

Ronda clínica y epidemiológica: club de revistas

Deibie Yesith Mendoza-Mendoza¹, Susana Soto-Tirado¹,
César Caraballo-Cordovez²

RESUMEN

En esta nueva edición de la Ronda Clínica y Epidemiológica, el lector podrá encontrar cuatro artículos que consideramos de especial interés para la práctica clínica actual. Myles *et al.*, en un ensayo clínico multicéntrico, pragmático y aleatorizado, comparan el régimen de líquidos intravenosos restrictivo versus liberal en pacientes que son llevados a cirugía abdominal mayor, y evalúan la supervivencia libre de discapacidad a un año. Mørch *et al.*, presentan una cohorte prospectiva danesa que evalúa la asociación entre el uso de anticoncepción hormonal y el riesgo de cáncer de mama invasivo. Por otro lado, Lazarus *et al.*, por medio de un estudio de cohorte con base poblacional, buscan cuantificar la asociación entre el uso de metformina y hospitalización con acidosis, en relación con los rangos de la tasa de filtración glomerular estimada. Por último, Mountjoy *et al.*, a través de un estudio de asignación aleatoria mendeliana, buscan esclarecer si la exposición a más años de educación causa un aumento en el riesgo de miopía o, por el contrario, el tener miopía causa un aumento en la probabilidad de tener más años de educación.

PALABRAS CLAVE

Acidosis Láctica; Anticoncepción; Cáncer de Mama; Complicaciones Postoperatorias; Educación; Enfermedad Renal Crónica; Evaluación de Riesgo; Metformina; Miopía; Tasa de Supervivencia; Terapia con Líquidos

¹ Estudiante, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

² Médico y cirujano, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

Correspondencia: Deibie Yesith Mendoza-Mendoza; deibie.mendoza@udea.edu.co

Recibido: julio 25 de 2018

Aceptado: julio 26 de 2018

Cómo citar: Mendoza-Mendoza DY, Soto-Tirado S, Caraballo-Cordovez C. Ronda clínica y epidemiológica: club de revistas. *Iatreia*. 2018 Oct-Dic;31(4): 419-428. DOI 10.17533/udea.iatreia.v31n4a10.

SUMMARY

Clinical and epidemiological round: journal club

In this new edition of the Clinical and Epidemiologic Round, the reader will find four articles that we have considered of special relevance for current clinical practice. In a pragmatic, multicenter and randomized controlled trial, Myles et al compared a restrictive versus liberal intravenous-fluid strategy for patients undergoing major abdominal surgery evaluating disability-free survival after one year. Furthermore, Mørch et al, present a Danish prospective cohort evaluating the association between the use of oral contraceptives and risk of invasive breast cancer. Additionally, in a community-based cohort study, Lazarus et al aimed to quantify the association between metformin use and hospitalization with acidosis across the range of estimated glomerular filtration rate. At last, using a mendelian randomization study, Mountjoy et al aimed to determine whether more years spent in education is a causal risk factor for myopia or, conversely, whether myopia is a causal risk factor for more years in education.

KEY WORDS

Breast Neoplasms; Chronic Kidney Disease; Contraception; Education; Fluid Therapy; Lactic Acidosis; Metformin; Myopia; Postoperative Complications; Risk Assessment; Survival Rate

LÍQUIDOS INTRAVENOSOS PERIOPERATORIOS, LA CLAVE ES EL BALANCE

Myles PS, Bellomo R, Corcoran T, et al. Restrictive versus Liberal Fluid Therapy for Major Abdominal Surgery. *N Engl J Med.* 2018 Jun 14; 378(24):2263-74.

Pregunta: el régimen de administración de líquidos intravenosos restrictivo, comparado con el liberal (tradicional), en pacientes adultos con riesgo aumentado de presentar complicaciones al ser sometidos a cirugía abdominal mayor ¿tienen una menor tasa de complicaciones y una mayor de supervivencia sin discapacidad?

Diseño: ensayo clínico multicéntrico, pragmático y aleatorizado.

Lugar: 47 centros clínicos ubicados en siete países (Australia, Canadá, Estados Unidos, Hong Kong, Italia, Nueva Zelanda y Reino Unido).

Pacientes: adultos con mayor riesgo de complicaciones al someterse a cirugía abdominal mayor electiva. Los factores de riesgo para complicaciones incluyeron características del paciente (edad ≥ 70 , presencia de enfermedad cardíaca, diabetes mellitus, insuficiencia renal u obesidad mórbida) y del procedimiento (incisión de la piel extensa, duración de al menos dos horas y una estadía hospitalaria de al menos tres días). Los pacientes se excluyeron si iban a ser sometidos a cirugía urgente o dependiente del tiempo, resección hepática, cirugías menos extensas (como colecistectomía laparoscópica) o, si tenían insuficiencia renal terminal con requerimiento de diálisis.

Intervención: el régimen liberal administró solución salina balanceada a una dosis de 10 ml/Kg de peso durante la etapa de inducción anestésica. Seguida por una dosis de 8 ml/Kg de peso por hora hasta la terminación de la cirugía. La infusión de líquidos se continuó de manera postoperatoria a una dosis de 1,5 ml/Kg por hora durante al menos 24 horas, con la indicación de ser reducida ante la presentación de sobrecarga de volumen, o aumentarla ante evidencia de hipotensión o hipovolemia.

El régimen restrictivo se diseñó para proporcionar un balance neto de líquidos de cero. Durante la etapa de inducción anestésica contó con una dosis de la misma solución salina de 5 ml/Kg, seguida de 5 ml/Kg por hora hasta la terminación de la cirugía. En el postoperatorio se continuó con 0,8 ml/Kg por hora, con la misma indicación de ajuste de la terapia anterior, pero prefiriendo el uso de vasopresores en el caso de hipotensión sin evidencia de hipovolemia.

Período de seguimiento: los pacientes fueron seguidos hasta 1 año después de la cirugía.

Desenlace principal: supervivencia sin discapacidad hasta 1 año después de la cirugía. Definida la discapacidad como una limitación persistente en el estado de salud (≥ 6 meses), medida por un puntaje de al menos 24 en el cuestionario de evaluación de la discapacidad de la Organización Mundial de la Salud (WHODAS, siglas en inglés).

Desenlaces secundarios: desenlace compuesto de mortalidad a 30 días o complicaciones sépticas importantes como sepsis, infección del sitio quirúrgico,

fuga de la anastomosis o neumonía; desenlaces renales: lesión renal aguda e incidencia de terapia de reemplazo renal a los 90 días; desenlaces bioquímicos: nivel de lactato sérico a las 6 y 24 horas, nivel máximo de proteína C reactiva y, otros como necesidad de transfusión de sangre, duración de la estancia en la unidad de cuidados intensivos (UCI) y en el hospital, ingreso no planificado a la UCI y calidad de la recuperación.

Asignación: el día de la cirugía, los pacientes fueron asignados aleatoriamente en una proporción 1:1 en bloques permutados y estratificados de acuerdo con el sitio del procedimiento y el destino postoperatorio planeado (UCI o sala del hospital) por medio de un servicio web.

Cegamiento: los anestesiólogos, la mayoría de los miembros del personal médico y de enfermería que estaban cuidando pacientes tenían conocimiento de las asignaciones. Los evaluadores de los desenlaces estaban cegados a la asignación.

Resultados: de 3.000 pacientes, 2.983 (99,4 %) cumplieron criterios para el análisis por intención de tratar modificado. De estos, 1.490 hicieron parte del grupo con régimen restrictivo y 1493 del liberal. La edad promedio fue de 66 años, 43 % se sometió a cirugía colorrectal y 64 % se sometió a cirugía por causa de un cáncer. Durante la cirugía, la tasa mediana de infusión de líquidos fue de 6,5 ml/Kg por hora en el régimen restrictivo y, 10,9 ml/Kg por hora en el liberal. A las 24 horas después de la cirugía, la mediana acumulada total de líquidos fue de 3671 ml (rango intercuartílico: 2.885 a 4.880) para el restrictivo y 6146 ml (5000 a 7410) para el liberal. La mediana del tiempo de seguimiento fue de 366 días en cada grupo.

La tasa de supervivencia sin discapacidad hasta 1 año después de la cirugía fue de 81,9 % para el grupo de régimen restrictivo y, 82,3 % en el liberal (*hazard ratio* para muerte o discapacidad: 1,05; IC 95 %: 0,88 a 1,24). En el grupo con régimen restrictivo, la muerte o la discapacidad persistente ocurrieron en 267 pacientes (95 muertes y 172 casos de discapacidad persistente), y en el grupo con régimen de líquidos liberal en 261 pacientes (96 muertes y 165 casos de discapacidad persistente).

En cuanto a desenlaces secundarios, la lesión renal aguda se presentó en 124 pacientes (8,6 %) en el grupo de líquidos restrictivos, y en 72 pacientes (5,0 %) en

el grupo de líquidos liberales ($P < 0,001$). La muerte o las complicaciones sépticas hasta 30 días después de la cirugía ocurrieron en 323 pacientes (21,8 %), y 295 pacientes (19,8 % - $P = 0,19$), en el orden anterior. De igual forma, la infección del sitio quirúrgico ocurrió más frecuentemente en el grupo de líquidos restrictivos con 245 pacientes (16,5 %), en comparación con 202 pacientes (13,6 %) del grupo de líquidos liberales ($P = 0,003$). No se encontraron diferencias significativas con respecto a los demás desenlaces secundarios.

Conclusión: en pacientes con riesgo aumentado de complicaciones al someterse a cirugía abdominal mayor, un régimen de líquidos restrictivo no se asoció con una mayor tasa de supervivencia libre de discapacidad comparado con un régimen de líquidos liberal hasta 1 año después de la cirugía. Sin embargo, el régimen restrictivo se asoció con una mayor tasa de lesión renal aguda.

Comentario: se estima que durante el año 2012 se llevaron a cabo 312,9 millones de cirugías mayores en el mundo; en Colombia, en el mismo año, se realizaron 5'108.304 procedimientos (1). En cuanto a la cirugía abdominal mayor, para el 2004 ya se realizaban más de 1 millón de estos procedimientos al año en los Estados Unidos (2). Si tenemos en cuenta las anteriores cifras y traemos a consideración la tasa general de complicaciones de la cirugía abdominal mayor que puede ser de hasta 45 % y la de mortalidad que va del 3 al 7 % (3, 4), podemos deducir que estamos ante un escenario preocupante para la salud pública si no se aplican las medidas correctas en el ámbito perioperatorio que disminuyan esta carga de morbimortalidad.

En este sentido, cobran importancia las guías de recuperación mejorada después de la cirugía (ERAS, siglas en inglés para *Enhanced Recovery After Surgery*) (5). Uno de los pilares de estas guías es la administración adecuada de líquidos intravenosos perioperatorios. Esta es una intervención que requiere balance, ya que cualquiera de los dos extremos de la falta o la sobrecarga de líquidos podrían representar un mayor riesgo de hipotensión o disminución de la perfusión renal en el primer caso o, mayor riesgo de complicaciones pulmonares y sepsis en el segundo (6-8). Tradicionalmente, en la práctica clínica se ha empleado un método liberal de administración de líquidos que provee un alto volumen, en contraste

con las emergentes recomendaciones de las guías de preferir un método restrictivo de administración, que tenga como objetivo un balance neto de líquidos de cero (9). A pesar de estas recomendaciones, la terapia con líquidos intravenosos continúa siendo uno de los aspectos más controversiales del manejo perioperatorio (10), entre otras razones, porque la evidencia a favor del régimen restrictivo se basa en ensayos clínicos con tamaños de muestra pequeños, monocéntricos, que incluyen múltiples tipos de procedimientos quirúrgicos y cuentan con una gran variación en las terapias de líquidos empleadas (11-13).

Es en este escenario en el que Myles *et al.*, arrojan luz sobre la práctica clínica basada en la evidencia. Un RCT con un buen diseño y tamaño de muestra, que evidencia la misma tasa de supervivencia libre de discapacidad hasta un año después de la cirugía con los dos regímenes de líquidos, pero con el agravante de mayor riesgo de lesión renal aguda en el grupo de terapia restrictiva. Es necesario destacar que los pacientes de estudio tienen un riesgo mayor de complicaciones, mayor edad y mayor frecuencia de comorbilidades, por lo que en esta población particular, la terapia restrictiva propuesta por las guías ERAS podría no ser beneficiosa e incluso llegar a ser contraproducente.

En conclusión, la adecuada evaluación clínica de los pacientes es vital en el momento de decidir el tipo de terapia de líquidos intravenosos perioperatorios en la cirugía abdominal mayor. Además, es necesario evitar los extremos de pocos o excesivos líquidos. Preferir una terapia balanceada o "moderadamente liberal" es lo que, por el momento, está apoyado por la evidencia, al menos hasta que los líquidos puedan ser administrados bajo un continuo monitoreo no invasivo, campo que actualmente se encuentra en investigación (14) y que, muy posiblemente, facilitará un abordaje práctico y costo-efectivo de estos pacientes en un futuro cercano.

CADA VEZ MÁS CERCA DE ESCLARECER EL RIESGO DE CÁNCER DE MAMA POR LA ANTICONCEPCIÓN HORMONAL

Mørch L, Skovlund C, Hannaford P, et al. Contemporary Hormonal Contraception and the Risk of Breast Cancer. *N Engl J Med* 2017 Dec; 377:2228-39.

Pregunta: en las mujeres en edad reproductiva con uso de la anticoncepción hormonal, actualmente disponible, ¿cuál es el riesgo de contraer cáncer invasivo de mama?

Diseño: estudio de cohorte prospectivo nacional.

Lugar: Dinamarca.

Participantes: se incluyeron todas las mujeres entre 15 y 49 años de edad viviendo en Dinamarca para el 1 de enero de 1995, y aquellas con al menos 15 años antes del 31 de diciembre de 2012. Eran excluidas si tenían historia personal de cáncer (excepto cáncer de piel no melanoma), historia personal de tromboembolismo venoso, tratamiento médico para estimulación ovárica por infertilidad o quienes emigraron a Dinamarca después de 1995.

Exposición: las participantes se dividieron en 3 grupos: aquellas que nunca usaron anticoncepción hormonal durante el tiempo del estudio, las que habían usado anticoncepción hormonal alguna vez, pero que hace al menos 6 meses no la usaban y quienes actualmente usaban anticoncepción hormonal o lo habían hecho en los últimos 6 meses.

Obtención de datos y periodo de seguimiento: las mujeres fueron seguidas de enero de 1995 a diciembre de 2012, hasta que se les diagnosticara cáncer de mama, migraran de Dinamarca, murieran o cumplieran 50 años. Se usó el registro de salud y asuntos sociales de Dinamarca, que incluye a todos los daneses, que permitía el acceso a información sobre anticoncepción hormonal, diagnóstico de cáncer de mama y factores de confusión potenciales. Los datos específicos de anticoncepción fueron tomados del registro nacional de estadísticas de productos médicos, donde se encuentran las prescripciones médicas que se realizan. El método de anticoncepción se actualizaba durante el tiempo de seguimiento y se cambiaba el grupo al que pertenecía la mujer en caso de que esta descontinuara o cambiara su método.

Desenlaces: cáncer invasivo de mama, categorizado de acuerdo con la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE), décima revisión, código C50.

Resultados: se incluyeron 19,6 millones de mujeres, de las cuales 7'815.180 nunca usaron anticoncepción hormonal durante el estudio, 4'348.772 habían usado anticoncepción hormonal y hace al menos 6 meses

no la usaban y, 7'308.437 mujeres quienes actualmente o en los últimos 6 meses habían usado anticoncepción hormonal. La edad promedio en cada grupo fue de $35,7 \pm 11,7$; $36 \pm 8,1$ y $29,1 \pm 8,4$, respectivamente. El porcentaje de mujeres nulíparas fue de 84 %, 48,6 % y 75 %, respectivamente.

Encontraron 11.517 casos totales de cáncer de mama invasivo y, 5.955 en el primer grupo. Comparado con estas mujeres que nunca usaron anticoncepción hormonal, el riesgo relativo de cáncer de mama invasivo en aquellas que usaban anticonceptivos hormonales o que los usaron en los últimos 6 meses fue de 1,2 (IC 95 % de 1,14 a 1,26), con una incidencia ajustada para la edad de 55 y 68 eventos por 100.000 personas por año, respectivamente. De acuerdo con el tiempo de uso de anticoncepción hormonal, las mujeres que lo usaron por más de 10 años tenían un riesgo relativo de 1,38 (IC 95 % de 1,26 a 1,51). Este riesgo fue mayor cuando el método eran los anticonceptivos orales combinados (RR de 1,46; IC 95 % de 1,32 a 1,61). Tras discontinuar el método anticonceptivo, el riesgo persistía más alto en aquellas mujeres que usaron anticoncepción hormonal por más de 5 años, respecto a las que nunca la usaron (RR de 1,30; IC 95 % de 1,06 a 1,58). Aquellas mujeres que usaban métodos con sólo progestágenos o los habían usado recientemente (hacia menos de 6 meses) también tenían un mayor riesgo comparado con el de aquellas que nunca usaron anticoncepción hormonal (RR de 1,21; IC 95 % de 1,11 a 1,33).

Conclusión: el riesgo de cáncer de mama es mayor en aquellas mujeres que usan o han usado recientemente anticoncepción hormonal, comparado con mujeres que nunca la han usado. Además, este riesgo aumenta con más tiempo de exposición. A pesar de aumentar el riesgo relativo, el aumento del riesgo absoluto sigue siendo mínimo.

Comentario: el cáncer de mama y su relación con la anticoncepción hormonal es una temática de suma importancia, ya que se estima que el 13 % de las mujeres entre 15 y 49 años en el mundo usan este tipo de anticoncepción; no es clara su asociación con el desarrollo de cáncer de mama (15). Es sabido que múltiples estudios han examinado la asociación entre los estrógenos y el desarrollo de dicho cáncer, pero estos fueron realizados con dosis más altas de estrógenos que las encontradas en los anticonceptivos hoy disponibles (16, 17). Además, casi un tercio

de los métodos hormonales actualmente usados son relativamente recientes, como el dispositivo intrauterino liberador de levonorgestrel, los parches, los anillos vaginales, los implantes con progestágenos y los productos inyectables, de los que se tienen pocos estudios de esta talla.

Este es un estudio de cohorte de alcance nacional basado en datos del registro de salud y asuntos sociales de Dinamarca, lo que permitió tener un gran grupo de personas y fácil acceso a la información (18). Sus características organizacionales, los análisis por subgrupos y ajustados por edad, año, paridad, antecedentes familiares, presencia del síndrome de ovario poliquístico, endometriosis y nivel educativo, sumado a la exactitud del registro danés, hacen de este un estudio uno sin precedentes, a pesar del posible sesgo de información inherente a esta forma de recolección de datos. Es importante tener en cuenta que las mujeres mayores de 50 años no fueron analizadas, y al ser ellas un grupo poblacional de mayor riesgo para cáncer, esta exclusión podría subestimar la verdadera asociación con la anticoncepción hormonal. Adicionalmente, el tiempo de seguimiento promedio fue de 10,9 años, lo que impide saber si podría verse un pico tardío de aparición de cáncer invasivo de mama tras el uso de anticoncepción hormonal. En nuestro contexto, teniendo en cuenta que en Colombia la prevalencia de este cáncer parece ser menor que en países desarrollados (19), el riesgo absoluto podría ser mucho menor que el reportado en el estudio. Esto, considerando que el riesgo más alto se da en mujeres con anticoncepción oral combinada por más de 10 años, ofrece mayor tranquilidad y respaldo para informar a nuestras pacientes con argumentos claros.

Por otra parte, se reconocen algunas de las dificultades que tienen este tipo de estudios y se abre camino para nuevas investigaciones, que nos muestren los riesgos de los nuevos anticonceptivos a largo plazo en poblaciones con características específicas.

ESCLARECIENDO LOS LÍMITES DEL USO DE METFORMINA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

Lazarus B, Wu A, Shin JI, et al. Association of Metformin Use With Risk of Lactic Acidosis Across the Range

of Kidney Function A Community-Based Cohort Study. JAMA Intern Med. 2018 June.

Pregunta: ¿El uso de metformina en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) aumenta el riesgo de acidosis?

Diseño: cohorte retrospectiva de base poblacional.

Lugar: Estados Unidos de América.

Participantes: se incluyeron aquellos pacientes con diagnóstico de diabetes *mellitus* (DM) que recibían atención primaria en el Sistema de Salud de Geisinger y que tuvieran mediciones de creatinina sérica, posteriores al diagnóstico, entre enero de 2004 y enero de 2017. Se excluyeron pacientes con enfermedad renal terminal o tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) < 15 mL/min/1,73 m².

Exposición: uso de metformina. Se tomó como fecha de inicio la de la primera prescripción de este fármaco, y se tomó como fecha de finalización cuando se hubiera suspendido o no se hubiera renovado la fórmula después de 60 días de finalizada la anterior.

Obtención de datos y periodo de seguimiento: se inició el seguimiento a partir de la primera medición de creatinina sérica obtenida a partir del 1 enero del 2004 y, después del diagnóstico de DM. Se calculó la TFGe usando la ecuación Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI). Se censuraron los participantes posteriores a su muerte o al finalizar el seguimiento del estudio en enero 20 del 2017. La información sobre otros diagnósticos, prescripciones médicas, intervenciones, hospitalizaciones, paraclínicos, datos antropométricos y demográficos se obtuvieron del sistema de historia clínica electrónica del Sistema de Salud de Geisinger.

Desenlaces: el desenlace principal fue hospitalización con evento acidótico definido como el código 276.2 en el CIE-9, código que excluye cetoacidosis diabética explícitamente.

Resultados: se incluyeron 75.413 participantes con una media de edad de 60,4 (desviación estándar [DE] 15,5) años, y media de índice de masa corporal de 34,1 (DE 8,1). 14.622 participantes tenían TFGe < 60 mL/min/1,73 m², de los cuales 1.765 tenían TFGe < 30 mL/min/1,73 m². El promedio de seguimiento fue de

5,7 años (rango intercuartílico [RIQ] 2,5 – 9,9 años). El 45 % de los participantes recibían metformina al momento del inicio del seguimiento, con una mediana de duración de su uso de 2,8 años (RIQ 0,9 – 6,2 años). Ocurrieron 737 hospitalizaciones con acidosis durante los 188.578 personas-año de uso de metformina, comparado con 1.598 eventos en 281.536 personas-año de no uso de este medicamento. El HR ajustado (por comorbilidades, variables sociodemográficas, medicamentos, TFGe, entre otros) de acidosis durante el uso de metformina, comparado con el no uso, fue de 0,98 (IC 95 %, 0,89 – 1,05). Al usar ese modelo clasificando a los participantes de acuerdo a estadios de la ERC, solo se encontró diferencia estadísticamente significativa en aquellos con TFGe < 30 mL/min/1,73 m² (HR 2,07; 1,33 – 3,22). Con diversos análisis de sensibilidad (comparador activo con sulfonilureas, emparejamiento por puntaje de propensión a sufrir acidosis y cohorte de replicación, entre otros) se encontraron resultados similares, al igual que al comparar con sulfonilureas y otros medicamentos hipoglicemiantes alternativos.

Conclusión: el uso de metformina no se asoció con acidosis en pacientes con TFGe entre 30 y 60 mL/min/1,73 m², pero hubo un riesgo mayor cuando la TFGe se encontraba < 30 mL/min/1,73 m². Los resultados apoyan el uso prudente de metformina en pacientes con DM tipo 2 y TFGe de al menos 30 mL/min/1,73 m².

Comentario: la metformina es uno de los medicamentos más ampliamente usados en pacientes diabéticos y es recomendado como primera línea de tratamiento por su seguridad, bajo costo y efectividad (20). Sin embargo, se han tenido precauciones y restricciones para su uso en pacientes con ERC por reportes de acidosis láctica. Lo anterior, a pesar de que la calidad de dichos reportes se ha puesto en duda (21-24), varios estudios han sugerido que este medicamento puede ser usado con seguridad en pacientes con ERC, con excepción de aquellos con TFGe < 60 mL/min/1,73 m², grupo en el cual se había asociado con un mayor riesgo de muerte o acidosis (25-27).

Para el periodo 2011-2012, la tasa de uso de metformina en pacientes con TFGe entre 30-60 mL/min/1,73 m² era de 48,6 % a 57,4 % en los Estados Unidos (28), es decir, que gran parte de esta población no recibía

este medicamento, a pesar de la evidencia de mejoría en desenlaces cardiovasculares y otros efectos pleiotrópicos beneficiosos (29). En el año 2016, la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) realizó cambios en la prescripción segura de metformina y permitió su uso en pacientes con ERC leve a moderada. A pesar de lo anterior, la FDA también emitió una recomendación en contra de iniciar metformina con TFGe entre 30 y 45 mL/min/1,73 m², lo que siguió favoreciendo la controversia en torno al límite seguro (30).

En el intento por esclarecer esta controversia, Lazarus *et al.*, aportan nueva evidencia acerca de la seguridad del uso de este medicamento con TFGe > 30 mL/min/1,73 m², ampliando su espectro terapéutico. Estos resultados deben ser discutidos con los pacientes con diabetes mellitus y ERC, además de evaluar individualmente los factores de riesgo para determinar la necesidad de seguimiento estrecho de la función renal, para finalmente tomar una decisión conjunta basada en sus intereses.

LA EDUCACIÓN COMO FACTOR CAUSAL DE MIOPIA: UN ESTUDIO DE ASIGNACIÓN ALEATORIA MENDELIANA

Mountjoy E, Davies N, Plotnikov D, et al. Education and myopia: assessing the direction of causality by mendelian randomisation *BMJ* 2018; 361: k2022.

Pregunta: ¿la exposición a más años de educación causa un aumento en el riesgo de miopía o el tener miopía causa un aumento en la probabilidad de tener más años de educación?

Diseño: estudio de asignación aleatoria mendeliana bidireccional en tres cohortes.

Lugar: Reino Unido.

Participantes: se utilizaron tres cohortes para la obtención de los datos: 1. Un estudio de asociación de todo el genoma con miopía realizado por 23andMe, una empresa de genómica personal, en descendientes de europeos; 2. Un estudio de asociación de todo el genoma con años de estudios realizado por el Social Science Genetic Association Consortium (SSGAC) en descendientes de europeos y, 3. El UK Biobank que

incluye información genética de participantes entre 40 y 69 años. Fueron elegibles para el estudio aquellos participantes del UK Biobank que hubieran sido evaluados para defectos refractivos. Se excluyeron aquellos participantes con condiciones preexistentes que pudieran afectar el defecto refractivo como cataratas, cirugía refractiva láser, lesión que hubiera ocasionado una disminución de la agudeza visual o trasplante corneal.

Exposiciones: como variables instrumentales de exposición, se utilizó un puntaje de alelos que incluyó 44 variantes genéticas asociadas a miopía de la cohorte 23andMe, y otro puntaje con 69 variantes genéticas asociadas a logros educativos de la cohorte de la SSGAC.

Desenlaces: se definió el tiempo de educación mediante un cuestionario realizado al ingreso al UK Biobank en el que se solicitó la edad al completar toda su educación formal, incluyendo estudios universitarios. Por otro lado, se determinó el defecto refractivo utilizando un dispositivo de autorrefracción no cíclopéjica después de retirar las gafas o lentes de contacto, utilizando como valor de cada participante las dioptrías promedio entre ambos ojos.

Resultados: de 502.664 participantes del UK Biobank, se realizó medición del defecto refractivo en 127.412, dado que esta fue añadida posterior al inicio de la cohorte. Se incluyeron en el estudio 69.798 participantes que contaban con datos válidos sobre el defecto refractivo, educación e información genética. Ambas variables instrumentales fueron sometidas a análisis de sensibilidad para sesgos potenciales por variables de confusión, sin encontrar evidencia de esto. Tampoco se encontró evidencia de pleiotropismo genético en dichas variables. Inicialmente se realizó regresión lineal para determinar la asociación observacional entre tiempo de educación y miopía, encontrándose que cada año adicional de educación se asocia con un aumento del defecto refractivo de -0,18 dioptrías/año (IC 95 %, -0,19 – -0,17). Posteriormente, se analizó de manera bidireccional la asociación entre los mismos desenlaces usando asignación aleatoria mendeliana. Con el puntaje de alelos de logros educativos como exposición, se identificó que por cada año adicional de educación hay un aumento del defecto refractivo de -0,27 dioptrías/año (IC 95 %, -0,37 – -0,17). Por otra parte, usando el puntaje de alelos de miopía,

se determinó que el defecto refractivo no afecta significativamente el tiempo de educación (media de -0,008 años/dioptría, IC 95 %, -0,041 – 0,025).

Conclusión: la exposición a más años de educación es un factor de riesgo causal para miopía y contribuye a la creciente prevalencia de esta.

Comentario: los estudios de asignación aleatoria mendeliana usan variantes genéticas con el objetivo de determinar si una asociación observacional entre un factor de riesgo y un desenlace tiene asociación de causalidad. Este tipo de estudio se fundamenta en la distribución aleatoria de variantes genéticas durante la meiosis que lleva, a su vez, a una distribución aleatoria de estas variantes en la población general (31). Estudios observacionales previos ya habían descrito la asociación entre educación y miopía (32, 33), pero no se había logrado determinar la direccionalidad de esta y, dado que no sería ético asignar aleatoriamente la educación, tampoco se había logrado determinar la posible causalidad. El mecanismo por el cual la educación causa miopía está aún por esclarecer, pero el más plausible por la evidencia actual es el impacto negativo ocasionado por la reducción del tiempo de actividades al aire libre y la exposición a luz solar (34).

Actualmente hay una epidemia global de miopía, especialmente en el sureste y este asiático, donde la prevalencia de dicha enfermedad en adultos jóvenes ha alcanzado el 80 a 90 %, coincidiendo con el incremento de la educación intensiva (35). Ya se han propuesto estrategias para exponer más a los alumnos a actividades al aire libre y ambientes educativos con más iluminación (36, 37), pero su impacto en la presentación de la miopía aún está por determinar. Este estudio reveló de forma sólida, con un diseño y análisis estadístico meticuloso, que el tiempo de exposición a la educación tiene una relación de causalidad como factor de riesgo de miopía. Los autores demostraron que tuvieron en cuenta las posibles falencias de este tipo de estudio para su análisis de los resultados, realizando rigurosos análisis de sensibilidad y pleiotropismo para las variables instrumentales utilizadas. Los resultados de este estudio probablemente impulsen nuevas investigaciones etiológicas y sobre medidas preventivas para disminuir la frecuencia y magnitud de esta enfermedad que ocasiona algún grado de discapacidad a millones de personas.

FINANCIACIÓN

Trabajo apoyado parcialmente por la Estrategia de sostenibilidad de la Universidad de Antioquia, 2013-2014.

CONFLICTOS DE INTERESES

Ninguno por declarar.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Weiser TG, Haynes AB, Molina G, Lipsitz SR, Esquivel MM, Uribe-Leitz T, et al. Estimate of the global volume of surgery in 2012: an assessment supporting improved health outcomes. *Lancet*. 2015 Apr 27;385 Suppl 2:S11. DOI 10.1016/S0140-6736(15)60806-6.
2. Lawrence VA, Hazuda HP, Cornell JE, Pederson T, Bradshaw PT, Mulrow CD, et al. Functional independence after major abdominal surgery in the elderly. *J Am Coll Surg*. 2004 Nov;199(5):762-72.
3. Jakobson T, Karjagin J, Vipp L, Padar M, Parik AH, Starkopf L, et al. Postoperative complications and mortality after major gastrointestinal surgery. *Medicina (Kaunas)*. 2014;50(2):111-7. DOI 10.1016/j.medic.2014.06.002.
4. Ghaferi AA, Birkmeyer JD, Dimick JB. Variation in hospital mortality associated with inpatient surgery. *N Engl J Med*. 2009 Oct;361(14):1368-75. DOI 10.1056/NEJMs0903048.
5. Ljungqvist O, Scott M, Fearon KC. Enhanced Recovery After Surgery: A Review. *JAMA Surg*. 2017 Mar;152(3):292-8. DOI 10.1001/jamasurg.2016.4952.
6. Arieff AI. Fatal postoperative pulmonary edema: pathogenesis and literature review. *Chest*. 1999 May;115(5):1371-7.
7. Prowle JR, Echeverri JE, Ligabo EV, Ronco C, Bellomo R. Fluid balance and acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol*. 2010 Feb;6(2):107-15. DOI 10.1038/nrneph.2009.213.
8. Holte K, Sharrock NE, Kehlet H. Pathophysiology and clinical implications of perioperative fluid excess. *Br J Anaesth*. 2002 Oct;89(4):622-32.
9. Feldheiser A, Aziz O, Baldini G, Cox BP, Fearon KC, Feldman LS, et al. Enhanced Recovery After Surgery

- (ERAS) for gastrointestinal surgery, part 2: consensus statement for anaesthesia practice. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2016 Mar;60(3):289-334. DOI 10.1111/aas.12651.
10. Gustafsson UO, Scott MJ, Schwenk W, Demartines N, Roulin D, Francis N, et al. Guidelines for perioperative care in elective colonic surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society recommendations. *World J Surg*. 2013 Feb;37(2):259-84. DOI 10.1007/s00268-012-1772-0.
 11. Brandstrup B, Svendsen PE, Rasmussen M, Belhage B, Rodt SÅ, Hansen B, et al. Which goal for fluid therapy during colorectal surgery is followed by the best outcome: near-maximal stroke volume or zero fluid balance? *Br J Anaesth*. 2012 Aug;109(2):191-9. DOI 10.1093/bja/aes163.
 12. Brandstrup B, Tønnesen H, Beier-Holgersen R, Hjortso E, Ørding H, Lindorff-Larsen K, et al. Effects of intravenous fluid restriction on postoperative complications: comparison of two perioperative fluid regimens: a randomized assessor-blinded multicenter trial. *Ann Surg*. 2003 Nov;238(5):641-8.
 13. Rahbari NN, Zimmermann JB, Schmidt T, Koch M, Weigand MA, Weitz J. Meta-analysis of standard, restrictive and supplemental fluid administration in colorectal surgery. *Br J Surg*. 2009 Apr;96(4):331-41. DOI 10.1002/bjs.6552.
 14. Yamada T, Vacas S, Gricourt Y, Cannesson M. Improving Perioperative Outcomes Through Minimally Invasive and Non-invasive Hemodynamic Monitoring Techniques. *Front Med (Lausanne)*. 2018 May;5:144. DOI 10.3389/fmed.2018.00144.
 15. Mørch LS, Skovlund CW, Hannaford PC, Iversen L, Fielding S, Lidegaard Ø. Contemporary Hormonal Contraception and the Risk of Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2017 Dec;377(23):2228-39. DOI 10.1056/NEJMoa1700732.
 16. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: further results. *Contraception*. 1996 Sep;54(3 Suppl):1S-106S.
 17. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet*. 1996 Jun;347(9017):1713-27.
 18. Thygesen LC, Daasnes C, Thaulow I, Brønnum-Hansen H. Introduction to Danish (nationwide) registers on health and social issues: structure, access, legislation, and archiving. *Scand J Public Health*. 2011 Jul;39(7 Suppl):12-6.
 19. Pardo Ramos C, Cendales Duarte R. Incidencia, mortalidad y prevalencia de cáncer en Colombia, 2007-2011 [Internet]. Bogotá: Instituto Nacional de Cancerología; 2015. Disponible en: <http://www.cancer.gov.co/files/libros/archivos/incidencia1.pdf>
 20. American Diabetes Association. 8. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care*. 2018 Jan;41(Suppl 1):S73-S85. DOI 10.2337/dc18-S008.
 21. Kajbaf F, Lalau JD. The criteria for metformin-associated lactic acidosis: the quality of reporting in a large pharmacovigilance database. *Diabet Med*. 2013 Mar;30(3):345-8. DOI 10.1111/dme.12017.
 22. Alivanis P, Giannikouris I, Paliouras C, Arvanitis A, Volanaki M, Zervos A. Metformin-associated lactic acidosis treated with continuous renal replacement therapy. *Clin Ther*. 2006 Mar;28(3):396-400.
 23. Chang CT, Chen YC, Fang JT, Huang CC. Metformin-associated lactic acidosis: case reports and literature review. *J Nephrol*. 2002 Jul-Aug;15(4):398-402.
 24. Lalau JD, Race JM. Lactic acidosis in metformin therapy: searching for a link with metformin in reports of 'metformin-associated lactic acidosis'. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2001;3(3):195-201.
 25. Eppenga WL, Lalmohamed A, Geerts AF, Derijks HJ, Wensing M, Egberts A, et al. Risk of lactic acidosis or elevated lactate concentrations in metformin users with renal impairment: a population-based cohort study. *Diabetes Care*. 2014 Aug;37(8):2218-24. DOI 10.2337/dc13-3023.
 26. Hung SC, Chang YK, Liu JS, Kuo KL, Chen YH, Hsu CC, et al. Metformin use and mortality in patients with advanced chronic kidney disease: national, retrospective, observational, cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015 Aug;3(8):605-14. DOI 10.1016/S2213-8587(15)00123-0.
 27. Inzucchi SE, Lipska KJ, Mayo H, Bailey CJ, McGuire DK. Metformin in patients with type 2 diabetes and kidney disease: a systematic review. *JAMA*. 2014 Dec;312(24):2668-75. DOI 10.1001/jama.2014.15298.
 28. Flory JH, Hennessy S. Metformin use reduction in mild to moderate renal impairment: possible

- inappropriate curbing of use based on food and drug administration contraindications. *JAMA Intern Med.* 2015 Mar;175(3):458-9. DOI 10.1001/jamainternmed.2014.6936.
29. Good CB, Pogach LM. Should Metformin Be First-line Therapy for Patients With Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease?: Informed Patients Should Decide. *JAMA Intern Med.* 2018 Jul;178(7):911-912. DOI 10.1001/jamainternmed.2018.0301.
30. US Food and Drug Administration. FDA revises warnings regarding use of the diabetes medicine metformin in certain patients with reduced kidney function [Internet]. [cited Jun 29 de 2018]. Available from: www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM494140.pdf
31. Emdin CA, Khera AV, Kathiresan S. Mendelian Randomization. *JAMA.* 2017 Nov;318(19):1925-6. DOI 10.1001/jama.2017.17219.
32. Jonas JB, Xu L, Wang YX, Bi HS, Wu JF, Jiang WJ, et al. Education-Related Parameters in High Myopia: Adults versus School Children. *PLoS One.* 2016 May;11(5):e0154554. DOI 10.1371/journal.pone.0154554.
33. Mirshahi A, Ponto KA, Hoehn R, Zwiener I, Zeller T, Lackner K, et al. Myopia and level of education: results from the Gutenberg Health Study. *Ophthalmology.* 2014 Oct;121(10):2047-52. DOI 10.1016/j.ophtha.2014.04.017.
34. Jones-Jordan LA, Sinnott LT, Cotter SA, Kleinstein RN, Manny RE, Mutti DO, et al. Time outdoors, visual activity, and myopia progression in juvenile-onset myopes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012 Oct;53(11):7169-75. DOI 10.1167/iovs.11-8336.
35. Morgan IG, French AN, Ashby RS, Guo X, Ding X, He M, et al. The epidemics of myopia: Aetiology and prevention. *Prog Retin Eye Res.* 2018 Jan;62:134-149. DOI 10.1016/j.preteyeres.2017.09.004.
36. Zhou Z, Chen T, Wang M, Jin L, Zhao Y, Chen S, et al. Pilot study of a novel classroom designed to prevent myopia by increasing children's exposure to outdoor light. *PLoS One.* 2017 Jul;12(7):e0181772. DOI 10.1371/journal.pone.0181772.
37. French AN, Ashby RS, Morgan IG, Rose KA. Time outdoors and the prevention of myopia. *Exp Eye Res.* 2013 Sep;114:58-68. DOI 10.1016/j.exer.2013.04.018.

