

Ronda clínica y epidemiológica

ÓSCAR OSÍO URIBE¹, JOHN JAIRO ZULETA TOBÓN², CLARA MARÍA ARANGO TORO³,
CARLOS H. MORALES⁴, CAROLINA GÓMEZ⁵, JUAN MANUEL TORO ESCOBAR⁶

ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS (ECA)

PARA HACER UN ANÁLISIS inteligente y crítico de un artículo de la literatura biomédica se puede acudir a una metodología consistente en volver explícita la pregunta que dio origen a la investigación clínica, luego establecer el tipo de diseño que el autor escogió para darle respuesta, y finalmente hacer una evaluación detallada de la manera como el proceso se llevó a cabo. Existe una amplia variedad de preguntas que un investigador se hace, y los lectores pueden agrupar los proyectos investigativos hechos con seres humanos y las preguntas que les dieron origen en categorías. Las más comunes son aquellas investigaciones clínicas primarias que hacen la evaluación científica de una intervención terapéutica o de una medida de carácter preventivo, analizan una prueba o método diagnóstico o tratan de establecer el pronóstico que conlleva una enfermedad o condición. También se pueden encontrar publicados estudios secundarios o totalizadores; aquellos que responden preguntas de investigación reuniendo y analizando la información fragmentaria ya presente en otros estudios. A la última de las categorías mencionadas pertenecen las revisiones sistemáticas de la literatura, los metanálisis, los estudios económicos, las guías de práctica clínica y los análisis de decisión.

Los ECA son investigaciones de tipo “experimental”, así llamadas porque quienes los realizan determinan cuáles sujetos recibirán una u otra exposición. En la valo-

.....
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 Internista. Profesora de Medicina Interna, Universidad de Antioquia
⁴ Profesor Departamento de Cirugía, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia.
Cirujano asistencial, Hospital Universitario San Vicente de Paúl (Medellín, Colombia).
⁵ Estudiante de décimo semestre de Medicina, Universidad de Antioquia.
⁶ Jefe del Departamento de Medicina Interna, Universidad de Antioquia

ración que los lectores debemos hacer de la manera como fue planeado y ejecutado un trabajo de investigación, se acepta que los ECA son el tipo de diseño que mejor permite contestar aquellas preguntas que tienen que ver con la eficacia de un tratamiento, de un método o medida de prevención, con el conocimiento de la causa de una enfermedad o con el establecimiento de sus factores de riesgo o de protección. Durante el proceso de lectura de un ECA, el buen lector debe estar atento a evaluar la calidad de lo que está leyendo, antes de proceder a incorporar sus enseñanzas a su práctica clínica, ya que no son infrecuentes las publicaciones con defectos tanto en su validez interna como externa. En 1993 los Drs. Oxman, Sackett y Guyatt publicaron en JAMA¹ su ya clásica guía para los usuarios de la literatura que recomienda la evaluación sistemática de los siguientes aspectos en todos los ECA:

1. Validez interna: descansa sobre la exigencia que se le debe hacer a toda investigación de que los grupos experimental y de control tengan un pronóstico similar antes de hacer la intervención o la terapia que se está estudiando. Se evalúa la validez interna mediante la búsqueda de la manera como los investigadores hicieron la asignación de los pacientes a los diversos tratamientos (idealmente debe haber sido aleatoria y ciega), la verificación de si las variables pronósticas estaban distribuidas de manera equitativa en los distintos grupos y el establecimiento de si los autores hicieron el análisis por la intención de tratar.
2. Importancia de los resultados: depende de la evaluación del tamaño de los resultados (expresado en reducciones del riesgo relativo, en reducciones del riesgo absoluto o en el número de pacientes que es necesario tratar para evitar un desenlace) y de la precisión del efecto informado (mientras más estrecho el intervalo de confianza mayor será la certeza que tenga

un lector con respecto al verdadero tamaño del efecto). También se debe tener en cuenta la importancia clínica del desenlace que se está modificando con el tratamiento y su frecuencia en los sujetos que no reciben la intervención.

3. Validez externa o capacidad que tiene el lector de explicar lo leído en la publicación, a los pacientes y a la comunidad en los cuales ejerce su profesión. Incluye una valoración juiciosa de aspectos biológicos, epidemiológicos, culturales y socioeconómicos, además de determinar la frecuencia con la cual se presentaron efectos secundarios asociados con la intervención. En resumen, se le pide al lector que haga un balance acerca de si los beneficios que se encontraron luego de una intervención superan los riesgos y costos derivados de la misma.

En el año 1996 se publicó la guía CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials), y en el 2001 se la revisó.² Es una lista de veintidós aspectos que muchas revistas les exigen cumplir a los autores de un ECA.³ La lista CONSORT pide informar acerca de la manera como los pacientes fueron asignados a los distintos tratamientos, explicación de la racionalidad de la investigación, mención de los criterios de inclusión y del sitio del reclutamiento, descripción detallada de la intervención, mención específica de los objetivos y de las hipótesis que originaron el estudio, los desenlaces primarios y secundarios, contar cómo se planeó y luego se llevó a cabo la asignación al azar de los pacientes, informar si el proceso de asignación fue ciego, los métodos estadísticos usados, el diagrama de las etapas y del seguimiento, las características iniciales de los pacientes, la descripción de los eventos adversos, la interpretación de los resultados, la mención de las posibilidades de generalizar los resultados y la interpretación general de los resultados a la luz del conocimiento disponible en ese momento en el campo objeto de la investigación.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Oxman AD, Sackett DL, Guyatt GH. For the Evidence Based Medicine Working Group. Users guide to the Medical Literature. JAMA 1993; 270: 2093-2095.
2. Begg C, Cho M, Eastwood S, Horton R, Moher D, Olkin I, et al. Improving the quality of reporting of randomised controlled trials. The CONSORT statement. JAMA 1996; 276: 637-639.
3. Moher D, Schulz KF, Altman DG, CONSORT Group. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomized trials. LANCET 2001; 357: 1191-1194.

TÍTULO DEL ARTÍCULO: Gentamicin and clindamycin therapy in postpartum endometritis: the efficacy of daily dosing versus dosing every 8 hours. (Terapia con gentamicina y clindamicina para la endometritis posparto: eficacia de la dosis diaria versus dosificación cada 8 horas).

AUTORES: Livingston J, Llata E, Rinehart E, Leidwanger C, Mabie B, Haddad B, Sibai B.

REFERENCIA: American Journal of Obstetrics and Gynecology 2003; 188 (1): 149-152.

PREGUNTA CLÍNICA QUE BUSCABA CONTESTAR LA INVESTIGACIÓN: ¿la gentamicina, asociada a 3 dosis de clindamicina al día, se puede emplear en una dosis única diaria con igual efectividad que la administración en tres dosis diarias: es igualmente efectivo asociarle la clindamicina a dosis única a cambio de las tres dosis diarias?

ANÁLISIS DEL ARTÍCULO: John Jairo Zuleta Tobón.

MÉTODOS

Diseño: ensayo clínico controlado.

Asignación: aleatoria, no se describe el método.

Enmascaramiento: no se describe si hubo enmascaramiento de la asignación de individuos a los grupos. La asignación de los tratamientos a los individuos y el seguimiento fueron ciegos. Se empleó placebo para reemplazar las dos dosis faltantes de clindamicina.

Seguimiento: no hubo pérdidas ni retiros del tratamiento y todas las pacientes se siguieron hasta el alta, la cual se daba al cumplir unos requisitos previamente establecidos. No todas las mujeres elegibles aceptaron participar.

Sitio: no se identifican ni el sitio o sitios donde se realizó ni las características de ellos.

Pacientes: mujeres con diagnóstico de endometritis sin antecedente de reacciones a los medicamentos en estudio, daño renal o colitis.

Intervención: 55 mujeres recibieron 2.700 mg de clindamicina más 5 mg/kg de gentamicina una vez al día y 2 aplicaciones de placebo y las otras 55 recibieron 900 mg de clindamicina más 1.5 mg/kg de gentamicina, ambas cada 8 horas.

Desenlace: temperatura inferior a 100°F por 72 horas.

RESULTADOS: no hubo diferencias en las características de los grupos al inicio del tratamiento. Cuarenta y cinco pacientes (82%) del grupo de tratamiento con una sola dosis de clindamicina y de gentamicina al día, en estudio y 33 del grupo de control (69%) obtuvieron curación, con un promedio de 3 días de tratamiento en los dos grupos. Ninguna mujer desarrolló absceso o requirió cirugía o readmisión después del alta.

CONCLUSIÓN: la dosis única de gentamicina y clindamicina en mujeres con endometritis posparto tiene una efectividad similar al esquema estándar de 3 dosis al día.

COMENTARIO: Aunque el estudio es aleatorio, esto no es suficiente para garantizar la ausencia de sesgos, los cuales se pueden introducir si no existe un adecuado enmascaramiento de la asignación y el seguimiento, aspecto no aclarado por los autores. Como fortaleza presenta la ausencia de pérdidas del estudio. El aspecto más importante de este informe es tener claro que la ausencia de una diferencia estadísticamente significativa entre dos grupos de tratamiento no garantiza que las intervenciones sean igualmente efectivas; de hecho 82% puede ser bastante diferente de 69%, dependiendo del número al que se estén refiriendo. El poder es la probabilidad que tiene un estudio de detectar en la muestra investigada una diferencia que existe en la población de donde se extrajeron los individuos. Este poder depende del número de individuos incluidos y de la magnitud de la diferencia. En este estudio en particular, con la muestra que seleccionaron, la probabilidad de haber encontrado que uno de los tratamientos era superior al otro era del 33%, es decir, de entrada tenían un 67% de probabilidad de decir que no existían diferencias aunque realmente sí existieran, situación que los autores reconocen en la discusión. El concepto de poder tiene similitud con el concepto Falso Negativo de una prueba diagnóstica: en este caso, la falta de diferencia entre los grupos pudiera ser un falso negativo de la investigación. Este análisis no descarta que las intervenciones presentadas en el artículo sean iguales, lo que se aclara es que con este estudio no se puede afirmar eso. Esta falla se supera calculando cuál es el número mínimo de pacientes que se deben incluir para poder establecer que una diferencia es significativa y los autores no presentaron esta información.

Las infecciones puerperales, y entre ellas la endometritis posparto, son potencialmente mortales y generadoras de múltiples secuelas; por lo tanto, ameritan un tratamiento antibiótico intensivo, oportuno y eficaz. Mientras no se demuestren rigurosamente los beneficios de nuevas alternativas, se

debe continuar con lo que ya se tiene establecido. Actualmente la combinación aceptada es la gentamicina en 3 o, preferiblemente, en 1 dosis diaria y la clindamicina en 3 dosis diarias.

TÍTULO DEL ARTÍCULO: A randomized controlled trial of second versus third-generation oral contraceptives in the treatment of acne vulgaris (Un ensayo clínico controlado de anticonceptivos orales de segunda versus tercera generación para el tratamiento del acné vulgar).

AUTORES: Rosen M, Breitkopf D, Nagamani M.

REFERENCIA: American Journal of Obstetrics and Gynecology 2003; 188(1): 1.158-1.160.

PREGUNTA CLÍNICA QUE BUSCABA CONTESTAR LA INVESTIGACIÓN: las nuevas progestinas son potencialmente menos androgénicas in vitro; por lo tanto, ¿serán más efectivas para el tratamiento del acné en mujeres?

ANÁLISIS DEL ARTÍCULO: John Jairo Zuleta Tobón.

MÉTODOS

Diseño: ensayo clínico controlado.

Asignación: aleatoria por bloques, realizada por la farmacia de la Universidad de Texas.

Enmascaramiento de la asignación y el seguimiento: se informa que los hubo, pero no aclaran el método.

Seguimiento: control trimestral hasta los 9 meses. En el grupo de segunda generación se perdieron 7 de 16 mujeres en estudio y en el de tercera generación se perdieron 6 y se retiraron 3.

Sitio: clínicas de obstetricia y ginecología de la Universidad de Texas.

Pacientes: mujeres entre 18 y 46 años con acné a quienes se les descartaron tumores secretantes de ovario, hiperplasia suprarrenal congénita y síndrome de Cushing, que no estuvieran recibiendo progestinas ahora o durante los últimos seis meses o anovulatorios en los últimos dos meses.

Intervención: dos grupos de 16 mujeres cada uno, el primero con anovulatorio oral de segunda generación (30 mg de etinilestradiol más 150 mg de levonorgestrel) y el otro con anovulatorio de tercera generación (30 mg de etinilestradiol más 150 mg de desogestrel).

Desenlace: número de lesiones de acné.

RESULTADOS: al inicio, las características de los grupos eran similares. Al cabo de 9 meses, las lesiones disminuyeron significativamente en ambos grupos: 52.8% en las 9 mujeres del grupo de segunda generación (de un promedio de 28.8 ± 7.4 lesiones a 17.6 ± 6) y 58.8% en las 7 mujeres usuarias del anovulatorio de tercera generación (de un promedio de 28.2 ± 7.1 lesiones a 11.3 ± 3.3). En ambos grupos hubo incremento de la globulina transportadora de hormonas sexuales y disminución de la testosterona libre.

CONCLUSIÓN: tanto los anticonceptivos con desogestrel como con levonorgestrel son efectivos para el tratamiento del acné.

COMENTARIO: este estudio presenta algunas deficiencias en cuanto al reporte porque no aclara si hubo enmascaramiento de la asignación y del seguimiento, el cual, cuando no se implementa puede llevar a resultados falsos, producto de los sesgos que se pudieran introducir. Una debilidad grande es la pérdida de una proporción importante de participantes porque estas pérdidas no son aleatorias y en muchas ocasiones son inducidas por los mismos resultados: por ejemplo, las mujeres que no mejoran o que empeoran desisten del es-

tudio y al no quedar incluidas en el análisis final, la efectividad del tratamiento puede quedar sobrevalorada, con el agravante de que se hizo análisis comparando los resultados de las mujeres que terminaron el estudio y no se respetó el análisis por intención de tratar que intenta minimizar los sesgos de esas pérdidas. Por último, la conclusión de igualdad de los tratamientos pudiera ser falsa: debido al tamaño tan reducido de la muestra, la prueba de inferencia estadística lo que está diciendo es que a pesar de que se encontraron diferencias entre los grupos (52.8 y 58.8%), no se puede descartar que sean explicadas únicamente por el azar del muestreo. Para este estudio los autores reconocen que la probabilidad de haber detectado una posible superioridad de los anticonceptivos de tercera generación, en el supuesto caso de que realmente sean superiores, era pequeña y que el número mínimo de pacientes que debieron haber incluido era de 328 mujeres por grupo. En conclusión, este estudio no es válido y los resultados se deben confirmar con otro de mejor calidad.

Previamente otros autores han llamado la atención sobre la igualdad desde el punto de vista clínico entre estos dos grupos de anovulatorios orales en cuanto a las manifestaciones clínicas de androgenización, a pesar de las diferencias bioquímicas que se han encontrado. Hoy se puede aceptar que, debido al freno ovárico, todos los anticonceptivos orales combinados actúan realmente como antian-drógenos y todos son beneficiosos para el acné.

1. Thorneycroft I. Update on androgenicity. *Am J Obstetr Gynecol* 1999; 180:S288-94

TÍTULO DEL ARTÍCULO: Pelvis floor muscle training during pregnancy to prevent urinary incontinence: a single-blind randomized controlled trial. (Entrenamiento de la musculatura del piso pélvico durante el embarazo para prevenir la incontinencia urinaria: un ensayo clínico controlado aleatorizado ciego).

AUTORES: Morkved S, Bo K, Schei B, Salvesen A.

REFERENCIA: *Obstetrics and Gynecology*. 2003, 101(2): 313-319.

PREGUNTA CLÍNICA QUE BUSCABA CONTESTAR LA INVESTIGACIÓN: ¿el entrenamiento de los músculos del piso pélvico después del parto es efectivo para el tratamiento y la prevención de la incontinencia urinaria: el entrenamiento intensivo por 12 semanas durante el embarazo prevendrá la incontinencia durante y después del parto?

ANÁLISIS DEL ARTÍCULO: John Jairo Zuleta Tobón.

MÉTODOS

Diseño: ensayo clínico controlado.

Asignación: aleatoria por bloques de hasta 32, realizada por personal que no participó en la investigación.

Enmascaramiento: una secretaria, independiente de la investigación, preparó los sobres oscuros cerrados que contenían la asignación y cada paciente extraía uno al azar del saco en que se depositaron. Las pacientes conocieron el grupo al que pertenecían pero recibieron instrucciones de no revelarlo a los evaluadores de los desenlaces, que sí permanecieron ciegos a esta asignación.

Seguimiento: dos evaluaciones durante el embarazo y una final 3 meses posparto. 120 mujeres del grupo de intervención (81%) cumplieron con el protocolo, las 28 restantes participaron en menos de la mitad del programa y no devolvieron la información solicitada.

Sitio: un hospital universitario de tercer nivel de atención y 3 clínicas de fisioterapia de primer nivel en Trondheim, Noruega.

Pacientes: nulíparas mayores de 18 años con feto único, sin complicaciones, infecciones urinarias, riesgo de parto prematuro o enfermedades que impidieran la participación. Se captaron a las 18 semanas de gestación en el servicio de ultrasonografía, por el cual deben pasar rutinariamente todas las gestantes.

Intervención: 148 mujeres recibieron entrenamiento de los músculos del piso pélvico, por un fisioterapeuta en sesiones de 60 minutos por semana durante 12 semanas. 153 mujeres que sirvieron como grupo de control no recibieron instrucciones diferentes a las que rutinariamente reciben las gestantes en su control prenatal, aclarando que no se les prohibió que realizaran entrenamiento pélvico.

Desenlaces: el desenlace principal fue el reporte por parte de las mujeres de la presencia de episodios de incontinencia urinaria. Los desenlaces secundarios fueron los cambios en la pérdida de orina, la habilidad de realizar los ejercicios y la fuerza muscular.

RESULTADOS: los grupos fueron similares al inicio del estudio. Durante el seguimiento, un número significativamente menor de mujeres del grupo de intervención refirió incontinencia urinaria, en comparación con el grupo sin entrenamiento: 48 de 148 (32%) versus 74 de 153 (48%) a las 36 semanas y 29 de 148 (20%) versus 49 de 153 (32%) a los 3 meses posparto. Se hizo análisis tanto por intención de tratar como por protocolo y según tratamiento y no hubo modificaciones importantes en los resultados. Se hicieron ajustes según algunas diferencias entre los grupos. El OR (Odds Ratio -Razón de Suertes-) de presentar incontinencia a los 3 meses posparto para las pacientes entrenadas fue de 0.61 con IC95% (intervalo de confianza) de 0.4 a 0.9, es decir presentan un 39% menos riesgo de sufrir incontinencia urinaria. Concluyen que es necesario entrenar a 8 mujeres para prevenir la incontinencia en una.

COMENTARIO: este es un ejemplo de un ensayo clínico rigurosamente planeado y conducido. Tiene excelente presentación, en la cual se plantean transparentemente todos los aspectos necesarios para evaluar la validez: método de aleatorización y de asignación de la secuencia de aleatorización de los individuos del estudio, implementación del cegamiento de los evaluadores, características basales de los grupos, cálculo del tamaño de la muestra, ajustes necesarios, resultados con sus respectivos intervalos de confianza y el tipo de análisis, en este caso por intención de tratar, que es el que menos se afecta con las pérdidas de individuos. Lo estrecho del intervalo de confianza y el que sus dos límites sean inferiores a uno, descartan el azar como explicación de la diferencia. En conclusión, se trata de una intervención fácilmente reproducible, con buen rendimiento para las pacientes, aplicable en cualquier institución.

Lo importante con el entrenamiento es su adecuada realización, el cumplimiento por parte de las pacientes y el acompañamiento y reforzamiento por parte del personal de salud. Este trabajo demostró que se puede obtener mejor resultado al realizarlo en forma profiláctica, porque cuando se implementa como tratamiento no es tan efectivo, tal como se ha descrito recientemente.¹

1. Glazener C, Herbison G, MacArthur C, Grant A, Don Wilson P. Randomized controlled trial of conservative management of post-natal urinary and faecal incontinence: six year follow up. *BMJ* 2005; 330: 337-340.

TÍTULO DEL ARTÍCULO: Efectos de la intervención en la suspensión del tabaquismo en la mortalidad a 14.5 años.

AUTORES: Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA, Jure M, Kanner RE, Conté JE, Grupo de investigación de salud pulmonar.

REFERENCIA: *Annals of Internal Medicine* 2005; 142: 233-239.

DISEÑO INVESTIGATIVO: ensayo clínico aleatorizado.

PREGUNTA CLÍNICA QUE BUSCABA CONTESTAR LA INVESTIGACIÓN: ¿puede un programa de intervención para la suspensión del tabaquismo disminuir la mortalidad en pacientes con obstrucción leve a moderada de la vía aérea?

ANÁLISIS DEL ARTÍCULO: Clara María Arango Toro.

MÉTODOS

Diseño: este trabajo sobre salud pulmonar es un estudio clínico aleatorizado que inicialmente se diseñó para evaluar si un programa intensivo para la suspensión del tabaquismo y el uso de ipratropio inhalado podrían disminuir la tasa de declinación en la función pulmonar y afectar la morbilidad y la mortalidad a 5 años. Los resultados de dicho estudio ya fueron publicados en 1994. La presente publicación analiza si dicha intervención para dejar de fumar puede disminuir la mortalidad a 14.5 años.

Desarrollo: 10 centros clínicos en Estados Unidos y Canadá.

Cegatura: no aplicable.

Pacientes: 5.887 pacientes fumadores, con edades entre 35 y 60 años, que no se consideraran a sí mismos como enfermos pero que tuvieran una obstrucción leve a moderada de la vía aérea. Se excluyeron los pacientes con enfermedades graves, hipertensión, consumo de alcohol y obesidad.

Intervenciones: 10 semanas de un programa para suspensión del tabaquismo que incluyó educación por parte del médico y 12 terapias grupales utilizando técnicas de modificación de la conducta, chicles de nicotina además de ipratropio o placebo inhalados. Un tercer grupo incluyó pacientes que

recibieron los cuidados usuales (n= 1961, n= 1962, n= 1964, respectivamente). La intervención cesó desde los 5 años hasta el momento de este estudio.

Desenlaces: mortalidad a 14.5 años por enfermedad coronaria, enfermedad cardiovascular, cáncer de pulmón, otros tipos de cáncer, enfermedades respiratorias y otras (enfermedad hepática, enfermedad renal, SIDA, sepsis y suicidios).

Seguimiento: se hizo durante 14.5 años en 75% de los pacientes, con llamadas telefónicas bianuales durante los primeros 10 años y visitas clínicas a los 11 y a los 12 años. Al completar el tiempo del estudio, se conocía el estado de salud del 98.3% de los participantes.

Resultado principal: a los 5 años 21.7% de los pacientes asignados al grupo de intervención habían dejado de fumar vs el 5.4% del grupo control. Después de 14.5 años de seguimiento, 731 pacientes habían muerto: 33% por cáncer, 22% por enfermedades cardiovasculares y 7.8% por enfermedades respiratorias. Todas las causas de mortalidad fueron significativamente menores en el grupo de intervención (8.83 por 1.000 personas/año vs 10.38 por 1.000 personas/año en el grupo de control; p= 0.03), con un HR (del inglés "Hazard Ratio") de 1.18 (IC 95% 1.02-1.37) para el grupo control comparado con el grupo de intervención. Cuando se analizó el porcentaje de muertes por cáncer de pulmón y enfermedades cardiovasculares según el hábito del tabaquismo, se encontraron diferencias estadísticamente significativas a favor de los pacientes que habían dejado de fumar vs los que continuaban fumando.

CONCLUSIONES: un programa de intervención para la suspensión del tabaquismo disminuye la mortalidad a 14.5 años; este beneficio se hizo mucho más evidente entre los pacientes que después de los 5 años continuaron sin fumar, especialmente en cuanto a enfermedades cardiovasculares y cáncer de pulmón se refiere.

COMENTARIO: aunque se ha considerado que la suspensión del cigarrillo tiene efectos benéficos en la morbilidad y la mortalidad, no hay estudios suficientemente fuertes que apoyen dicha aseveración. El estudio de salud pulmonar, como se mencionó anteriormente, fue diseñado para evaluar a 5 años los efectos de la suspensión del cigarrillo sobre la mortalidad y la declinación de la función pulmonar. Los pacientes en los grupos de intervención tuvieron tasas mayores de éxito con respecto a la suspensión del tabaquismo. Este estudio, que es un seguimiento de casi 10 años más de dichos pacientes, reporta una disminución en la mortalidad en el grupo que fue sometido a intervención lo que al parecer está relacionado con el mayor porcentaje de pacientes que abandonaron sostenidamente el cigarrillo durante 5 años. Desafortunadamente, el artículo no menciona el estado de los pacientes con respecto al hábito del tabaquismo en esos 10 años de seguimiento. De todas maneras es claro que el grupo de intervención tuvo menor mortalidad y más éxito en cuanto al abandono del cigarrillo. El estudio se realizó en pacientes con obstrucción leve a moderada de la vía aérea y los hallazgos no son extrapolables a pacientes sin obstrucción de la vía aérea o con compromiso grave de la misma.

TÍTULO DEL ARTÍCULO: Efecto en la mortalidad a 14 días, de la administración de corticoides intravenosos a 1008 adultos con trauma encefalocraneano (TEC) clínicamente significativo (Estudio MRC CRASH): ensayo clínico aleatorizado controlado con placebo.

AUTORES: colaboradores del CRASH.

REFERENCIA: The Lancet 2004; 364: 1321-1328.

ANÁLISIS DEL ARTÍCULO: Carlos Morales, Carolina Gómez.

DISEÑO INVESTIGATIVO: ensayo clínico, controlado a gran escala que incluyó 1008 pacientes

mayores de 16 años con TEC, una puntuación en la escala de coma de Glasgow inferior a 14 y un tiempo menor de 8 horas desde el trauma. Aleatoriamente se asignó la administración de una infusión de 48 horas de metilprednisolona o placebo. Los desenlaces investigados fueron la mortalidad durante las 2 semanas luego del trauma y la mortalidad o discapacidad a los 6 meses. Este trabajo evalúa solamente el primero de ellos.

RESULTADOS: luego de la revisión de los datos de los pacientes aleatorizados desde el comienzo del estudio en abril de 1999 por parte de un comité interino, se decidió detener el estudio en mayo de 2004. Los resultados evidenciaban un mayor porcentaje de muertes durante los primeros 14 días en el grupo que recibió corticosteroides comparado con el que recibió placebo [1052/4985 (21.1%) vs. 893 (17.9%)], con un riesgo relativo de 1.18 [IC 95% 1.09-1.27; $p=0.0001$] para el primer grupo. Esta diferencia no se modificó al hacer el análisis de acuerdo con distintos subgrupos distribuidos según la gravedad de la lesión ($p=0.22$), o según el tiempo de ingreso al estudio desde el trauma ($p=0.05$).

ANÁLISIS: la asignación del tratamiento fue aleatoria. Se obtuvieron 2 grupos de comparación homogéneos, los cuales tuvieron un seguimiento con un mismo protocolo; en ambos se alcanzó un seguimiento de la evolución del 99.6%. El análisis se realizó por intención de tratar. El estudio tuvo un triple cegamiento y solo se reveló el tratamiento a un 0.2% de los pacientes. Sin embargo, durante el estudio no se indagó acerca de la principal causa de muerte, dejando sin explicación el aumento en el número de muertes atribuidas a los esteroides, ya que el estudio no mostró una diferencia en el riesgo de complicaciones infecciosas o sangrado gastrointestinal entre los grupos.

El poder del estudio, brindado por el número de personas aleatorizadas y el alto porcentaje de seguimiento, confiere una gran importancia a la

pequeña diferencia en la mortalidad de los pacientes del grupo de los esteroides con respecto al placebo. En la práctica clínica esta disparidad se traduce en que por cada 333 pacientes con TEC que reciben corticosteroides, una persona muere a causa de este tratamiento. Considerando que el trauma encefalocraneano es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en todo el mundo, principalmente en los países en desarrollo, esta cifra adquiere dimensiones alarmantes. Obligándonos a posar la mirada sobre las repercusiones de la práctica médica sin un respaldo científico suficiente y abre el debate sobre la real efectividad y seguridad del uso de los esteroides en el trauma raquimedular.

TÍTULO DEL ARTÍCULO: Efecto del tiempo y del método de alimentación enteral por sonda en pacientes con enfermedad cerebrovascular aguda y disfagia: un estudio multicéntrico, aleatorizado y controlado.

AUTORES: Clarke J, Cranswick G, Dennis MS.

REFERENCIA: The FOOD Trial Collaboration. Lancet 2005; 365: 764-772.

PREGUNTAS CLÍNICAS QUE BUSCABA CONTESTAR LA INVESTIGACIÓN:

- ¿En pacientes con enfermedad cerebrovascular aguda (ECVA) el inicio precoz (en los primeros 7 días) de nutrición enteral mejora la mortalidad y/o el estado funcional?
- ¿El método de alimentación sea por sonda nasogástrica (SNG) o gastrostomía percutánea endoscópica (GPE) mejora la mortalidad y/o el estado funcional?

ANÁLISIS DEL ARTÍCULO: Juan Manuel Toro Escobar.

MÉTODOS:

- **Diseño:** prospectivo, aleatorizado, controlado. Se utilizó una aleatorización por computador utilizando para cada país participante las variables de estratificación: edad (menor o mayor de 75 años), sexo y probabilidad de pobre pronóstico (posibilidad de muerte menor o mayor del 80%).
- **Seguimiento:** seis meses.
- **Localización:** multicéntrico con un centro coordinador en el Reino Unido; participaron 43 centros hospitalarios de 11 países.
- **Pacientes:** pacientes con ECVA (en los 7 días anteriores) y trastornos de la deglución. Se excluyeron los casos de hemorragia subaracnoidea espontánea.
- **Intervención:** en el estudio de alimentación precoz versus tardía los pacientes fueron aleatorizados para iniciar nutrición enteral por sonda lo antes posible, utilizando el método que el médico tratante escogiera vs evitar la nutrición enteral por al menos 7 días. En el estudio de SNG vs GPE los pacientes fueron aleatorizados a uno de los dos métodos de alimentación por sonda, el cual debía ser colocado en los tres días siguientes a la admisión al estudio.
- **Desenlaces:** medidos a seis meses, los desenlaces primarios fueron mortalidad total o supervivencia total, estado funcional cuantificado por la escala de Rankin modificada y calidad de vida con el EUROQoL.
- **Seguimiento:** se tuvo seguimiento de todos los pacientes incluidos en el estudio, hasta los seis meses.

RESULTADOS:

- Estudio nutrición enteral precoz versus tardía: de la muestra propuesta de 2000 pacientes, solo se pudieron reclutar 859, debido a la terminación del soporte económico del estudio, ya que no se recibió ningún aporte financiero de firmas comerciales. En este grupo no hubo significancia estadística para la reducción absoluta del riesgo (RAR) para los dos desenlaces: muerte RAR 5.8% (-0.8 – 12.5), para muerte o pobre estado funcional RAR 1.2% (-4.2 – 6.6).
- Estudio alimentación por SNG versus GPE: por los mismos motivos de la muestra presupuestada de 1000 pacientes, solo se aleatorizaron 321. Se encontró significancia estadística solo para el desenlace de muerte o pobre estado funcional a favor de la utilización de la SNG (RAR 7.8% (0 – 15.5%)).

COMENTARIO: en estudios de cohorte se ha encontrado que la desnutrición que suele ocurrir luego de una ECVA es un predictor independiente de mortalidad o pobre estado funcional a seis meses. Este estudio es el primero prospectivo, controlado y aleatorizado que intenta evaluar estrategias de intervención nutricional en estos pacientes. Aunque no se logró reunir la totalidad de la muestra, todos los pacientes ingresados pudieron ser seguidos hasta los seis meses para medir los desenlaces. Además, el análisis estadístico que proyecta los resultados encontrados a la muestra total planeada, parece mostrar conclusiones similares. Por la recolección incompleta de la muestra, ninguno de los desenlaces secundarios o análisis de subgrupos en el estudio merecen mayor comentario.

El manejo integral, juicioso y multidisciplinario de los pacientes con ECVA continúa siendo la estrategia que garantiza la mejor evolución, más allá de intervenciones aisladas nutricionales, farmacológicas o de enfermería. Cuando se considere, según la condición clínica iniciar nutrición, debería preferirse la SNG de más fácil aplicación y menores costos.