

Cómo navegar en la evidencia: el caso de la vitamina E

DR. EDGARDO SANDOYA

PALABRAS CLAVE:MEDICINA BASADA
EN LA EVIDENCIA

Santiago L, un conocido abogado del medio, practica deportes diariamente, mantiene una alimentación equilibrada y no tiene antecedentes patológicos de relevancia. Anualmente se realiza estudios de control, los que siempre han sido normales. Ayer vino a su consulta para saber si ahora, que acaba de cumplir los 40 y está atravesando un período de mucho estrés laboral, debería comenzar a tomar vitamina E para prevenir enfermedades del corazón, dado que su padre murió de un infarto a los 70 años. Refiere que hace un tiempo leyó en internet que un estudio de la universidad de Harvard decía que esta vitamina previene el infarto y le comentó que estaba por comenzar a tomarla, pero que antes de hacerlo pensó que deseaba conocer su opinión al respecto.

Usted le indicó que se realizaran los estudios de este año y que volviese la semana siguiente, y que entonces le diría qué hacer.

Esa tarde se comunicó con la bibliotecóloga pidiéndole algún estudio de vitamina E en prevención cardiovascular hecho en Harvard. Ella le envió un correo electrónico con el trabajo referido. Ahora se dispone a leer el resumen para ver qué le dice a su paciente.

Consumo de vitamina E y riesgo de enfermedad coronaria en hombres

E Rimm, M Stampfer, A Ascherio, et al.
N Engl J Med 1993;328:1450-6

Background. La modificación oxidativa de las proteínas de baja densidad aumenta su incorporación en la íntima arterial, un paso esencial en la aterogénesis. Si bien se ha planteado la hipótesis de que los antioxidantes dietarios tales como la vitamina C, caroteno y vitamina E prevendrían la enfermedad coronaria, existen pocos datos epidemiológicos prospectivos.

Métodos. En 1986, 39.910 médicos nortea-

KEY WORDS:

EVIDENCE-BASED MEDICINE

mericanos de sexo masculino de 40 a 75 años de edad, sanos y sin diagnóstico de enfermedad coronaria, hipercolesterolemia ni diabetes, completaron cuestionarios dietarios detallados que evaluaron su consumo habitual de vitamina C, caroteno y vitamina E junto a otros nutrientes. Al cabo de cuatro años de seguimiento documentamos 667 casos de enfermedad coronaria.

Resultados. Despues de controlar por edad y diversos factores de riesgo coronario observamos menor riesgo de enfermedad coronaria entre los hombres con mayor consumo de vitamina E ($p=0,003$). Los hombres que consumían más de 60 UI diarias de vitamina E tuvieron un riesgo relativo (RR) multivariado de 0,64 (intervalo de confianza 95% [IC 95%] 0,49 a 0,83) comparado con quienes consumían menos de 7,5 UI por día. Cuando se compara los que tomaban al menos 100 UI diarias de vitamina E durante al menos dos años con los que no tomaban, el RR de enfermedad coronaria fue 0,63 (IC 95% de 0,47 a 0,84). La ingesta de caroteno no estuvo asociada con menor riesgo de enfermedad coronaria entre quienes nunca habían fumado, pero estuvo inversamente asociada con el riesgo entre los fumadores (RR 0,30; IC 95% 0,11 a 0,82) y entre los ex fumadores (RR 0,60; IC 95% 0,38 a 0,94). Por el contrario, el alto consumo de vitamina C no se asoció a menor riesgo de enfermedad coronaria.

Conclusiones. Estos datos no prueban una relación causal pero brindan evidencia de una asociación entre un alto consumo de vitamina E y un menor riesgo de enfermedad coronaria en hombres. La recomendación al público en relación con el uso de suplementos de vitamina E debe esperar los resultados de estudios adicionales.

En base a este trabajo usted recomendará al paciente:

1. **Sí**, debe tomar vitamina E.
2. **No**, no debe tomarla.

Justo cuando ha tomado una decisión al respecto, un sonido le avisa que tiene un nuevo correo electrónico. Es de la bibliotecóloga, quien le dice que buscando más trabajos de vitamina E en prevención cardiovascular encontró uno, el que le envía, y que le parece que no está de acuerdo con el anterior. Usted piensa, ¡ahora que ya tenía tomada una decisión aparece otro trabajo!

La mañana siguiente se levanta un rato antes para leer el resumen que le ha enviado.

Suplemento con ácidos grasos poliinsaturados n-3 y vitamina E después del infarto de miocardio: resultados del estudio GISSI-Prevenzione
GISSI-Prevenzione Investigators.

Lancet 1999; 354: 447-55

Background. Existe evidencia conflictiva en relación con los beneficios de los alimentos ricos en vitamina E (α -tocoferol), ácidos grasos poliinsaturados n-3, y sus sustitutos farmacológicos. Investigamos los efectos de estas sustancias como suplemento en pacientes con infarto agudo de miocardio.

Métodos. De octubre de 1993 a setiembre de 1995, 11.324 pacientes con infarto de miocardio reciente (<3 meses) fueron asignados al azar a suplementos de ácidos grasos poliinsaturados n-3 (1 g diario, n=2.836), vitamina E (300 mg diarios, n=2.830), ambos (n=2.830), o ninguno (control, n=2.828) durante 3,5 años. El objetivo primario combinado de eficacia fue muerte, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular. Se realizó el análisis por intención de tratar.

Hallazgos. La vitamina E no tuvo efecto. El tratamiento con ácidos grasos poliinsaturados n-3 redujo de forma significativa el objetivo primario (reducción del riesgo relativo [RRR] 15%; intervalo de confianza de 95% [IC 95%] 2 a 26). El beneficio se debió a la RRR de muerte 20%; IC 95% 6 a 33 y de muerte cardiovascular (RRR 30%; IC 95% 13 a 44). El efecto del tratamiento combinado fue similar al de los ácidos grasos poliinsaturados n-3 para el objetivo primario (RRR 14%; IC 95% 1 a 26) así como para eventos fatales (RRR 20%; IC 95% 5 a 33).

Interpretación. La adición de ácidos grasos poliinsaturados n-3 en la dieta tiene beneficio clínicamente importante y estadísticamente

significativo. La vitamina E no mostró beneficio. Su efecto sobre los eventos cardiovasculares fatales requiere más exploración.

Ahora no sabe qué decir esta tarde a su paciente, pues antes estaba decidido a decirle que sí, y ahora, con este trabajo, queda desconcertado. En definitiva, piensa que en medicina siempre es igual, que una investigación dice una cosa, poco después viene otra que dice otra, pero que él debe tratar a sus pacientes, debe tomar decisiones y no puede estar yendo para adelante y para atrás, con lo que comienza el día de mal humor.

Esa tarde vuelve el paciente trayendo los estudios de la rutina humorales, los que son normales. Mientras lo examina, el paciente le comenta que sus compañeros del club que toman vitamina E se sienten muy bien y que él ya comenzó a tomarla. Entonces usted le recomienda que:

1. **Siga** tomando la vitamina E.
2. **Deje** de tomar la vitamina E.

Un par de meses después, mientras está disfrutando una película luego de una agotadora jornada de trabajo, el paciente-abogado lo llama por teléfono y con un tono de voz no muy amigable, le pregunta si se enteró de lo que salió en todos los diarios y en los informativos acerca de que la vitamina E aumenta la mortalidad. Usted le dice que no lo ha visto, pero que vaya mañana de tarde por el consultorio, que buscaría la información y entonces hablarían al respecto. Sale corriendo a buscar el diario y, efectivamente, en el sector de salud hay una pequeña nota en la que se señala lo que su paciente le manifestara. Un sudor frío corre por su espalda y envía un correo electrónico con el rótulo URGENTE a la bibliotecóloga para que le haga llegar el estudio referido que, según informa el diario, se publicó en JAMA. Su noche en familia ya quedó arruinada.

En la mañana recibe el trabajo de marras y se pone ansiosamente a leerlo.

Mortalidad en los estudios randomizados de suplementos antioxidantes en prevención primaria y secundaria. Revisión sistemática y metaanálisis

G Bjelakovic, D Nikolova, L Gluud, et al.
JAMA 2007; 297: 842-57

Contexto. Los suplementos antioxidantes se usan para la prevención de diversas enfermedades.

Objetivo. Evaluar el efecto de los suplemen-

tos antioxidantes sobre la mortalidad en estudios randomizados de prevención primaria y secundaria.

Fuentes de datos y selección de estudios. Buscamos bases de datos electrónicas y bibliografías publicadas hasta octubre de 2005. Se incluyeron en nuestro análisis todos los estudios randomizados que incluyeron adultos comparando β -caroteno, vitamina A, vitamina C, vitamina E y selenio, solos o combinados versus placebo o versus no intervención. La randomización, asignación ciega y seguimiento fueron considerados marcadores de sesgos en los estudios incluidos. Se analizaron los efectos de los suplementos antioxidantes mediante metaanálisis de efectos randómicos y se reportaron como riesgo relativo (RR) con su intervalo de confianza de 95% (IC95%). Se empleó la metarregresión para evaluar el efecto de las covariables a través de los estudios.

Extracción de datos. Incluimos 68 ensayos randomizados con 232.606 participantes (385 publicaciones).

Síntesis de datos. Cuando se analizaron conjuntamente los estudios con bajo y alto riesgo de sesgo, no existió efecto significativo de los suplementos antioxidantes en la mortalidad (RR 1,02; IC95%, 0,98-1,06). El análisis de meta-regresión multivariado mostró que los estudios de bajo riesgo de sesgo (RR 1,16; IC95% 1,05 a 1,29) y selenio (RR 0,99; IC95% 0,99 a 0,99) se asociaron significativamente a la mortalidad. En 47 estudios de bajo riesgo de sesgo con 180.938 participantes, los suplementos antioxidantes aumentaron la mortalidad significativamente (RR 1,05; IC95% 1,02 a 1,08). En los estudios de bajo riesgo de sesgo, después de excluir los estudios de selenio, el β -caroteno (RR 1,07; IC95% 1,02 a 1,11), la vitamina A (RR 1,16; IC95% 1,10 a 1,24), y la vitamina E (RR 1,04; IC95% 1,01 a 1,07), solos o combinados aumentaron significativamente la mortalidad. La vitamina C y el selenio no tuvieron efecto significativo en la mortalidad.

Conclusiones El tratamiento con β -caroteno, vitamina A, y vitamina E puede aumentar la mortalidad. Los roles potenciales de la vitamina C y el selenio necesitan más estudios.

Ahora sí que está confundido. El primer estudio decía que la vitamina E era buena, el segundo que la misma no tenía efecto y ahora éste señala que puede aumentar la mortalidad.

¡Qué lindos que eran aquellos tiempos de

la medicina en que no había tantos estudios! ¡Ni existía internet! Yo no me formé con todo esto de los estudios clínicos, a mí déjenme hacer un buen interrogatorio y examinar al paciente, eso es lo mío. Realmente es muy difícil hoy el ejercicio profesional en medio de la ola de juicios y reclamos contra médicos, piensa.

ABORDAJE INICIAL *

Es frecuente que en medicina enfrentemos situaciones como la que se presenta a nuestro colega, donde existe información de diferentes estudios clínicos que es contradictoria, ¿cómo proceder en ese caso?, ¿a cuál de los resultados creerle?

En una situación como la planteada es necesario tratar de esclarecer dos aspectos: cuál es el problema al que nos enfrentamos y de qué tipo de estudio disponemos.

- **¿Cuál es el problema?** En este caso se trata de un problema clínico referido a terapéutica, el que puede ser enunciado de la siguiente forma: ¿en individuos sanos la vitamina E previene los eventos cardiovasculares? Este tipo de duda no es raro, pues las dudas acerca de un tratamiento constituyen la mayor parte de las dudas asistenciales.
- **¿Qué tipo de estudio es?** Cuando nos presentan un estudio, lo primero a definir es de qué tipo de estudio se trata, pues cada uno de ellos tiene diferentes aplicaciones (tabla 1).

Como puede apreciarse en la tabla, los seis primeros estudios son de tipo observacional, mientras que los que implican una intervención son los ensayos clínicos randomizados (ECR), siendo los únicos que permiten evaluar si un tratamiento es efectivo o no ⁽¹⁾.

En los ECR la distribución al azar de los pacientes al tratamiento investigado o al control permite conformar grupos idénticos de individuos, donde la única diferencia es el tratamiento investigado. Una vez que sabemos cuál es el problema y la necesidad de establecer de qué tipo de estudio se trata, estamos en condiciones de analizar los tres trabajos disponibles. El análisis consistirá entonces en

* El análisis crítico de la literatura es una materia compleja que no puede sintetizarse en un solo artículo; existen textos asequibles y de calidad en los que se posible profundizar en su conocimiento, actividad que por otra parte es muy recomendable.

TABLA 1. TIPOS DE ESTUDIO Y SU EMPLEO EN MEDICINA *

<i>Tipo de estudio</i>	<i>Empleado para</i>
Reporte de caso	Reportar un evento observado en un único paciente
Serie de casos	Describir un grupo de pacientes con un problema en común
Transversal	Estudiar prevalencia (encuestas), morbilidad
Ecológico	Describir la enfermedad en una población
Estudio de cohortes	Estudio prospectivo de la asociación exposición/eventos
Caso-control	Estudio retrospectivo de la asociación causas/evento
Ensayo clínico randomizado	Estudiar intervenciones terapéuticas
Ánálisis económico	Estimar costos y beneficios

* Koretz R. Considerations of Study Design. Nutr Clin Pract 2007;22: 593

ver si se trata de un ECR, si el mismo es válido, cuáles son sus resultados, si los mismos son estadísticamente y clínicamente significativos así como si los resultados son aplicables al cuidado de los pacientes ⁽²⁾.

ANÁLISIS DE LOS TRABAJOS

1. CONSUMO DE VITAMINA E Y RIESGO DE ENFERMEDAD CORONARIA EN HOMBRES

¿Es un ECR?

El primero de los trabajos presentados para el análisis es el estudio de los profesionales de la salud de Harvard y no es un ECR, sino que se trata de un estudio de cohortes ⁽³⁾. En los estudios de cohortes (nombre que proviene del lenguaje militar de la antigua Roma) se conforman grupos de individuos sin la enfermedad que se investiga (cohortes), a los que se registra sus características al inicio y luego se los sigue en el tiempo, analizando lo sucedido con cada cohorte *.

En este estudio hubo cinco cohortes divididas de acuerdo al consumo de vitamina E. Al cabo de cuatro años, los pacientes en el quintil de mayor consumo de vitamina E, luego de controlar por edad y diversos factores de riesgo coronario, tuvieron menos eventos coronarios que los del quintil de menor consumo. Ello significa que a mayor consumo de vitamina E ha-

bo menor incidencia de eventos coronarios, por lo que cabe la pregunta ¿este resultado no es concluyente? La respuesta es no, porque los estudios de cohortes no permiten saber si existe alguna variable no controlada que pueda estar influyendo en el resultado.

¿A qué nos referimos con una variable no controlada? El ajuste de variables es una metodología estadística que permite hacer como si fueran homogéneos grupos que no lo son ⁽⁴⁾. Mediante el ajuste de variables se puede hacer como si los grupos tuvieran la misma edad y sexo para hacerlos comparables, y lo mismo se puede hacer con otras variables. En este estudio se ajustó por grupos por edad, índice de masa corporal, tabaquismo, hipertensión, ejercicio y uso de aspirina. Esto permite comparar el resultado sin que el mismo se vea influido por esas variables, dado que si, por ejemplo, una de las cohortes fuera de mayor edad es lógico que hubiera mayor incidencia de eventos coronarios.

La limitación de este tipo de estudios radica en que no es posible saber si existen variables que no se consideraron, por ejemplo si quienes consumen más vitamina E se alimentan de forma más saludable, tienen menos depresión u otros elementos que pueden influir en el resultado. Esto hace que los estudios de cohortes no sirven para evaluar tratamientos.

Ni los estudios de cohortes ni las series de pacientes -o análisis de bases de datos- permiten una comparación sin sesgos de un tratamiento, por lo que estos estudios no sirven para evaluar tratamientos, sino para plantear hipótesis que luego deben ser validadas por un ECR.

* Para realizar el análisis crítico de un trabajo es necesario leer el texto completo del mismo, fundamentalmente el método empleado y los resultados conseguidos, para ello no es suficiente la información contenida en el resumen.

En conclusión, este primer trabajo no es un ECR y por lo tanto no es válido para evaluar tratamientos, como la misma publicación lo refleja cuando al final del resumen los autores dicen “*La recomendación al público en relación con el uso de suplementos de vitamina E debe esperar los resultados de estudios adicionales*”.

2. SUPLEMENTO CON ÁCIDOS GRASOS POLIINSATURADOS N-3 Y VITAMINA E DESPUÉS DEL INFARTO DE MIOCARDIO: RESULTADOS DEL ESTUDIO GISSI-PREVENZIONE

¿Es un ECR?

Sí, pues distribuyó al azar a 11.324 pacientes con infarto agudo de miocardio (IAM) <3 meses a vitamina E o a control⁽⁵⁾. En este estudio además de la vitamina E se investigó a los ácidos grasos poliinsaturados omega 3 mediante un diseño factorial 2 x 2, lo que permite que en un mismo ECR se investiguen simultáneamente dos tratamientos.

En la tabla 2 se aprecia cómo los cuatro grupos de pacientes fueron similares al ingreso en todas las variables, lo que habla de que hubo una adecuada distribución al azar. La homogeneidad de los grupos permite que la única diferencia entre ellos sean los tratamientos que se investigaban.

¿Es un estudio válido? *

Para determinar si un ECR es válido debe verificarse si hubo asignación al azar de los pacientes a uno u otro tratamiento, si fue doble ciego, si al inicio los grupos fueron iguales, si el seguimiento incluyó al total de pacientes y si el análisis se realizó por intención de tratar^{(6)**}. De la lectura y el análisis del trabajo resulta que cumple de forma adecuada con todos estos aspectos, por lo que se trata de un estudio válido. El único aspecto no contemplado radicó en que fuese doble ciego, pues el estudio fue de control abierto, es decir que los pacientes reci-

* Debe tenerse presente que es un tema complejo formular la pregunta de investigación y analizar si la respuesta que surge del estudio es adecuada. Quienes estén interesados en profundizar en el conocimiento pueden analizar la abundante literatura referente al tema.

** El principio de intención de tratar es una forma de analizar los resultados que considera a todos los individuos ingresados al estudio en el grupo al cual fueron asignados originalmente, sin importar cuál sea el cumplimiento con el protocolo. Esto permite mantener hasta el final el objetivo de la randomización: balancear los factores pronósticos conocidos y desconocidos, disminuyendo la probabilidad de sesgar los resultados.

bieron vitamina E, omega 3, ambos o ninguno, pero esto no afecta la validez del estudio.

¿Cuál es su resultado?

La incidencia del objetivo principal del estudio (muerte, IAM o accidente cerebrovascular) fue similar entre los pacientes que recibieron vitamina E (12,9%) y los que no la recibieron (13,6%).

¿La diferencia es estadísticamente significativa?

No se observó diferencia significativa en el objetivo principal del estudio: RR 0,95; IC 95% 0,86 a 1,05.

¿Es aplicable al cuidado de su paciente?

Los resultados observados en los ECR son aplicables a los pacientes similares a los del estudio, por lo que estos resultados no se aplican al caso de su paciente, dado que el criterio de inclusión al estudio era pacientes con IAM reciente, y este paciente no tenía enfermedad coronaria.

3. MORTALIDAD EN LOS ESTUDIOS RANDOMIZADOS DE SUPLEMENTOS ANTIOXIDANTES EN PREVENCIÓN PRIMARIA Y SECUNDARIA

¿Es un ECR?

No, se trata de una revisión sistemática y metaanálisis de ECR.

Las revisiones sistemáticas son un tipo de publicación que busca todos los estudios (observacionales o ensayos randomizados) relevantes publicados y no publicados, analiza cada uno, sintetiza los resultados de los estudios individuales y presenta un resumen balanceado e imparcial de la evidencia con la debida consideración de las debilidades de la misma⁽⁷⁾. Una revisión sistemática no es un asunto trivial, pues tiene una metodología compleja y debe seguir rigurosos criterios de búsqueda, siendo necesario el manejo de bases de datos electrónicas.

Cuando la revisión sistemática implica un resumen cuantitativo de los resultados se denomina metaanálisis⁽⁸⁾.

El metaanálisis de ECR correctamente realizado es de mucho valor, pues al consolidar el resultado de múltiples estudios se mitiga el impacto del azar en los resultados. Por lo tanto este estudio permite que, además de controlar los sesgos (por la asignación al azar de los pacientes en cada uno de los ECR), se incrementen los eventos, lo que aumenta la

TABLA 2. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES AL INGRESO A GISSI-PREVENZIONE

	n-3 PUFA (n=2836)	Vitamin E (n=2830)	n-3 PUFA plus vitamin E (n=2830)	Control (n=2828)	All (n=11 324)
Male/female	2403 (84.7%)/433 (15.3%)	2398 (84.7%)/432 (15.3%)	2451 (86.6%)/379 (13.3%)	2407 (85.1%)/421 (14.9%)	9659 (85.3%)/1665 (14.7%)
Age (years)					
≤50	592 (20.8%)	560 (19.8%)	596 (21.0%)	577 (20.4%)	2325 (20.5%)
51-60	827 (29.1%)	849 (30.0%)	875 (31.0%)	844 (31.0%)	3395 (30.0%)
61-70	943 (33.2%)	946 (33.4%)	930 (32.8%)	937 (33.1%)	3756 (33.1%)
71-80	415 (14.6%)	424 (15.0%)	370 (13.0%)	418 (14.7%)	1627 (14.3%)
≥80	59 (2.0%)	51 (1.8%)	59 (2.0%)	52 (1.8%)	221 (1.9%)
Time from AMI to randomisation (days)					
<10	752 (26.5%)	727 (25.7%)	731 (25.8%)	754 (26.7%)	2964 (26.2%)
10-15	641 (22.6%)	661 (23.4%)	665 (23.5%)	637 (22.5%)	2604 (23.0%)
16-30	613 (21.6%)	644 (22.8%)	675 (23.9%)	645 (22.8%)	2577 (22.8%)
≥31	830 (29.3%)	798 (28.2%)	759 (26.8%)	792 (28.0%)	3179 (28.1%)
Secondary diagnoses					
Arterial hypertension	1019 (36.0%)	1007 (35.6%)	1033 (36.5%)	967 (34.2%)	4026 (35.6%)
Diabetes mellitus	405 (14.2%)	426 (15.0%)	426 (15.0%)	426 (15.0%)	1683 (14.8%)
Non-smokers	632 (22.4%)	636 (22.6%)	618 (22.0%)	613 (21.9%)	2499 (22.2%)
Ex-smokers	996 (35.4%)	1016 (36.1%)	972 (34.5%)	953 (34.0%)	3937 (35.0%)
Smokers	1189 (42.2%)	1161 (41.3%)	1223 (43.5%)	1234 (44.0%)	4807 (42.4%)
Bodymass index ≥30 kg/m ²	419 (14.7%)	403 (14.2%)	432 (15.2%)	390 (13.8%)	1644 (14.5%)
Previous myocardial infarction	326 (11.6%)	333 (11.8%)	365 (13.0%)	333 (11.9%)	1357 (12.0%)
Claudication	127 (4.5%)	125 (4.4%)	122 (4.3%)	127 (4.5%)	501 (4.4%)
Angina grade (CCVS)					
No angina	1688 (59.5%)	1667 (58.9%)	1679 (59.3%)	1696 (60.0%)	6730 (59.4%)
No limitation (I)	897 (31.6%)	923 (32.6%)	881 (31.1%)	895 (31.7%)	3596 (31.8%)
Slight limitation (II)	126 (4.4%)	125 (4.4%)	136 (4.1%)	122 (4.3%)	509 (4.5%)
Severe limitation (III) at rest (IV)	29 (2.1%)	50 (1.8%)	54 (1.9%)	46 (1.6%)	209 (1.8%)
Dyspnoea grade (NYHA)					
No dyspnoea	968 (34.4%)	941 (33.5%)	955 (34.0%)	966 (34.6%)	3830 (34.1%)
No limitation (I)	1561 (55.0%)	1600 (56.5%)	1554 (54.9%)	1537 (54.3%)	6252 (55.2%)
Dyspnoea on normal/mild exertion (II-III)	287 (10.1%)	264 (9.3%)	294 (10.4%)	291 (10.3%)	1136 (10.0%)
Ejection fraction					
≤0.30	56 (2.3%)	69 (2.9%)	59 (2.5%)	65 (2.7%)	249 (2.6%)
0.31-0.40	283 (11.7%)	245 (10.2%)	279 (11.6%)	264 (11.0%)	1071 (11.1%)
>0.40	2089 (86.0%)	2092 (87.0%)	2059 (85.9%)	2079 (86.3%)	8319 (86.3%)
Premature ventricular beats >10/h	259 (13.1%)	252 (12.6%)	278 (14.1%)	279 (14.1%)	1068 (13.5%)
Previous sustained ventricular tachycardia	17 (0.9%)	25 (1.3%)	18 (0.9%)	13 (0.7%)	73 (0.6%)
Ventricular arrhythmias	373 (18.8%)	376 (18.7%)	400 (20.2%)	385 (19.4%)	1534 (19.3%)
Positive exercise-stress test	550 (29.8%)	511 (27.8%)	542 (29.0%)	534 (29.0%)	2137 (28.9%)
Mean (SD) characteristics					
Age	59.4 (10.7%)	59.5 (10.5%)	59.1 (10.5%)	59.4 (10.5%)	59.4 (10.6%)
Days since diagnosis of AMI	25.4 (21.0%)	25.0 (20.7%)	24.7 (20.7%)	25.2 (21.1%)	25.1 (20.1%)
Bodymass index (kg/m ²)	26.5 (3.9%)	26.5 (3.6%)	26.6 (3.6%)	26.4 (3.5%)	26.5 (3.7%)
Ejection fraction	52.6 (10.6%)	52.9 (10.5%)	52.4 (10.5%)	52.5 (10.8%)	52.6 (10.6%)
Lipids (mg/dL)					
Total blood cholesterol	210.2 (42.1%)	211.1 (42.4%)	210.6 (41.5%)	211.6 (42.3%)	210.9 (42.1%)
LDL cholesterol	137.3 (39.1%)	138.0 (38.1%)	138.2 (38.1%)	138.5 (37.6%)	137.4 (38.0%)
HDL cholesterol	41.5 (11.3%)	41.3 (11.2%)	41.6 (11.5%)	41.7 (12.0%)	41.5 (11.5%)
Triglycerides	162.6 (81.7%)	163.3 (85.3%)	160.3 (80.3%)	161.9 (84.5%)	162.1 (85.6%)

AMI=acute myocardial infarction; CCVS=Canadian Cardiovascular Society; NYHA=New York Heart Association. In some sections numbers do not add up because of missing values.

certeza, y se refleja en un estrechamiento de los límites del IC 95%. Por supuesto que el metaanálisis tiene riesgos, fundamentalmente los derivados de la heterogeneidad cuantitativa y cualitativa⁽⁹⁾.

¿Es un metaanálisis válido?

El hecho de que sea un metaanálisis no garantiza la validez del estudio, la que se consigue con un adecuado diseño y realización del mismo.

El análisis de la validez de un metaanálisis se realiza mediante una serie de preguntas, las que son^(4,10):

a) ¿Responde a una pregunta terapéutica específica?

En este caso la pregunta fue ¿cómo es el efecto de los suplementos antioxidantes respecto a la mortalidad?, lo que permite

calificarla como una pregunta terapéutica específica.

b) ¿La selección de ECR fue apropiada?

Fue apropiada pues los autores incluyeron a todos los ECR de prevención primaria y secundaria que evaluaron el uso de suplementos antioxidantes (β-caroteno, vitamina A, vitamina C, vitamina E y selenio) solos o combinados versus placebo o versus no intervención.

c) ¿Se incluyeron todos los ECR existentes?

Sí, solamente se excluyó a los ECR realizados en pacientes con enfermedades malignas, enfermedades agudas o enfermedades infecciosas. Esto hizo que se incluyeran 68 ECR en los que se randomizaron 163.510 pacientes.

d) ¿Las razones para excluir ensayos clínicos fueron apropiadas?

DISEÑO FACTORIAL

Este diseño tiene la ventaja que con la misma cantidad de pacientes se puede dar respuesta a dos preguntas de investigación, mientras que si se lo hiciera de la forma tradicional se necesitaría el doble de casos. Si se analiza la figura 2 en sentido vertical, se ve que existe un grupo que recibió vitamina E, en el cual la mitad recibió además omega 3 y la otra mitad no. Del mismo modo en el grupo de placebo de vitamina E, 50% recibió omega 3 y 50% no. Si se la analiza en sentido horizontal, se ve que un grupo recibió omega 3 y el otro fue control, y que en cada grupo el 50% de los individuos recibió vitamina E y el resto fue control.

FIGURA 2. DISEÑO FACTORIAL 2 X 2 DEL ESTUDIO GISSI-PREVENZIONE

	<i>Vitamina E</i>	<i>Control</i>	
Omega 3	2.830	2.836	5.666
Control	2.830	2.828	5.658
	5.660	5.664	

Esto permite que 5.660 pacientes reciban vitamina E a la vez que 5.666 reciben omega 3. El diseño factorial 2 x 2 también permite comparar entre los pacientes que recibieron ambos tratamientos y los que no recibieron ninguno.

Sí, pues las situaciones excluidas no refieren a pacientes en los que se realiza prevención primaria o secundaria de las enfermedades cardiovasculares.

- e) ¿Se consideraron todos los objetivos clínicamente relevantes?
Este metaanálisis incluyó el objetivo más importante que puede considerarse en cualquier estudio: la mortalidad.
- f) ¿Se analizó la validez de cada ECR?
Todos los ECR fueron analizados individualmente en base al principio de intención de tratar. Se analizó la calidad de los estudios de acuerdo al riesgo de sesgo de los mismos. Esto se realizó en base a: adecuación de la generación de la secuencia de pacientes, asignación oculta correcta, adecuada asignación ciega y seguimiento adecuado; los ECR con esos cuatro componentes fueron considerados de calidad y con bajo riesgo de sesgo, mientras que los que no los tenían se consideraron de alto riesgo de sesgo. Se realizó un metaanálisis excluyendo a los estudios con alto riesgo de sesgo, incluyendo en el mismo a 105.065 individuos.
- g) ¿Existió consistencia de estudio a estudio?
No se reporta claramente en el trabajo, pero a partir de los resultados parecería que así fue.
- h) ¿La evaluación de los estudios fue reproducible?

Sí, pues se realizó por dos observadores independientes y hubo consistencia interobservador, y cuando no la existió el resultado se arbitró por un tercero.

- i) ¿Los resultados fueron similares de estudio a estudio?
El test de heterogeneidad no mostró diferencias entre los ECR de bajo riesgo de sesgo ($I^2=7,0\%$) ni tampoco entre los de alto riesgo de sesgo ($I^2=4,5\%$). Por el contrario, la diferencia en el efecto sobre la mortalidad entre los ECR de bajo riesgo de sesgo y los de alto riesgo de sesgo fue estadísticamente significativa por el test de interacción ($z=2,88$, $p=0,004$).

De acuerdo a la respuesta a las diferentes preguntas podemos establecer que se trata de un metaanálisis válido.

¿Cuál es su resultado?

Cuando se analizaron conjuntamente los ECR con alto y con bajo riesgo de sesgo no hubo diferencia significativa en la mortalidad. En los ECR con bajo riesgo de sesgo los pacientes tratados con vitamina E tuvieron mayor mortalidad (RR 1,04; IC95% 1,01 a 1,07) que los que recibieron placebo.

VOLVIENDO AL PACIENTE-ABOGADO

A la luz de los tres trabajos, ¿qué le dirá al pa-

ciente? La relación médico-paciente es probablemente el elemento más importante en el proceso de salud-enfermedad, por lo que del éxito de la misma depende en gran medida la evolución de los pacientes. Con ese aspecto en mente, habría que buscar la forma más adecuada de decir a su paciente que, a la luz de la evidencia actual, la vitamina E no tiene indicación, y que el nuevo estudio al que se refería básicamente significa eso, no pudiendo descartarse que pudiera existir un mínimo aumento del riesgo. También sería necesario explicarle que la “verdad” en medicina siempre es algo muy difícil de alcanzar y que el conocimiento médico se va construyendo en etapas, pero que a la luz de lo que hoy se sabe debe quedarse tranquilo, porque dado que no tiene diabetes, dislipemia, hipertensión, tabaquismo ni obesidad, su riesgo es bajo. Y que su padre haya muerto del corazón a los 70 años, no aumenta su riesgo de enfermedades cardiovasculares. Y que debería tratar de manejar mejor el estrés, ya que actualmente hay evidencia que muestra que es un factor de riesgo muy importante y que, sobre todo, se quede tranquilo pues puede contar con usted para evacuar todas las dudas que se le planteen.

En la práctica médica es frecuente que nos enfrentemos a situaciones que en mayor o menor medida se asemejan a la planteada, donde existe un problema clínico para el cual no tenemos una respuesta definitiva. Tampoco es raro que los pacientes concurren a nuestra consulta con información que han obtenido en internet, como sucedió en este caso. Esto muchas veces acarrea el problema de que la información conseguida por el paciente es inadecuada, pero hoy, dada la cantidad de información existente, no resulta sencillo para los médicos saber qué valor asignar a la misma.

Años atrás había un aviso en televisión en el que un hombre vestido de médico señalaba una gráfica y decía *“Estudios de la universidad de Harvard mostraron que una dosis de vitamina E al día previene el infarto...”*, lo que era formalmente correcto, pues tanto el estudio de los médicos como el de las enfermeras⁽¹¹⁾ mostraron que quienes consumían más vitamina E tuvieron menos enfermedad coronaria, solo que se trataba de estudios que no son válidos para evaluar terapéuticas. Pero los responsables del marketing del producto no tuvieron en cuenta lo que se señalaba en la publicación de esos estudios: *“La recomenda-*

ción al público en relación con el uso de suplementos de vitamina E debe esperar los resultados de estudios adicionales”. Como profesionales de la salud debemos conocer cuáles tipos de estudios son válidos para el tipo de problema que tratamos de resolver, a fin de asesorar a los pacientes acerca de la información a la que acceden, así como para interpretar adecuadamente la información que llega a nuestras manos.

El GISSI-Prevención mostró ausencia de beneficio con el tratamiento en pacientes post IAM. A partir de estos resultados se concluyó que era muy poco probable que la vitamina E pudiera ser efectiva en la prevención primaria, dado que los beneficios del tratamiento siempre son mayores en los individuos con más alto riesgo, como son en este caso quienes han tenido un IAM. Por lo que no habiendo sido efectiva en ellos, será mucho más difícil que lo sea en individuos sanos.

Este caso ejemplifica la importancia de disponer de evidencia adecuada para la toma de decisiones, pues tanto la investigación básica como los estudios epidemiológicos observacionales mostraban que la vitamina E era beneficiosa, lo que este estudio y otros ECR posteriormente no confirmarían⁽¹²⁻¹⁴⁾.

Por último, el metaanálisis mostró que la vitamina E incrementa la mortalidad, pero téngase en cuenta que el aumento referido es de 4% que y el límite inferior del riesgo es de 1% (IC 95% 1,01 a 1,07), lo que no descarta que el efecto del fármaco pueda ser neutro.

CONCLUSIÓN

La gran cantidad de información que se genera de forma continua explica el avance que hoy tiene la medicina comparada con la de 30 años atrás, pero a pesar de ello, lo que desconocemos sigue siendo muy superior a lo conocido, incluso en aquellos casos en los que creamos poseer un conocimiento acabado de un problema médico.

Si bien el conocimiento es parcial, incompleto y cambiante, los pacientes requieren de nuestro cuidado y es un imperativo ético hacer por ellos lo mejor posible de acuerdo al estado del arte y a la particular situación en la que se desarrolla la asistencia. Para un clínico ocupado no es sencillo acceder a toda la información que se publica acerca de un determinado tópico, seleccionar entre ella la relevante, y menos aún analizarla en forma críti-

ca para así poder determinar cuál es la válida y aplicable al cuidado de sus pacientes.

Por ello es necesario disponer de información basada en evidencia de fuentes secundarias tales como libros o revistas que sintetizan la evidencia disponible^(15,16).

La herramienta más valiosa para guiar el ejercicio profesional lo constituyen las guías de práctica clínica basadas en evidencia, en las cuales se realiza una revisión exhaustiva de la bibliografía y se formulan recomendaciones para la práctica. Las guías de práctica, una relación médico-paciente humana y la experiencia para realizar la traslación de las guías a cada paciente individual son la mejor herramienta que hoy disponemos para practicar una buena medicina, si bien no están exentas de limitaciones intrínsecas ni de riesgo de uso inapropiado.

Es importante la elaboración de las guías de práctica a nivel local, incorporando en las mismas la evidencia internacional, la evidencia local y las bases de datos locales, así como datos de las prácticas establecidas, recursos disponibles y costo-efectividad para así brindar asistencia de calidad desde la perspectiva individual y social.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sandoya E. ¿Porqué se necesitan grandes estudios randomizados? Rev Urug Cardiol 1989; 4(Supl 1): 8A-41A.
2. Strauss S, Richardson WS, Glasziou P, Haynes R. Evidence-based medicine. How to practice and teach EBM. 3rd ed. New York: Elsevier, 2005.
3. Rimm EB, Stampfer MJ, Ascherio A, Giovannucci E, Colditz GA, Willett WC. Vitamin E consumption and the risk of coronary heart disease in men. N Engl J Med 1993; 328: 1450-6.
4. About multivariate methods. (artículo en línea) [3p]. Obtenido de: http://www.oxfordjournals.org/our_journals/tropej/online/ma_chap1.pdf (consultado 15/7/08).
5. GISSI-Prevenzione Investigators (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico). Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Lancet 1999; 354: 447-55.
6. Sandoya E. Cómo analizar un ensayo clínico: el estudio ASCOT-BPLA. Rev Urug Cardiol 2006; 21: 35-47.
7. Davis H, Crombie I. What is a systematic review? (sitio web). Disponible en: <http://www.evidence-based-medicine. Co.uk/ebmfiles/WhatisSystreview.pdf> (consultado el 4/6/2008).
8. Crowther M, Cook D. Trials and Tribulations of Systematic Reviews and Meta-Analyses. Hematology 2007; 1: 493-7.
9. Díaz SP, Pita S. Revisiones sistemáticas y metaanálisis (artículo en línea) (Cad Aten Primaria [serie en línea] 2005; 12:109-112. Obtenido de: <http://www.fisterra.com/mbe/investiga/metaanalisis/RSyMetaanalisis.asp> (consultado el 1/7/2008).
10. The Evidence-Based Medicine Working Group. Edited by Gordon Guyatt, Drummond Rennie. User's guides to the medical literature. JAMA & Archives Journal. 2002 Chicago.
11. Stampfer MJ, Hennekens CH, Manson JE, Colditz GA, Rosner B, Willett WC. Vitamin E consumption and the risk of coronary disease in women. N Engl J Med 1993; 328: 1444-9.
12. MRC/BHF Heart Protection Study of antioxidant vitamin supplementation in 20.536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2002; 360: 23-33.
13. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Vitamin E supplementation and cardiovascular events in high-risk patients. N Engl J Med 2000; 342: 154-60.
14. Waters DD, Alderman EL, Hsia J, Howard BV, Cobb FR, Rogers WJ, et al. Effects of hormone replacement therapy and antioxidant vitamin supplements on coronary atherosclerosis in postmenopausal women: a randomized controlled trial. JAMA 2002; 288: 2432-40.
15. Tajar C, Doval H. Evidencias en Cardiología. 5^a ed. Buenos Aires: GEDIC, 2008.
16. BMJ. Clinical Evidence (sitio web). Obtenido de: <http://clinicalevidence.bmjjournals.com/ceweb/conditions/conditions.jsp> (consultado el 4/6/2008).