

Apuntes de la literatura biomédica

Cómo resumir los efectos de un tratamiento: una nueva tabla y algunos términos nuevos

En los últimos años se ha hecho énfasis creciente en la solidez metodológica tanto de los estudios de investigación, como de los informes escritos. En esta misma sección hemos hecho recientemente alusión a conceptos como "intervalos de confianza", "número necesario para tratar NNT" y otros en referencia a riesgo y su cuantificación (RRR: reducción relativa de riesgo y RRA: reducción absoluta del riesgo). Los autores del artículo del ACP Journal Club hacen una nueva propuesta para mejorar la claridad y garantizar la solidez de los resultados de estudios, en particular de experimentos clínicos. El énfasis tradicional de los informes se hace en tres aspectos que deben cumplirse:

1. Resumen de los resultados del tratamiento.
2. Evaluación de la probabilidad de que esos resultados se deban al azar.
3. Importancia clínica de los resultados en términos cuantitativos.

Si bien muchos de los artículos publicados tienen la información mencionada, pocos la tienen en forma explícita y un número aún menor la presenta resaltada, de forma que no haya que rescatarla de dentro del texto. La propuesta de los autores del artículo en mención es que se presenten los resultados en forma de tabla para facilitar la lectura. La tabla propuesta tiene los siguientes componentes:

Título

Tratamiento experimental (que debe aparecer primero en textos y tablas) versus tratamiento de control (o placebo).

Cuando el tratamiento reduce la probabilidad de un desenlace malo:

Tasa de desenlaces en grupo experimental (TDE)

La frecuencia de presentación de la variable resultado en el grupo que recibe la intervención experimental.

Tasa de desenlaces en grupo control (TDC)

La frecuencia de la variable resultado en el grupo que recibe la intervención control (que en muchos casos es el placebo).

Reducción relativa de riesgo (RRR)

El resultado de restar una tasa de la otra (TDE-TDC) y dividirlo por la TDC, que representa la reducción en el riesgo de ocurrencia del desenlace que se atribuye a la intervención experimental. Se adicionan siempre los intervalos de confianza de 95% (IC95%).

Reducción absoluta de riesgo (RAR)

El resultado, en valores absolutos, de la resta de TDE-TDC.

Número necesario para tratar (NNT)

El inverso de la RAR, que representa el número de pacientes que necesitamos someter al tratamiento experimental para obtener un desenlace adicional favorable (también se adicionan intervalos de confianza).

Cuando el tratamiento experimental aumenta la probabilidad de un desenlace bueno, son:

Aumento relativo de beneficio (ARB)

El aumento proporcional en tasas de desenlaces benéficos entre los grupos experimental y de control en un experimento, cal-

culados como la diferencia absoluta entre TDE y TDC dividida por la TDC.

Aumento absoluto de beneficio (AAB)

La diferencia aritmética absoluta entre las tasas de desenlaces buenos del grupo experimental y el grupo control.

Si el tratamiento experimental aumenta la probabilidad de un desenlace malo:

Aumento relativo de riesgo (ARR)

El aumento proporcional en tasas de desenlaces malos entre los grupos experimental y de control, calculados así: la diferencia absoluta entre TDE y TDC, dividida por la TDC, con el intervalo de confianza.

Aumento absoluto de riesgo (AAR)

La diferencia aritmética absoluta entre TDE y TDC.

Número necesario para hacer daño (NND)

Calculado como el inverso del AAR, informa el número de pacientes que, si reciben el tratamiento experimental, producirían un paciente adicional con daño en comparación con pacientes que recibieran el tratamiento control.

- Sackett DL, Haynes RB. Summarising the effects of therapy: a new table and some more terms. ACP J Club. 1997; A15-A16.

Acarbosa en el tratamiento de la diabetes mellitus insulín dependiente

En el tratamiento de la diabetes mellitus (DM) los inhibidores de alfa-glucosidasas, como la acarbosa, tienen un papel definido, por su capacidad

para mejorar la prevención de complicaciones microvasculares (retinopatía y neuropatía).

Para evaluar la efectividad y seguridad del uso de acarbosa en pacientes con DM insulino dependiente se llevó a cabo un estudio multicéntrico en hospitales de los Estados Unidos.

Ingresaron al estudio 264 pacientes diabéticos tipo I mayores de 18 años; se excluyeron todos los pacientes con condiciones que produjeran inestabilidad de la diabetes o con inestabilidad o cambios agudos del peso corporal. Del total de pacientes ingresados se encontraron datos válidos en 236 (89%), la mayoría de ellos hombres (65%).

Todos los pacientes recibieron en un período inicial de seis semanas, dieta y estabilización de la terapéutica con insulina. Al final de las seis semanas recibieron según la aleatorización: tratamiento con acarbosa, 50 mg por vía oral tres veces al día; la dosis se aumentó cada seis semanas hasta 300 mg tres veces al día en la semana 18; el otro grupo recibió placebo, además de la terapia básica, igual para ambos grupos. Como variables desenlace se consideraron para efectividad, los cambios en los niveles de hemoglobina glicosilada y en requerimiento diario de insulina: para seguridad se consideraron variables desenlace el número de episodios de hipoglicemia y los eventos adversos.

Si bien no se lograron niveles normales de hemoglobina glicosilada en promedio, hubo diferencias en cuanto a los grupos de tratamiento: en el grupo de acarbosa hubo una disminución de HbA1c de 0,3% mientras que en el grupo de placebo, esta aumentó 0,18% (IC 95% -0,70 a -

0,26). No hubo diferencias en las otras variables resultado o variables dependientes experimentales como necesidad de cambio de insulina o episodios de hipoglicemia.

En el grupo de acarbosa se presentaron más efectos adversos, principalmente gastrointestinales: 84% de los pacientes informaron más de un efecto adverso (diarrea, flatulencia o dolor abdominal) mientras que solamente 49% de los que recibieron placebo informaron efectos adversos. Los efectos adversos llevaron a 19% de los pacientes que recibían acarbosa a suspender el tratamiento, mientras que en el grupo de intervención de control solamente 5% suspendió el tratamiento.

En conclusión la adición de acarbosa al tratamiento convencional con dieta e insulina en DMID mostró ser eficiente en términos de control de la glicemia y disminución de la hemoglobina glicosilada. Sin embargo, se asoció con un número mayor de efectos adversos gastrointestinales que fueron en general bien tolerados pero que obligaron a casi un quinto de los pacientes a suspender el tratamiento.

- **Hollander P, Pi-Sunyer X, Coniff RF.** Acarbose in the treatment of type I diabetes. *Diabetes Care*, 1997; 20: 248-253.

Inyección de insulina a través de la ropa: un experimento clínico controlado

Además de las incomodidades inherentes a la inyección, a la aplicación de insulina se suman la necesidad de un sitio privado para aplicarse la dosis, la necesidad de quitarse la ropa o al menos descubrir el área

de inyección, desinfectar y esperar hasta que se seque la sustancia utilizada para la desinfección. Con el fin de determinar si la inyección de insulina a través de la ropa era efectiva y segura se llevó a cabo un experimento clínico controlado en la consulta de diabetes de un hospital universitario en Michigan, EU.

Fueron seguidos 50 pacientes diabéticos insulino dependientes, (DMID) por un período de 20 semanas, en un diseño cruzado luego de aleatorizarlos.

En el diseño cruzado un grupo recibe una intervención y el otro grupo recibe la intervención control (placebo u otro tratamiento) por un tiempo definido. Al terminar éste tiempo se suspenden los tratamientos en ambos grupos y se deja un lapso de tiempo prudencial para que se desvanezca el efecto de cada una de las intervenciones. A este tiempo se le llama "período de lavado". Después de este lavado se invierten los tratamientos: quienes recibían la intervención experimental ahora reciben el placebo y quienes estaban en placebo reciben la intervención experimental.

En el estudio cada grupo recibía la intervención por diez semanas: un grupo se aleatorizaba en el primer período para que se hiciera en cada intervención, inyecciones según el método convencional o a través de la ropa, siempre con un máximo permisible de una prenda para atravesar con la jeringa. En el otro brazo del estudio los pacientes debían seguir el método convencional, de exponer el área, limpiar la piel con alcohol, permitir que se secase y luego hacer la inyección.

Los desenlaces de interés eran infección, control de glicemia y comodidad. La infección se medía por recuento leucocitario y porcentaje de neutrófilos en el recuento diferencial; el control de glicemia se medía por cambios en los niveles de hemoglobina glicosilada. En cuanto a comodidad se hacía un registro de "problemas" (sangrado, reacciones cutáneas) encontrados y se obtenía un promedio de problemas diario.

El 84% de los pacientes (42) terminó el estudio. El promedio de duración de la diabetes era de 14 años en quienes terminaron el estudio, la mayoría de ellos con DMID. La distribución por sexo era igual y el promedio de edad 41 años.

No se encontraron diferencias en los niveles de hemoglobina glicosilada (control de la glicemia) ni en los recuentos de leucocitos o de porcentaje de neutrófilos. No hubo tampoco diferencias en cuanto a reacciones adversas, ni por hemorragia ni por lesiones cutáneas.

En cuanto al número de problemas informados, se encontró un número ligeramente mayor de promedio por día (0,40) en el grupo de intervención que en el grupo convencional (0,32), lo cual no era significativo ni estadística, ni clínicamente.

Los pacientes en el grupo de intervención informaron beneficios, mientras que en el grupo convencional no los hubo.

Si bien puede concluirse que el trabajo encontró diferencias en cuanto a beneficios y no en cuanto a efectos adversos o a peor control de la glicemia, debe considerarse que ante un resultado negativo (no se encontraron diferencias) debe considerarse siempre la opción de falta de poder del estudio. El poder es la

capacidad del estudio para detectar una mínima diferencia estadística y clínicamente significativa. En este caso, el tamaño de la muestra y el corto período de observación pudieron influir en que no se encontraran diferencias y debe concluirse que no se demostraron diferencias. Cuando se tiene poder suficiente por tamaño de muestra y observaciones adecuadas se puede concluir que se demostró que no había diferencias.

El estudio deja abierta la posibilidad del uso de la inyección a través de la ropa, que tiene muchas ventajas teóricas y muy pocas desventajas. Debe, sin embargo, consolidarse su seguridad con un estudio con poder mayor. Cabe anotar que cuando el poder no es suficiente, no puede predecirse cuál será el resultado al aumentarlo: puede suceder que se demuestre que sí había diferencias, o lo contrario. Debe evitarse la frase común en los estudios publicados: el poder del estudio no fue suficiente para mostrar diferencias, por lo que se justifica un estudio con un número mayor de pacientes para demostrar la diferencia.

- Fleming DR, Jacober SJ, Vandenberg MA, Fitzgerald JT, Grunberger G. The safety of injecting insulin through clothing. *Diabetes Care*. 1997; 20: 244-247.

Estudio clínico comparativo entre angioplastia coronaria primaria y activador de plasminógeno tisular (APT) en infarto agudo de miocardio

El uso de trombolisis en infarto agudo de miocardio es una terapia estándar para el manejo de este tipo de patología; la

utilidad de la angioplastia primaria es aún tema de controversia, especialmente al compararla con la trombolisis. Existe información que sugiere beneficio de la angioplastia sobre la trombolisis (N Eng J Med 1996; 335: 1253-1260), pero como la evidencia disponible es controvertida hemos decidido revisar una nueva publicación del GUSTO IIb (The Global use of strategies to open occluded coronary arteries in acute coronary syndromes).

Este estudio se llevó a cabo en 57 hospitales de nueve países (USA, España, Italia, Alemania, Suecia, Suiza, Australia, Canadá y Bélgica), en sujetos que acuden en las primeras 12 horas de la presencia de dolor torácico de por lo menos 20 minutos de duración acompañado de elevación del segmento ST (> 0,2 mV).

Se realizó un experimento clínico controlado, consistente en que los investigadores realizan manipulación de la intervención y se desarrolló en forma aleatorizada a dos grupos, al primero angioplastia primaria y al segundo a trombolisis con APT (bolo de 15 mg, seguido de infusión a 0,75 mg/kg sin pasar de 50 mg en un período de 30 minutos y luego 0,50 mg/kg en los siguientes 60 minutos sin excederse de 35 mg, para una dosis total máxima de 100 mg). Asociado a lo anterior los primeros 1012 pacientes fueron aleatorizados también a recibir heparina (HP) o hirudin (H) (directo inhibidor de la trombina) por tres a cinco días y la dosis fue ajustada de acuerdo al PTT o al tiempo de activación del coágulo, respectivamente.

El principal resultado que se evaluó fue una mezcla de desenla-

egu: muerte, reinfarto no fatal, discapacidad asociada con evento cerebrovascular no fatal, sangrado mayor, isquemia refractaria al manejo médico y falla cardíaca congestiva en los primeros 30 días del infarto (confirmados por un comité clínico).

La tasa de desenlaces en el grupo de angioplastia fue 9,6% y 13,7% en el grupo de APT (OR: 0,67, IC95%: 0,47 a 0,97), lo que nos lleva a una reducción del riesgo relativo en 29%, con una reducción del riesgo absolu-

to en 4,1% y se requiere tratar 24 pacientes con la angioplastia primaria para obtener este beneficio.

Este estudio sugiere que la angioplastia coronaria primaria presenta ventajas sobre la trombolisis con APT. Es importante comentar que luego de seis meses de seguimiento no hay diferencias en los dos grupos y que para poder realizar la angioplastia primaria se requiere tener un equipo de personas listo, lo cual en algunas

de nuestras instituciones no es posible.

- Angioplasty substudy Investigators, Gusto lib. A Clinical Trial Comparing Primary Coronary Angioplasty with Tissue Plasminogen Activator for Acute Myocardial Infarction. N Eng J Med 1997; 336: 1621-1628.

Alvaro Ruiz
Darío Londoño

Dres. Alvaro Ruiz Morales: Profesor Asociado; Darío Londoño Trujillo: Instructor. Departamento de Medicina Interna, Unidad de Epidemiología Clínica, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana. Santa Fe de Bogotá.



Asociación Colombiana de Medicina Interna

Junta Directiva

Presidente:

Roberto D'Achiardi

Primer Vicepresidente:

Rafael Alberto Roca

Segundo Vicepresidente:

Rita Magola Sierra

Secretario Ejecutivo:

Alejandro Casas

Tesorero:

Víctor Alberto Delgado

Revisor Fiscal:

Carmelo José Otero

Presidente Electo**Período 1998-2000:**

Guillermo Vanesas

Presidentes de los Capítulos**Antioquia:**

Gustavo Restrepo

Caldas:

Jairo Alberto Cerón

Caribe:

Rafael Alberto Roca

Central:

Javier Ignacio Godoy

Costa Atlántica:

Ariel Bello

Morrosquillo:

Guillermo E. Domínguez

Norte de Santander:

Javier Ramírez

Quindío:

Gregorio Sánchez

Risaralda:

Juan Carlos Londoño

Santander:

Luis Ernesto Téllez

Valle. Cauca, Nariño:

Jaime Quintero

Ex presidentes

Rafael Carrizosa

Roberto de Zubiría

Gustavo Montejo

Adolfo de Francisco

William Rojas

Eduardo de Zubiría

Hernando Sarasti

Roso Alfredo Cala

Fernando Chalem

Pérez Starusta

José María Mora

Alberto Restrepo

Roberto Esguerra

Jaime Campos

Darío Maldonado

Javier Molina

Hernando Matiz

Adolfo Vera

Anuncios

XV Congreso Colombiano de Medicina Interna

Fecha: 7-11 de octubre de 1998

Lugar: Centro de Convenciones. Cartagena

Informes: Asociación Procongreso de Medicina Interna, Cra. 16 A No. 77-11 ~ Of.: 303 ~ Tel.: 2560350 ~ Fax: 2187860 ~ Santa Fe de Bogotá. D.C.