleara naproxén.

.....

TÍTULO DEL ARTÍCULO: Laparoscopia terapéutica para la úlcera péptica perforada –un trabajo controlado y aleatorizado–

AUTORES: Siu WT, Leong HT, Law BK, Chau CH, Li AC, Fung KH, Tai YP, Li MK.

REFERENCIA: Ann Surg 2002; 235: 313-319.

ANÁLISIS DEL ARTÍCULO: Omar Matar Khalil

DISEÑO INVESTIGATIVO: ensayo clínico controlado. Durante el período comprendido entre enero de 1994 y junio de 1997, se realizó un estudio aleatorizado en el cual se tomaron 130 pacientes con diagnóstico clínico de úlcera péptica perforada, con edades entre 18 y 69 años de edad, para ser sometidos a cirugía laparoscópica o a reparación abierta.

El desenlace principal fue evaluar y comparar los requerimientos de analgesia parenteral en el postoperatorio y los desenlaces secundarios fueron: el tiempo quirúrgico, el dolor en el postoperatorio (medido por la escala análoga visual del dolor), la estancia hospitalaria, las complicaciones, la muerte y el tiempo de retorno a las actividades diarias.

De los 130 pacientes, 63 se asignaron al grupo de tratamiento por laparoscopia, de los cuales 54 se trataron por este método y 9 por conversión a

cirugía abierta. El grupo de cirugía abierta fue de 58 pacientes. Se realizó análisis por intención de tratar.

RESULTADOS: los pacientes que se sometieron a la laparoscopia para tratar la úlcera péptica perforada requirieron menos analgesia parenteral en el postoperatorio (número promedio de inyecciones de meperidina) que los sometidos a cirugía abierta ($p < 0.01$). En el abordaje laparoscópico se requirió menos tiempo quirúrgico, 42 vs. 52,3 minutos ($p = 0.025$), los pacientes presentaron menos dolor (medición dada por la escala análoga visual en el primer día del postoperatorio: 6.4 vs. 3.5 ($p < 0.001$) y en el tercer día: 3.3 vs. 1.6 ($p < 0.001$); del mismo modo, el grupo operado por laparoscopia tuvo menor tiempo de hospitalización 6 vs. 7 días ($p = 0.004$) y retorno más rápido a las actividades diarias 10.4 vs. 26.1 días ($p = 0.001$). Las complicaciones observadas en el grupo de cirugía laparoscópica fueron menores: infección en tórax 0 vs. 7 ($p = 0.005$). Las diferencias no fueron significativas cuando se compararon la necesidad de reintervención, la infección de la herida quirúrgica, el desarrollo de colecciones intraabdominales y la muerte.

COMENTARIOS: en conclusión, la laparoscopia ofrece ventajas para la corrección de la úlcera péptica perforada comparada con la cirugía abierta. El trabajo no hace alusión a los costos y aunque en el medio colombiano la laparoscopia tiene un mayor costo, esto se podría equilibrar con la estancia hospitalaria menor y el regreso más temprano a las actividades diarias.

TÍTULO DEL ARTÍCULO: Cirugía de derivación vs colocación de stent como conductas paliativas en la obstrucción distal de las vías biliares por cáncer –un metanálisis–

AUTORES: Taylor MC, Mcleod RS y Langer B.

REFERENCIA: Liver Transplantation 2000; 6(3): 302-308.

ANÁLISIS DEL ARTÍCULO: René M. Escobar Pérez.

DISEÑO INVESTIGATIVO: RSL, basada en estudios aleatorizados controlados con más de 20 pacientes por grupo, en idioma inglés desde 1986 a 1999, que hubieran hecho comparación de los dos procedimientos, seguimiento hasta la muerte del paciente y presentaran como principales desenlaces: tratamientos fallidos, complicaciones tempranas y tardías, pacientes que requirieran tratamiento adicional y mortalidad 30 días post-tratamiento. Se encontraron 3 estudios que cumplieron los requisitos y que obtuvieron un puntaje mayor de 7 según la escala de Solomon-McLeod. Para el análisis de los resultados se aplicaron tests de Breslow-Day de homogeneidad y el método Mantel-Haenszel.

PRINCIPALES CONCLUSIONES: para falla en el tratamiento, 2 de los estudios no mostraron diferencia significativa entre los dos grupos y uno de ellos mostró OR bajo pero no significativo. En el caso de las complicaciones de los procedimientos, 2 estudios mostraron que estas fueron menos comunes en el grupo quirúrgico mientras que el otro estudio mostró lo contrario. Para el número de sesiones de tratamiento adicional que se requirieron en caso de falla del procedimiento inicial (cambio del stent para el grupo endoscópico o colocación de uno para el grupo quirúrgico), los 3 estudios concordaron en que el grupo del stent requiere de manera significativa más sesiones; el OR calculado fue de 7.23 (95% CI: 3.73-13.98). Para la mortalidad a 30 días no hubo ninguna diferencia estadística. Teniendo en cuenta ciertas limitaciones metodológicas de los artículos encontrados en relación con el número de pacientes, los desenlaces no uniformes, el enmascaramiento inadecua-

do en uno de ellos y el cálculo de la muestra no muy claro en otro de los estudios, la conclusión final fue que a pesar de que la derivación biliodigestiva requiere menos sesiones de tratamiento adicional, no existen datos en este metanálisis que lleven a una conclusión definitiva sobre la intervención de elección. La conclusión final debe adaptarse a los costos y características de nuestro sistema de salud en donde el costo de los procedimientos endoscópicos es mucho mayor que en los países que llevan la vanguardia en tales procedimientos.

.....

TÍTULO DEL ARTÍCULO: Los agentes anti leucotrieno (ALEU) usados en combinación con los esteroides inhalados (EI) no son más efectivos que los esteroides inhalados cuando se usan en el asma crónica.

AUTORES: Ducharme F, Schwartz Z, Hicks G, Kakuma R.

REFERENCIA: ACP JOURNAL CLUB, Noviembre-Diciembre 2004, Vol. 141, Número 3, página 73. Cochrane Database Syst Rev. 2004;(2): CD003133.

PREGUNTA CLÍNICA QUE BUSCABA CONTESTAR LA INVESTIGACIÓN: ¿en los pacientes con asma crónica la adición de ALEU a la terapia con EI reduce las exacerbaciones y mejora el control de la enfermedad, cuando se compara con la evolución de la enfermedad tratada exclusivamente con esteroides inhalados?

ANÁLISIS DEL ARTÍCULO: Oscar Osío Uribe

DISEÑO INVESTIGATIVO: Publicación secundaria, se escogieron dos artículos. El primero es una revisión sistemática de la literatura (RSL) de artículos de terapéutica, hecha por el grupo de asma de Cochrane, mediante la evaluación de 27

estudios clínicos aleatorizados (25 en adultos y 2 en niños), publicados entre 1998 y 2003. De 16 de los estudios seleccionados se extrajo información para el metanálisis. Los estudios habían sido avalados por la Sociedad Americana del Tórax y por las sociedades europeas de enfermedades respiratorias. Se evaluó la calidad usando la escala de Jadad de cinco puntos y los estudios fueron agrupados en dos categorías: las investigaciones clínicas que usaron dosis aprobadas de ALEU y las que evaluaron dosis superiores. Los resultados clínicos analizados fueron el control del número de exacerbaciones del asma y el aumento de la dosis inicial de EI.

RESULTADOS: los ALEU usados en las dosis autorizadas y en combinación con los EI no demostraron reducir el número de crisis asmáticas ni la necesidad médica de usar esteroides sistémicos cuando se compararon con el uso único de EI, usando las mismas dosis o el doble de ellas. La reducción relativa del riesgo (RRR) usando la combinación de ALEU y EI (calculada con la agrupación de 4 estudios que involucraron 988 pacientes) fue 36%, pero con un intervalo de confianza (IC) que iba de -7% a + 62%, con un número necesario para tratar (NNT) no significativo. Cuando se valoró la utilidad de los ALEU en dosis superiores a las licenciadas, la RRR fue 66% y su IC iba de 12 a 87%, con un NNT de 22. Las fuentes de financiación del estudio fueron la red canadiense de colaboración Cochrane y los fondos para la salud de Quebec.

CONCLUSIONES: combinar ALEU en dosis autorizadas, con EI en pacientes con asma crónica no reduce el número de crisis asmáticas. Los ALEU son útiles en el control de las exacerbaciones de la enfermedad cuando se usan en dosis superiores a las autorizadas.

Esta RSL, y la siguiente, fueron tomadas de los resúmenes de la más importante revista de publicación secundaria, ACP Journal Club, del

Colegio Americano de Médicos. Esta revista bimestral se publica desde 1991 y su dirección electrónica es: <http://www.acpjc.org/>. Es una publicación secundaria porque en ella se analizan aquellas investigaciones y estudios originales que se han publicado recientemente en más de un centenar de revistas médicas. La selección de los artículos se hace mediante el uso de criterios explícitos de mérito científico y luego de una evaluación de la importancia del tema para la práctica clínica por parte de la Unidad de Investigación para la Información en Salud del departamento de Epidemiología clínica y bioestadística de la Universidad de McMaster en Canadá.

La RSL se usa para integrar de manera eficiente toda la información válida publicada, que dé respuesta a una duda clínica y proporcione una base para tomar decisiones de manera racional. La RSL usa métodos explícitos y sistemáticos, no mecanicistas, para limitar sesgos y reducir los efectos del azar en las investigaciones clínicas. Un metanálisis es una RSL que se vale de métodos estadísticos para resumir en indicadores apropiados los resultados obtenidos en estudios independientes entre sí, con el fin de proporcionar estimaciones más precisas que las que obtuvieron por separado los estudios individuales incluidos en la revisión.

La calidad de las publicaciones o de las investigaciones que se incluyen en una RSL se puede estimar mediante las denominadas LISTAS DE CALIDAD (instrumentos que señalan características cualitativas que la investigación idealmente debe tener) o mediante el uso de ESCALAS DE CALIDAD (listado de ítems de calidad, con una calificación numérica que proporciona un estimativo cuantitativo de ella). La escala de calidad de JADAD asigna un punto por cada una de las calidades de una publicación; dan un punto cada una: la asignación aleatoria de los pacientes a los

grupos de tratamiento, el desconocimiento de los médicos y de los pacientes de cuál tratamiento se daba y las pérdidas o abandono de pacientes por causas no atribuibles al tratamiento. Cuando las dos primeras puntuaciones usan una metodología de superior calidad se confieren dos puntos adicionales o se restan en caso contrario. El puntaje máximo posible en la escala de JADAD es de cinco puntos, indicando menos de tres puntos una calidad pobre de los estudios incluidos en la revisión.

.....

TÍTULO DEL ARTÍCULO: La lactulosa y el lactitol pueden mejorar la encefalopatía hepática, pero son menos efectivos que los antibióticos.

AUTORES: Als-Nielsen B, Gluud LL, Gluud C.

REFERENCIA: ACP JOURNAL CLUB, Noviembre-Diciembre 2004, Vol. 141, Número 3, página 59. Base de datos de la revisión Cochrane 2004:CD003044.

PREGUNTA CLÍNICA QUE BUSCA CONTESTAR LA INVESTIGACIÓN: ¿en los pacientes con encefalopatía hepática, cuál es la utilidad de los disacáridos no absorbibles (lactulosa o lactitol)?

ANÁLISIS DEL ARTÍCULO: Oscar Osío Uribe

DISEÑO INVESTIGATIVO: RSL de artículos de terapéutica obtenidos de las siguientes fuentes: Registro de ensayos clínicos controlados de Hígado y Vías Biliares de Cochrane, MEDLINE (1966 a Marzo de 2003), EMBASE (de 1980 a Marzo de 2003), bibliografía de los artículos más importantes y contactos con expertos en el tema y empresas farmacéuticas.

SELECCIÓN DE LOS ESTUDIOS: se tuvieron en cuenta estudios clínicos aleatorizados (ECA) y

controlados que hubieran comparado el tratamiento con lactulosa o lactitol con no intervención, con el suministro de placebo, o con el de antibióticos; en pacientes con encefalopatía hepática por enfermedad hepática aguda o crónica, o falla hepática fulminante. Se hizo evaluación de la calidad de la metodología de investigación de cada estudio.

RESULTADOS: treinta ECA cumplieron todos los criterios para ser incluidos en la revisión, de los cuales 10 (280 pacientes, promedio de edad 53 años y 75% hombres) habían comparado la administración de lactulosa o lactitol con placebo o con no intervención; 12 (698 pacientes, promedio de 57 años y 72% hombres) habían comparado el suministro de lactulosa o lactitol con antibióticos y 8 lo habían hecho entre lactulosa y lactitol (237 pacientes, 66% hombres y 56 años de edad promedio). Se evaluaron los efectos que tuvieron los tratamientos sobre la persistencia de la encefalopatía o el riesgo de no mejorarse, además de las consecuencias sobre la mortalidad.

El suministro de lactulosa o de lactitol estuvo asociado con una reducción del riesgo de no presentar mejoría del cuadro de encefalopatía, de un 40% (IC: 23 a 53) en relación con el placebo o con no intervenir, originando un NNT de 4 (es necesario tratar 4 pacientes con encefalopatía hepática con lactulosa o lactitol para evitar un episodio de prolongación de la encefalopatía). Se calculó un incremento del riesgo relativo (IRR) del 27% (IC: 4 a 55) de no mejorar de la encefalopatía cuando se suministraba lactulosa o lactitol, en comparación con el tratamiento con antibióticos; el Número necesario para dañar (NND) fue 13 (en comparación con la opción de dar antibióticos, por cada 13 pacientes tratados con lactulosa o lactitol un paciente continúa en encefalopatía). Dos estudios de gran calidad metodológica no encontraron el riesgo aumentado de “no mejorarse” de la encefalopatía asociado con la

prescripción de lactulosa o lactitol. Estos no mostraron diferencias entre sí en cuanto al riesgo de “no mejoría” o en cuanto a la mortalidad por todas las causas, pero la RSL no tenía el poder para sacar conclusiones al respecto.

El Dr. Jacob Korula del Centro Médico San Vicente de Los Ángeles (EEUU) hace al final de la RSL un elogio de su calidad, refiriéndose a la manera como utilizó algunas herramientas estadísticas para resolver el problema de la heterogeneidad de metodologías que tenían los diferentes artículos.

CONFLICTOS DE INTERÉS: la revisión fue financiada con aportes de la Fundación Farmacológica de Dinamarca y del Centro danés para la evaluación de las tecnologías en salud.

CONCLUSIONES: en los pacientes con encefalopatía hepática no existe información suficiente acerca de los beneficios que puedan proporcionar los disacáridos no absorbibles. La lactulosa o el lactitol pueden mejorar la encefalopatía hepática pero son menos efectivos que los antibióticos.

Las RSL de Cochrane son ampliamente reconocidas como unas de las mejores investigaciones que un clínico pueda leer, ya que están basadas en búsquedas rigurosas del material publicado, que no se limitan al idioma inglés y que parten de una investigación de las revistas tanto en forma electrónica como manual. Las RSL de Cochrane se preparan y actualizan periódicamente, por grupos organizados en todo el mundo occidental guiados por principios de colaboración investigativa basada en el entusiasmo individual de sus miembros, la toma de decisiones abiertas y en equipo, los esfuerzos para evitar la duplicación de revisiones y el trabajo enfocado siempre a minimizar los sesgos. Cuando la Colaboración Cochrane selecciona una publicación para incluirla en una RSL, solo tiene en cuenta aquellos artículos en los cuales se hace una

mención específica de la manera aleatoria como los participantes se asignaron a los grupos que se comparaban; el seguimiento incluye por lo menos el 80% de los sujetos participantes y se han medido resultados de reconocida importancia clínica. Una RSL debe incluir una descripción clara de las fuentes de donde se tomaron los artículos incluidos en la revisión y del método de búsqueda que se siguió y una mirada actualizada del tópico clínico que se está revisando y de los criterios de inclusión y de exclusión que se usaron para la selección de los artículos, con mención específica de por lo menos un artículo que llene todos los criterios escogidos. Es posible modificar los criterios de se-

lección empleados en una revisión, si con ello se aumentan la validez y la aplicabilidad de la revisión sistemática en la práctica clínica. Se recomienda que en la parte final de toda RSL (y la colaboración Cochrane así lo exige) el grupo o la persona que la realizó exponga a los lectores sus reales o aparentes conflictos de interés. Si bien es cierto que la única persona que no tiene intereses en un tema es quien lo ignora, la RSL óptima es la que está libre de sesgos causados por la recepción de beneficios en efectivo o en especie que puedan percibirse como comprometedores del resultado de la revisión.

