

Ronda clínica y epidemiológica

OSCAR OSÍO URIBE¹, JOHN JAIRO ZULETA TOBÓN², PAULA ERLÉNY BEDOYA MIRA³

TÍTULO DEL ARTÍCULO: “UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA ADHESIÓN A LOS MEDICAMENTOS EN LOS DIABÉTICOS”

AUTOR: Joyce A. Kramer

REFERENCIA: Diabetes Care 2004; 27: 1.218-1.224.

ANÁLISIS DEL ARTÍCULO: Oscar Osío Uribe,

DISEÑO INVESTIGATIVO: Revisión Sistemática de la Literatura. La RSL es una manera de integrar eficientemente toda la información válida que da respuesta a una pregunta clínica, dando bases para tomar decisiones de manera racional.

Las RSL, a diferencia de las Revisiones Narrativas de la literatura, buscan de manera exhaustiva aquellos artículos científicos que cumplan con unos criterios uniformes y explícitos fijados de antemano. En este caso se buscaron artículos publicados entre 1966 y 2003. Se encontraron 15 artículos de

diseño retrospectivo que evaluaban la adhesión a la toma de hipoglicemiantes orales; 3 de diseño prospectivo con vigilancia electrónica de toma de los medicamentos y otros 3 retrospectivos que investigaban el uso de la insulina.

PRINCIPALES CONCLUSIONES: los análisis retrospectivos mostraron que el cumplimiento de los diabéticos en la toma de los hipoglicemiantes orales variaba entre el 36 y el 93%, con toma continua de aquellos medicamentos entre los 6 y los 24 meses. Otros estudios prospectivos mostraron que cuando se usaban los aparatos de vigilancia electrónica, la toma de los hipoglicemiantes mejoraba, con cumplimientos entre un 67 y un 85%. Los pacientes jóvenes cumplían tan solo con una tercera parte de las dosis prescritas de insulina, mientras que la adhesión al régimen insulínico en los diabéticos tipo 2 era del 62 al 64%.

NIVEL DE EVIDENCIA: entre 2 y 3. Las RSL realizadas mediante el agrupamiento de ensayos clínicos aleatorizados se clasifican como de nivel 1 (el máximo nivel de respaldo científico), mientras

.....
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. Residente de Ginecología y Obstetricia. Universidad de Antioquia.

que se califican como de nivel 2, cuando se hacen a partir de estudios de cohorte o de nivel 3, cuando la revisión sistemática usa diseños investigativos de casos y controles.

GRADO DE RECOMENDACIÓN PARA LA PRÁCTICA CLÍNICA: B. Es un grado de recomendación que se considera “regular”. Los estudios que se agruparon en esta RSL apoyan la idea que tienen los clínicos de que los pacientes diabéticos son poco cumplidores del tratamiento oral y del insulínico, pero esta afirmación necesita ser respaldada con investigaciones que tengan mejores calidades de diseño.

.....

TÍTULO DEL ARTÍCULO: “CONTRIBUCIÓN DE LA PROTEÍNA C REACTIVA AL DIAGNÓSTICO Y A LA EVALUACIÓN DE LA SEVERIDAD DE LA NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD (NAC)”

AUTORES: Jordi Almirall, Ignasi Bolybar, Pere Toran, Guillem Pera, Xavier Boquet, Xavier Balanzo y Goretta Sauca.

REFERENCIA: CHEST 2004; 125:1.335-1.342.

ANÁLISIS DEL ARTÍCULO: Oscar Osío Uribe.

DISEÑO INVESTIGATIVO: estudio de casos y controles (ECC) hecho en una población de 74.368 personas habitantes de la región de Maresme (España). Los ECC se clasifican como estudios observacionales analíticos: en ellos se compara la exposición a un factor sospechoso en un grupo de pacientes que ya tuvo el desenlace (casos), con un grupo que no lo tuvo, (controles). Es el tipo de diseño más utilizado en las áreas de la salud; los ECC son especialmente útiles cuando se desea buscar las causas de una enfermedad a partir del

desenlace, examinando retrospectivamente sus desencadenantes (factores de riesgo o exposición), y también, en el caso de condiciones que tienen períodos de latencia prolongados. A este tipo de investigaciones se puede acudir en una variada gama de situaciones clínicas, ya que son relativamente rápidos de hacer y exigen una menor inversión económica.

PRINCIPALES CONCLUSIONES: en el 44.8% de los pacientes se logró identificar el agente etiológico de la NAC. Los más frecuentes fueron: Streptococcus pneumoniae, virus, Chlamidia pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae, Legionella pneumophila y Coxiella burnetti. La mediana de PCR fue significativamente mayor cuando los gérmenes responsables de la NAC fueron el Streptococcus (166 mg/L) o la Legionella (178 mg/L), en comparación con otros responsables de la infección. Los menores valores de PCR se observaron en los casos de virus, Coxiella y cuando no se logró hacer ningún hallazgo microbiológico. Hubo una diferencia estadísticamente significativa entre los valores de PCR de los pacientes hospitalizados y los de aquellos manejados de manera ambulatoria (132.0 vs 76.9 mg/L, respectivamente; $p < 0.001$). Si se utilizaba un punto de corte de 106 mg/L para los hombres y de 110 para las mujeres, la PCR mostraba una sensibilidad y una especificidad de un 80%, lo cual se podría utilizar como un criterio de gravedad para valorar la necesidad de hospitalizar o no a un paciente. Si sensibilidad es la probabilidad que tiene una prueba diagnóstica de ser positiva en los que tienen una condición o enfermedad determinada y especificidad es la capacidad que tiene una prueba diagnóstica de ser “normal” o negativa en personas sanas, estos investigadores españoles proponen que con una probabilidad de acierto del 80%, un paciente con niveles de PCR por debajo de 100 mg/L se podría manejar ambulatoriamente y que cuando los valores de PCR estén por encima de

ese valor, con un 80% de seguridad de acertar, se estaría frente a un paciente con una neumonía grave que se debería hospitalizar.

NIVEL DE EVIDENCIA: 2. Los autores de esta investigación trabajaron con pacientes de un estudio previo de casos y controles, además de excluir y no someter a la prueba de la PCR a un número importante de pacientes que tenían confirmado el diagnóstico de NAC. El nivel 2 de respaldo científico con el cual se evalúa un esfuerzo investigativo se logra cuando se hace una comparación ciega independiente en pacientes no consecutivos sometidos a 2 pruebas (en este caso una prueba era la clínica y otra era la PCR). Para alcanzar el nivel 1 en la valoración de pruebas diagnósticas, se tendrían que haber practicado de manera independiente y ciega a todo el grupo de pacientes tanto la prueba diagnóstica estándar (patrón de oro) como la prueba alternativa (PCR) o haber hecho una RSL de las cohortes de pacientes en las que se valoró dicha prueba diagnóstica.

GRADO DE RECOMENDACIÓN PARA LA PRÁCTICA CLÍNICA: B. Se considera que este tipo de recomendación para la práctica clínica está respaldado por la existencia de evidencias científicas de regular o intermedia calidad.

.....

TÍTULO DEL ARTÍCULO: "PROTEÍNA C REACTIVA EN NEUMONÍAS: DÉJAME INTENTARLO DE NUEVO". -EDITORIAL-

AUTOR: Carlos M. Luna

REFERENCIA: CHEST 2004; 125: 1.192-1.194.

ANÁLISIS DEL ARTÍCULO: Oscar Osío Uribe.

DISEÑO INVESTIGATIVO: revisión narrativa de la literatura.

PRINCIPALES CONCLUSIONES: el editorial de la revista CHEST hace un interesante resumen desde cuando en 1930 fue aislada por vez primera la Proteína C Reactiva (PCR). Se la consideró entonces como "una proteína de fase aguda", ligada a la inflamación, que como prueba de laboratorio era muy sensible pero poco específica. Como aspecto anecdótico, el autor recuerda que la PCR se llamó así porque era una proteína que reaccionaba con el polisacárido C, presente en la cápsula del Neumococo y en el plasma de los pacientes que estaban en la fase inicial de la bacteriemia por este tipo de neumonía. Al final del artículo, el editorialista pide que se le dé a la PCR, al igual que en la canción de Sinatra ("Let me try again. Think of all we had before, let me try once more") una nueva oportunidad clínica, sobre todo, teniendo en cuenta lo que puede aportar en la selección inicial de los antibióticos en el curso de una neumonía y, además, en la evaluación de la respuesta al tratamiento iniciado.

NIVEL DE EVIDENCIA: 5. Los artículos escritos por expertos en los cuales no se encuentre una valoración crítica explícita, estén basados solo en la fisiología, sean producto de investigación original no sistematizada o expresen apenas una opinión tipo "sexto sentido", son calificados con este escaso nivel de evidencia. El lector debe criticarlos independientemente de los méritos académicos, científicos o personales del autor.

GRADO DE RECOMENDACIÓN PARA LA PRÁCTICA CLÍNICA: C. Se considera que una recomendación de tipo C es aquella que se apoya en una pobre evidencia científica o en experiencias clínicas no sistematizadas.

TÍTULO DEL ARTÍCULO: “ESTUDIO CLÍNICO ALEATORIO, CONTROLADO CON PLACEBO, SUMINISTRANDO DALTEPARINA A LOS PACIENTES AGUDAMENTE ENFERMOS CON CONDICIONES MÉDICAS, PARA LA PREVENCIÓN DEL TROMBOEMBOLISMO PULMONAR”

AUTOR: Leizorovics Alain y otros, del grupo de estudio PREVENT

REFERENCIA: Circulation 2004; 110: 874-879.

ANÁLISIS DEL ARTÍCULO: Oscar Osío Uribe.

PREGUNTA CLÍNICA QUE BUSCA RESPONDER LA INVESTIGACIÓN: ¿Cuáles son la eficacia y la seguridad de las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) en el paciente hospitalizado no quirúrgico críticamente enfermo?

DISEÑO INVESTIGATIVO: estudio clínico de tipo experimental, con asignación aleatoria de los pacientes para recibir dalteparina sódica o un placebo. Es tan importante para la validez interna la asignación al azar de los distintos tratamientos que se comparan en una investigación, que hay quienes aseguran que “si no hubo asignación al azar de los pacientes a los grupos de tratamiento, no pierda el tiempo leyendo el artículo”.

Los estudios clínicos que evalúan tratamientos o cualquier tipo de intervención terapéutica pueden ser de OBSERVACIÓN (cuando no se asigna la exposición a un determinado tratamiento) o de tipo EXPERIMENTAL (cuando el investigador decide, de manera aleatoria o no, cuáles pacientes se exponen o reciben un tratamiento y cuáles no). Tradicionalmente se ha considerado que, cuando se realizan bien, los estudios clínicos con asignación aleatoria de los tratamientos (ECA), permiten obtener la máxima jerarquía de evidencia o la mejor información científica que puede y debe ser llevada a la práctica clínica.

La población del estudio fue 2.991 pacientes agudamente enfermos, no quirúrgicos, con necesidad de hospitalización por más de tres días, los cuales fueron asignados a 2 grupos de tratamiento; uno recibió 5.000 UI diarias de dalteparina sódica durante 2 semanas y el otro, placebo. Los desenlaces evaluados fueron tromboembolismo venoso (TEV) y muerte súbita (MS) en los 90 días siguientes. Los pacientes, para ser incluidos en el estudio, debían tener más de 40 años y estar hospitalizados por falla cardíaca, insuficiencia respiratoria que no hubiera necesitado la conexión a aparatos de ayuda ventilatoria, infección diferente al choque séptico, enfermedad inflamatoria intestinal o condiciones reumatológicas agudas. Para las últimas tres enfermedades mencionadas se exigió por parte de los investigadores que los pacientes tuvieran adicionalmente, por lo menos una circunstancia que aumentara su probabilidad de hacer trombosis venosas: más de 75 años, historia de cáncer o de tromboembolismo venoso previo, obesidad, venas varicosas o insuficiencia venosa crónica, tratamiento con hormonas sexuales o síndromes mieloproliferativos.

PRINCIPALES CONCLUSIONES: hubo 73 episodios de tromboembolismo venoso (TEV) en los 1.473 pacientes que recibieron placebo (Riesgo absoluto de 4.96%) y 42 en los 1.518 que recibieron la heparina de bajo peso (Riesgo absoluto de 2.77%). La reducción absoluta del riesgo (RAR) para el desenlace principal fue 2.19%, con un número de pacientes necesarios para tratar (NNT) de 45. La reducción relativa del riesgo fue 45%, con un riesgo relativo (RR) de 55%. El intervalo de confianza de este último iba de 0.38 a 0.80 (p con significación estadística del 0.0015).

Si se lleva a una tabla de 2 x 2 lo observado con el desenlace principal se observa:

Tromboembolismo venoso y muerte súbita

	SÍ	NO	
Dalteparina (Y)	42	1476	1518
Placebo (X)	73	1400	1473
	115	2876	

El Riesgo Absoluto de TEV y MS entre los que recibieron dalteparina (Y) = $a/(a+b) = 42/42 + 1476 = 0.027 = 2.77\%$

El Riesgo Absoluto de TEV y MS entre los que recibieron placebo (X) = $c/(c+d) = 73/73 + 1400 = 0.049 = 4.96\%$

Reducción absoluta del riesgo (RAR): X (riesgo entre los que no recibieron la dalteparina) - Y (riesgo entre los expuestos a la dalteparina)

Cuando la RAR es = 0: no hay diferencia entre recibir placebo o un determinado tratamiento.

Cuando la RAR es < 0: el suministro del tratamiento aumenta el riesgo de la enfermedad o condición.

Si la RAR es > 0: recibir el tratamiento reduce el riesgo de sufrir la condición.

La RAR en el estudio que se analiza fue: $X - Y = 4.96 - 2.77 = 2.19$. Es mayor que 0 y por lo tanto se puede afirmar que recibir dalteparina reduce el riesgo de TEV y muerte súbita.

El Número de casos necesario para tratar: $1/(X-Y) = 1/2.19 = 45$. El NNT se define como el "número de pacientes extra que un médico necesita tratar durante un tiempo determinado por cada paciente en el que se evita un resultado desfavorable"; en el estudio que nos ocupa se calcula

que por cada 45 pacientes con condiciones médicas que obliguen a hospitalizarlos más de 3 días y en quienes se haga profilaxis con una heparina de bajo peso molecular durante dos semanas, se va a prevenir un episodio de tromboembolismo venoso y muerte súbita.

El Riesgo relativo (RR): $Y/X = 0.027/0.049 = 0.55$, se interpreta diciendo que por cada paciente que recibió placebo e hizo un episodio de TEV y muerte súbita, hubo 0.55 pacientes que recibieron dalteparina e hicieron la misma complicación.

Cuando el RR es = 1: no hay diferencias entre los tratamientos.

Cuando el RR es > 1: la exposición al tratamiento aumenta el riesgo.

Si el RR es < 1: recibir el tratamiento reduce el riesgo de sufrir la condición.

La Reducción del riesgo relativo (RRR) fue: $(1 - RR) 100\% = 1 - 0.55 = 0.45$

NIVEL DE EVIDENCIA: 1. Los ECA que investigan una intervención o un tratamiento y que tienen buena validez interna (o sea que fueron realizados con una buena minimización de los sesgos), una adecuada importancia (definida como unas buenas reducciones del riesgo absoluto, del riesgo relativo y un buen NNT), una aceptable precisión (analizada por el intervalo de confianza) y tienen aplicabilidad en las circunstancias en las cuales el médico ejerce su medicina, se definen como poseedores de un nivel uno (1) de evidencia o sea la máxima jerarquía de valores investigativos.

GRADO DE RECOMENDACIÓN QUE SE DERIVA PARA LA PRÁCTICA CLÍNICA: A. Las recomendaciones de tipo "A" para la práctica clínica

son aquellas que se consideran apoyadas en el mayor nivel de jerarquía investigativa y por ende se concluye que deben ser incorporadas rápidamente a la práctica clínica.

.....

TÍTULO DEL ARTÍCULO: “PREVENCIÓN PRIMARIA DE LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR CON ATORVASTATINA EN LOS PACIENTES CON DIABETES MELLITUS 2: ESTUDIO CARDS”

AUTORES: Helen M Colhoun y otros

REFERENCIA: The Lancet 2004; 264: 685-696.

ANÁLISIS DEL ARTÍCULO: Oscar Osío Uribe.

PREGUNTA CLÍNICA QUE BUSCA RESPONDER LA INVESTIGACIÓN: ¿Se benefician los pacientes diabéticos desde el punto de vista de hacer menos manifestaciones de enfermedad coronaria y cerebrovascular aguda, lo mismo que en la necesidad de practicarles revascularización del miocardio, si reciben una estatina, no importan sus niveles de colesterol LDL?

DISEÑO INVESTIGATIVO: estudio multicéntrico (132 centros de Inglaterra e Irlanda) con asignación aleatoria de los 2.838 pacientes diabéticos que participaron, a recibir 10 mg de una estatina o un placebo. Fue un estudio de “prevención primaria” ya que ninguno de los diabéticos de 40 a 75 años había tenido manifestaciones previas de enfermedad cardiovascular, aunque sí se les había diagnosticado al menos alguna de las siguientes condiciones de riesgo: retinopatía, albuminuria, fumar activamente o hipertensión arterial. Una exigencia fue que los diabéticos debían tener niveles de colesterol LDL menores de 160 mg/dl y que sus triglicéridos

debían ser menores de 600 mg/dl. El desenlace principal que se buscó evaluar fue determinar cómo les iba a uno y a otro grupo en cuanto a tener expresiones agudas de enfermedad coronaria o cerebrovascular o en la necesidad de practicarles una revascularización del miocardio, cualesquiera de ellas se presentase primero.

Los resultados se analizaron bajo la condición de la “intención de tratar”. La intención de tratar es también fundamental en el aseguramiento de la validez interna de una investigación clínica. Consiste en poner en práctica que todo paciente que se haya incorporado al estudio debe ser tenido en cuenta cuando el estudio concluya y ser analizado dentro de su grupo original de asignación. Los pacientes que incumplen con el tratamiento y se excluyen del análisis, sesgan el estudio al dejar por fuera a las personas que están destinadas a presentar una peor evolución. El principio de la intención de tratar es tan importante que inclusive debe ser respetado en la evaluación de procedimientos quirúrgicos ya que cuando se incluyen pacientes quirúrgicos graves en el brazo control de un estudio y se excluyen en el grupo que es sometido a la intervención, se puede llegar a la conclusión errónea de que una cirugía inútil parezca eficaz. Se considera que cuando más de un 20% de los pacientes asignados de manera aleatoria a los grupos que se están comparando “se pierden” de un estudio o se analizan dentro del grupo final y no inicial de asignación, se afecta gravemente la validez interna.

PRINCIPALES CONCLUSIONES: el estudio fue terminado luego de un seguimiento promedio de 3.9 años, dos (2) años antes de lo planeado, al haberse alcanzado unos niveles previamente determinados de diferencias en la eficacia entre los dos grupos objeto de comparación. Ocurrió una reducción global del riesgo relativo de expresiones mayores de enfermedad vascular cardíaca o cere-

bral de un 37% (Intervalo de confianza de - 52 a - 17%) (p significativa) y si se analizaban los desenlaces por separado, se observaron reducciones del 36% en el RR de enfermedad coronaria aguda, 31% en revascularización miocárdica y 48% en accidentes cerebrovasculares agudos. Los pacientes que recibieron atorvastatina tuvieron beneficios similares independientemente de sus valores iniciales de lípidos. No hubo exceso de manifestaciones adversas en el grupo que recibió estatinas.

NIVEL DE EVIDENCIA: 1

GRADO DE RECOMENDACIÓN QUE SE DERIVA PARA LA PRÁCTICA CLÍNICA: A.

.....

NOMBRE DE LA PUBLICACIÓN: "ESTATINAS PARA TODOS LOS DIABÉTICOS: NO TAN RÁPIDO".
-EDITORIAL-

AUTOR: Abhimanyu Garg

REFERENCIA: The Lancet 2004; 264: 641-642.

ANÁLISIS DEL ARTÍCULO: Oscar Osío Uribe.

DISEÑO: Revisión narrativa de la literatura.

PRINCIPALES CONCLUSIONES: el profesor Garg del Centro para la Nutrición humana de la Universidad de Tejas en Dallas, pone al estudio CARDS dentro del marco general de las investigaciones con estatinas en diabéticos y menciona por ejemplo que el ALLHAT-LLT tuvo el inconveniente de no haber sido un estudio ciego y, además, que la estatina empleada no demostró reducir la incidencia de infartos del miocardio y de muerte en los pacientes diabéticos; nos

recuerda que en el HPS, la simvastatina redujo el riesgo de enfermedad coronaria y de enfermedad cardiovascular total, no importando si se trataba de diabéticos sin expresión de enfermedad cerebrovascular previa o con ella; también trae a colación que en otro estudio, el ASCOT-LLA, a pesar de haberse logrado una buena reducción de colesterol con la estatina empleada (comparable con la lograda en el CARDS) no se redujo el riesgo de enfermedad coronaria fatal y no fatal en los diabéticos que no habían tenido previamente expresiones de enfermedad coronaria, y que es posible que la ausencia de diferencias se debiera a la utilización de estatinas en el grupo que fue originalmente asignado al placebo. Analiza que si en el ASCOT-LLA la ausencia de beneficios con el tratamiento estatínico se debió al bajo número absoluto de eventos coronarios en el grupo de los diabéticos, entonces no sería totalmente válida la recomendación actual de los programas educativos de colesterol norteamericanos y europeos de considerar la diabetes como un equivalente de riesgo coronario.

Finalmente señala que en los diabéticos mayores de 75 años, insuficientes renales crónicos, con triglicéridos muy elevados o que reciben fibratos, todavía no es claro el beneficio de prescribirles estatinas, sea cual fuere su nivel de colesterol LDL; tampoco se conoce si es benéfico el uso generalizado de estatinas en todos los diabéticos menores de 40 años, mujeres premenopáusicas y cuando los diabéticos no tienen otros factores de riesgo cardiovascular, ya que estos grupos tienen un riesgo absoluto de enfermedad coronaria menor y por ende un NNT mayor.

La mayoría de las revistas médicas acompañan los artículos que se consideran innovadores para la práctica clínica, de un editorial, escrito por un experto en el campo. Usualmente esta autoridad en la materia hace una revisión no sistemática (narrativa) del tema y la condensa en un artículo

corto al principio o al final de la publicación. Se considera una estrategia válida para los médicos, mientras se desarrollan las habilidades personales de la revisión crítica, leer no solo los artículos científicos, sino también los editoriales. En el caso que nos ocupa, el tratamiento con estatinas para todos los diabéticos, si no se lee el editorial del profesor Garg y dada la fortaleza de la evidencia científica del CARDS puede dar lugar a sacar conclusiones equivocadas. El editorial (a pesar de poseer un nivel menor de jerarquía científica que el de un ensayo clínico aleatorizado), tiene el mérito de poner la situación en perspectiva y plantear algunas dudas que deberán ser resueltas por futuras investigaciones clínicas.

.....

TÍTULO DEL ARTÍCULO: “CÁNCER DE MAMA Y TERAPIA DE REEMPLAZO HORMONAL EN EL ESTUDIO DEL MILLÓN DE MUJERES”.

AUTOR: Colaboradores del Estudio del Millón de Mujeres

REFERENCIA: The Lancet 2003; 419-427

ANÁLISIS DEL ARTÍCULO: John Jairo Zuleta Tobón.

DISEÑO INVESTIGATIVO: estudio de cohortes. El Programa de Tamización de Mama del Servicio Nacional de Salud del Reino Unido invita a todas las mujeres entre 50 y 64 años, a participar cada 3 años en un programa de tamización de cáncer de mama. Entre mayo de 1996 y marzo de 2001 se realizó una investigación mediante encuestas a 1.084.110 mujeres para evaluar la asociación entre cáncer de mama y el empleo de terapia de reemplazo hormonal (TRH) en la posmenopausia. Se buscó el reporte de cáncer de mama o muertes

debidas al mismo, en los registros centrales de los Servicios Nacionales de Salud.

Los estudios de cohorte ofrecen una alternativa para buscar asociaciones causales cuando no es técnicamente posible o no es ético realizar un experimento clínico. Tienen como ventaja su carácter prospectivo, lo que disminuye la posibilidad de los sesgos de los trabajos retrospectivos; sin embargo, tienen la desventaja de que los grupos de comparación generalmente difieren en aspectos diferentes a los que son el objeto de estudio del investigador, lo cual introduce sus propios sesgos. En este caso, las mujeres y sus médicos eligen libremente si toman o no la terapia hormonal, por lo tanto pudiera suceder que los resultados finales no se deban a la terapia en sí, sino a algún otro factor que también diferenciaba los grupos. En estos casos los investigadores deben ser muy cuidadosos para intentar ajustar estas diferencias entre grupos en el momento de los análisis y deben ser cautelosos con las conclusiones.

CONCLUSIONES: hubo 9.364 mujeres afectadas con cáncer de mama después de un seguimiento entre 2.6 y 4.1 años. Se encontró que el empleo actual de TRH aumenta en un 66% el riesgo de padecer el cáncer comparado con aquellas mujeres que nunca la emplearon: RR 1.66 (IC_{95%} 1.58-1.75) y que para las mujeres que habían sido usuarias, pero la habían suspendido hacía más de 5 años el riesgo desaparecía. Se encontró mayor riesgo para usuarias de estrógenos combinados con progestinas que para las usuarias de estrógenos solos. El riesgo fue mayor independientemente del tipo de estrógeno (estrógenos conjugados equinos, etinilestradiol) o del tipo de progestina (acetato de medroxiprogesterona, noretisterona, norgestrel), de la dosis (mayor o menor que 0.625 mg de estrógenos equinos, mayor o menor de 1 mg de etinilestradiol), de la vía de administración (oral, transdérmica, implantes) o del esquema empleado (continuo, secuencial). La tibolona, un

tipo de TRH no estrogénica, igualmente se encontró asociada a un aumento en el riesgo, incluso en aquellas mujeres que nunca habían empleado otros preparados hormonales. Se hicieron múltiples análisis para evaluar la influencia de otros factores y las características de las mujeres y se encontró que la única que modificó los resultados fue el índice de masa corporal, porque las mujeres delgadas tuvieron más riesgo.

Este estudio se puede considerar válido porque aunque no tuvo unos grupos iniciales de comparación que fueran bastante similares, se hicieron y se presentaron los resultados después de realizar los ajustes estadísticos adecuados que permiten superar esta dificultad, tuvieron seguimiento bastante bueno de las mujeres con un tiempo suficientemente largo y todas fueron atendidas según el mismo protocolo. Obviamente, al ser un estudio observacional, no es posible asegurar que no haya otras diferencias no medidas entre los grupos, o aún desconocidas para el conocimiento actual, que expliquen el resultado.

NIVEL DE EVIDENCIA: los estudios de cohorte se consideran como evidencia 2 según la clasificación de los US Task Force.

.....

TÍTULO DEL ARTÍCULO: "EFECTOS DE LOS ESTRÓGENOS CONJUGADOS EQUINOS (ECE) EN MUJERES POSMENOPÁUSICAS CON ANTECEDENTE DE HISTERECTOMÍA".

AUTOR: The Women's Health Initiative (WHI) Steering Committee

REFERENCIA: JAMA 2004; 291: 1.701-1.712.

ANÁLISIS DEL ARTÍCULO: Paula Erleney Bedoya Mira.

DISEÑO: ensayo clínico controlado. Durante el período 1993 a 2004 se realizó un estudio aleatorizado, doble ciego, en 40 instituciones, en el cual evaluaron 10.739 mujeres posmenopáusicas histerectomizadas, entre 50 y 79 de edad, con el objetivo de evaluar los efectos de la terapia de reemplazo hormonal más usada en los Estados Unidos, sobre la tasa de incidencia de algunas enfermedades crónicas en esta edad. Las del primer grupo recibieron ECE a una dosis de 0.625 mg/día y las del segundo, un placebo de idénticas características. El número de pacientes perdidas para el estudio fue de 242, menos del 10% de la muestra; las características basales de los dos grupos fueron muy similares al inicio y no se dio trato diferencial a los grupos que pudiese llevar a la inclusión de sesgos. El estudio fue analizado con el principio de "intención de tratar" en el cual las mujeres al final del estudio se incluyen en el grupo al cual habían sido asignadas inicialmente, aunque hubiesen cambiado la medicación inicialmente ordenada. Esta estrategia se utiliza para evitar la sobrevaloración de los resultados como sucede cuando se excluyen del análisis o se cambian de grupo. Todos estos elementos garantizan la validez del estudio.

RESULTADOS: los investigadores determinaron dos tipos de resultados: los primarios incluían la enfermedad coronaria y el cáncer de mama y los secundarios, la enfermedad tromboembólica venosa, la enfermedad cerebrovascular (ECV), el cáncer colorrectal y otros, las fracturas de cadera y vertebrales, las muertes y el índice global de enfermedad. Los resultados se presentan con Hazard Ratios (HR), los cuales buscan incluir el tiempo de exposición en los resultados, ya que no tiene el mismo riesgo de presentar un desenlace, una paciente que esté expuesta al factor durante un año que otra que lo haya estado solo durante algunos meses. Se encontró que los ECE aumentan en un 39% el riesgo de ECV (HR 1.39 IC_{95%} 1.1-1.77), disminuyen en un 39% el riesgo de fractura de cadera (HR 0.61 IC_{95%} 0.41-0.91) y no afectan

la incidencia de la enfermedad cardiovascular, el cáncer de mama, el embolismo pulmonar o el cáncer de colon. Estos resultados fueron independientes de la edad, la raza, el índice de masa corporal y la presencia de enfermedades o de factores de riesgo de las mismas.

Al evaluar los criterios de exclusión que se tuvieron dentro de esta investigación se encuentra que puede haber un sesgo de selección, ya que inicialmente las pacientes eran dejadas por 3 meses sin recibir ningún tratamiento de reemplazo hormonal y luego de este tiempo se iniciaba el tratamiento al cual habían sido asignadas: los resultados del estudio se aplican a las pacientes que tienen menos sintomatología.

Como punto final de análisis se debe tener en cuenta el número necesario de pacientes por tratar para obtener un resultado; para prevenir una fractura de cadera se deben tratar 1.666 mujeres durante un año con ECE y para causar un episodio de ECV se deben tratar 833 pacientes en igual período de tiempo.

Como conclusiones de este estudio se encuentran:

1. Es un estudio válido desde el punto de vista metodológico.
2. En el estudio se pueden encontrar algunos sesgos de selección que harían que sus conclusiones no fuesen aplicables a todas las mujeres.
3. Los ECE no se deberían recomendar a las mujeres posmenopáusicas para la prevención de enfermedades crónicas.

Con respecto a los resultados en cáncer de mama, los cuales fueron contrarios a los encontrados en todos los estudios previos que generalmente habían encontrado aumento del riesgo, aunque pueden ser explicados por el azar, los autores aclaran que merecen una evaluación especial.

NIVEL DE EVIDENCIA: 1

TÍTULO DEL ARTÍCULO: "THE EVALUATE STUDY: TWO PARALLEL RANDOMISED TRIALS, ONE COMPARING LAPAROSCOPIC WITH ABDOMINAL HYSTERECTOMY, THE OTHER COMPARING LAPAROSCOPIC WITH VAGINAL HYSTERECTOMY"

AUTORES: Ray Garry, Jayne Fountain, Su Mason, Vicky Napp, Julia Brown, Jeremy Hawe y colaboradores.

REFERENCIA: BMJ, Vol. 328: 129. 17 de enero de 2004.

ANÁLISIS DEL ARTÍCULO: John Jairo Zuleta Tobón.

DISEÑO INVESTIGATIVO: ensayo clínico controlado, paralelo. Se compararon 292 mujeres en el grupo de histerectomía abdominal contra 584 en el grupo de histerectomía laparoscópica y 168 en el grupo de histerectomía vaginal contra 336 en el de histerectomía laparoscópica. Es el estudio con mayor número de pacientes hecho hasta el momento para evaluar la seguridad de este procedimiento. Todas las mujeres fueron intervenidas por cirujanos con suficiente entrenamiento en ambas técnicas, en 28 hospitales del Reino Unido y en dos de Suráfrica. Se hizo asignación aleatoria mediante una secuencia generada por computador. Los grupos al inicio fueron muy similares entre sí y se hizo análisis por intención de tratar.

PRINCIPALES CONCLUSIONES: en la comparación con histerectomía abdominal, se encontró que el grupo asignado a la laparoscopia tuvo un 4.9% (IC_{95%} 0.9-9.1%) más de complicaciones (11.1% vs 6.2%) y requirió mayor tiempo quirúrgico (84 vs 50 minutos), pero presentó menos dolor (medición en escala análoga visual 3.51 vs 3.88) y tuvo menor tiempo de hospita-

lización (3 vs 4 días). A las seis semanas la técnica laparoscópica se asoció a menor dolor y mejor calidad de vida. Las complicaciones más importantes que se presentaron en el grupo asignado a laparoscopia fueron la hemorragia, la lesión vesical y el daño del uréter. En el estudio de comparación con histerectomía vaginal no hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a complicaciones (9.8% vs 9.5%) ni en otros desenlaces pero sí requirió más tiempo quirúrgico (72 vs 32 minutos). Los autores son conscientes de que en la rama de comparación de histerectomía vaginal con histerectomía laparoscópica, se puede presentar la situación de que diferencias reales no se hagan evidentes en el estudio, debido a que no obtuvo el número mínimo de pacientes necesario para detectar como estadísticamente significativas las diferencias que se presentaran, es decir, el trabajo no tenía el suficiente poder.

NIVEL DE EVIDENCIA: 1 (Tener en cuenta que existen varias clasificaciones para estos niveles). La forma ideal de conocer las ventajas de una intervención es someterla al rigor de un ensayo clínico controlado bien conducido, y esta investigación cumple los criterios para considerarla válida.

GRADO DE RECOMENDACIÓN: no pertinente (Esto no es aplicable a estudios primarios individuales).

COMENTARIOS: este es el estudio prospectivo con el modelo de investigación ideal y con el mayor número de pacientes para definir si es mejor emplear la laparoscopia para realizar una histerectomía. Aunque muestra diferencias estadísticamente significativas en algunos marcadores como el dolor y la estancia hospitalaria, es necesario cuestionarse las repercusiones que tengan desde el punto de vista clínico: ¿qué significan 0.3 puntos de diferencia en una escala análoga visual de dolor que incluye un rango de 1 a 10 y qué significa un día de hospitalización? Igualmente, es importante cuestionar, por ejemplo, la repercusión de un día de hospitalización en nuestro medio donde estas pacientes excepcionalmente permanecen más de dos días en un hospital. Al ser hasta el momento la información con mayor rigor científico disponible, se podría concluir que la histerectomía por laparoscopia aún no ha logrado demostrar que sea superior a la histerectomía abierta. Es probable que ofrezca ventajas para algún grupo particular de pacientes pero esto se debe confirmar en otros estudios.



