

ÍNDICE

Editorial

Dagnino et al. 1

Ensayos de opinión: Motivos para escribir un libro. A propósito de mis Angelitos Salvados.

De la Jara..... 2

Artículo de Investigación: Inhibidores directos del Factor Xa para la prevención del tromboembolismo en pacientes sometidos a reemplazo total de cadera o de rodilla. Protocolo de una revisión sistemática.

Neumann et al. 4

Implicaciones clínicas de artículos de investigación básica: Detención Precoz de Estudios Clínicos Randomizados: ¿Beneficio para los pacientes o para el investigador?: Sobrestimación de resultados, Reglas de Detención y Comités de Monitorización de Datos.

Candia et al. 11

Perspectivas: Eje psicosocial familiar: reporte del diseño e implementación de un programa docente para residentes de los programas de postítulo en Medicina Familiar.

Rojas et al. 20

Resumen Estructurado: ¿Son efectivas las intervenciones para reducir el consumo de sodio en la dieta?

Rada 25

Artículos medicina y sociedad: Ambulancias.

Roa 32

EDITORES

Dr. Jaime Cerda Lorca,
Pontificia Universidad Católica de Chile,

Dr. Jorge Dagnino Sepulveda,
Pontificia Universidad Católica de Chile

Dr. Gabriel Rada
Pontificia Universidad Católica de Chile



Editorial

Ars Medica será, a partir de este año, una publicación en línea, abierta a la comunidad nacional e internacional, de acceso libre, con artículos revisados por pares independientes y con un proceso editorial que esperamos sea progresivamente más ágil y amigable gracias al apoyo de *software* especializado y a la mayor ductilidad que permite la publicación digital; en el más breve plazo, será también una revista bilingüe. *Ars Medica* se compromete a respetar y promover los estándares y normas científicas y éticas de las publicaciones científicas.

Ars Medica está abierta y desea ser un canal de expresión para toda la comunidad nacional e internacional interesada en temas relacionados con la medicina y la salud, en toda su diversidad y profundidad. A través de la difusión del conocimiento y de la reflexión e intercambio de opiniones, pretende promover mejores decisiones y políticas a nivel individual, institucional y del Estado. Incluirá trabajos de investigación primaria y secundaria, protocolos de investigación, guías de práctica, análisis crítico, artículos de creación artística, editoriales y artículos de opinión, ensayos, reseñas de libros y de sitios web de interés, comentarios de actualidad y cartas y aportes de los lectores. En síntesis, pretende ser una tribuna donde se promueva la difusión de conocimientos a través de la mayor cantidad de formatos posibles y del uso de las diversas herramientas tecnológicas que la publicación en línea permite.

Ars Medica continúa la tradición de dos revistas previas de la Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Católica que han dejado de publicarse: el **Boletín de la Escuela de Medicina**

y la homónima ***Ars Medica, la antigua***. El Boletín de la Escuela de Medicina colaboró por más de 30 años en la educación de pregrado y la formación médica continua; la primera *Ars Medica*, sirvió durante más de una década a la comunidad académica y a la sociedad, siendo un espacio de reflexión y estudio sobre temas y problemas de frontera entre la ciencia médica, la cultura sanitaria y los valores trascendentes de la persona humana, las humanidades y las artes, la medicina y la salud.

Ars Medica se compromete desde ya con la calidad, la agilidad y la diversidad. Tal es la promesa de los editores y del comité editorial, que trabajarán arduamente para cumplir con estos objetivos. Sin embargo, el éxito depende fundamentalmente de la contribución de los autores, de los pares revisores y de la comunidad de lectores. A los primeros, esperamos encantarlos con un proceso editorial ágil, exigente y colaborador, y con una tribuna que alcance el más amplio prestigio posible. Rogaremos por la colaboración de los segundos, esperando que su trabajo como par revisor de *Ars Medica* constituya un motivo de orgullo académico. Por último, es nuestro profundo anhelo que los lectores encuentren en *Ars Medica* una compañía y un apoyo en la difícil y nunca suficiente ni acabada tarea de reflexionar, crecer y mantenerse al día para mejor cuidar a quienes juramos servir y nos necesitan.

Jorge Dagnino, Jaime Cerda*, Gabriel Rada

Editores *Ars Medica*, Revista de Ciencias Médicas
Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile

*Autor de correspondencia: jcerda@med.puc.cl



Motivos para escribir un libro. A propósito de mis Angelitos Salvados

Jorge Jiménez de la Jara^{1*}

Fecha de envío: 20 de Julio de 2012 - Fecha de aceptación: 3 de Octubre de 2012

Ars Medica tiene el honor de compartir con sus lectores una reflexión escrita por el Profesor Jorge Jiménez de la Jara acerca de las motivaciones que tuvo para escribir el libro *Angelitos Salvados* (Ugbar Editores, Santiago, 2009), en cuyas páginas repasa los antecedentes del gran proyecto social que implicó la lucha contra la mortalidad infantil durante el siglo XX en Chile. En su destacada trayectoria como Médico Pediatra (Pontificia Universidad Católica de Chile y Universidad de Chile) y Magíster en Salud Pública (Johns Hopkins University), el Profesor Jiménez ha ocupado importantes cargos, destacando los de Ministro de Salud (1990–1992), Embajador de Chile en Italia (1995–1998) y Presidente del Consejo Ejecutivo de la Organización Mundial de la Salud (1998–2000). Desde 1998 se desempeña como Profesor Asociado del Departamento de Salud Pública de la Pontificia Universidad Católica de Chile, lugar donde realiza labores de investigación y docencia.

Hay algunos proyectos que toman tiempo, otros que salen rápidamente después de gestaciones inaparentes. No es el caso de los libros, no fue mi caso para escribir sobre una parte de la historia personal y profesional que he vivido como especialista en salud infantil. Me tomó varios años pensar cómo recopilar los antecedentes, cómo expresar las vivencias, cómo tratar de convencerme y convencer que esa epopeya de la salvación de seres inocentes era una historia heroica, espiritual y trascendente que merecía ser contada para no ser olvidada. Había llamas interiores calentando la caldera que generaba energía positiva. Ser hijo y tener un padre ejemplar, tener hijos y criarlos en familia con su madre, haber perdido un hijo y nunca haberlo llorado lo suficiente, haber visto a tantos niños nacer, crecer y desarrollarse como maravillas para ver la alegría de sus progenitores, sentir y sufrir el dolor y la muerte de tantos pequeños por condiciones injustas y evitables.

La pediatría social de mis maestros me fue llenando la mente y la experiencia con hechos, anécdotas, instrumentos, métodos de investigación y acción médica y social, modelos de acción social trascendente y solidaria. Tenía una historia que contar.

En principio traté de hacer un relato lo más “*evidence-based*” posible para seguir la moda de la racionalidad que nos inunda. Muchos datos, cifras, estadísticas llegaron a mi disco duro. Ensayé algunas correlaciones para demostrar lo importante que era nuestro papel como médicos sociales y sentí que había logrado algo bueno. Sin embargo, al consultar con mi editora –indispensables personajes– me di cuenta de que faltaba esa emoción y afecto que le da la fuerza a los relatos. Y recordé decenas de ellas, desde mis propios recuerdos infantiles de la mano de mi padre recorriendo basurales y poblaciones callampas en San Bernardo y el río Maipo, hasta las mías propias como Ministro de Salud conteniendo un brote de sarampión inminente cuarenta años después.

Demoré más de cuatro años en darle esa forma de relato científico pero emocionado. Recurrí a la imagen conmovedora del Velorio del Angelito y me dije que entre miles habíamos salvado muchos Angelitos de la muerte y la enfermedad. Que esas imágenes de la película *Largo Viaje de Kaulen*, la pintura decimonónica de Manuel Antonio Caro, el tapiz y la canción de Violeta Parra no podían ser olvidadas ya que reflejaban una etapa que debíamos resaltar para entender lo que vivimos hoy, en 2011, con miles de jóvenes en las calles pidiendo educación. Ya no piden vida, piden ser mejor educados y mejores personas. El “bono demográfico” que se agita en nuestras calles y necesariamente provoca la revolución que necesitamos, la del conocimiento con equidad de acceso y resultados garantizados para seguir creciendo como sociedad.

1) Departamento de Salud Pública, Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Católica de Chile

*Autor de Correspondencia: jjimenez@med.puc.cl



La prestigiosa revista *The Lancet* (Astudillo, 2011) me ha dado dos páginas para comentar al mundo el valor de *Angelitos Salvados* y me ha abierto la posibilidad de transformarlo en un texto en idioma universal: inglés y digital. El nuevo desafío para mis angelitos chilenos sigue valiendo la pena.

Referencias

Astudillo O. (2011). Saving Chile's angelitos. *The Lancet* **378**, 1771-1772.

Inhibidores directos del Factor Xa para la prevención del tromboembolismo en pacientes sometidos a reemplazo total de cadera o de rodilla. Protocolo de una revisión sistemática

Ignacio Neumann^{1,2,3*}, Gabriel Rada^{2,3}, Juan Carlos Claro^{2,3}, Alonso Carrasco-Labra^{1,4}, Kristian Thorlund¹,
Elie A. Akl^{1,5,6}, Shannon M. Bates^{7,8}, Gordon H. Guyatt^{1,8}

Resumen - Los reemplazos articulares de cadera y la rodilla se encuentran entre los procedimientos quirúrgicos más comunes en América del Norte y Europa y están aumentando en frecuencia. La enfermedad tromboembólica es la complicación médica más frecuente en este tipo de pacientes. Por esta razón, las guías de práctica clínica actuales recomiendan la tromboprolifaxis de rutina con heparinas de bajo peso molecular (HBPM), antagonistas de la vitamina K (AVK) o pentasacáridos sintéticos (fondaparinux) después de estos procedimientos.

Palabras claves: cadera; reemplazo; quirúrgico; rodilla; tromboembólica.

Abstract - Hip and Knee replacements are among the most common surgical procedures in North America and Europe, and are increasing its occurrence. Tromboembolic disease is the most frequent medical complication in patients submitted to these procedures. Due to this reason, clinical practice guidelines suggest rutinary tromboprolifaxis with low molecular weight heparines (LMWH), Vitamin K antagonists (VKA) or synthetic pentasaccharides (fondaparinux) after these procedures.

Keywords: Hip, replacement, surgical, knee, tromboembolic.

Fecha de envío: 15 de Mayo de 2012 - Fecha de aceptación: 20 de Septiembre de 2012

Introducción

Los reemplazos articulares de cadera y la rodilla se encuentran entre los procedimientos quirúrgicos más comunes en América del Norte y Europa (OECD; NCHS, 2010) y están aumentando en frecuencia (Dixon *et al.*, 2004; Kurtz *et al.*, 2005; CIFHI, 2008). La enfermedad tromboembólica es la complicación médica más frecuente en este tipo de pacientes (Phillips *et al.*, 2003; Zhan *et al.*, 2007). Por esta razón, las guías de práctica clínica actuales recomiendan la tromboprolifaxis de rutina con heparinas de bajo peso molecular (HBPM), antagonistas de la vitamina K (AVK) o pentasacáridos sintéticos (fondaparinux) después de estos procedimientos (Geerts *et al.*, 2008; Johanson *et al.*, 2009).

La profilaxis con HBPM o fondaparinux es muy eficaz en reducir la incidencia de tromboembolismo venoso después de un reemplazo de cadera o rodilla (Geerts *et al.*, 2008). Sin embargo, el paciente debe tolerar inyecciones subcutáneas diarias. Los antagonistas de la vitamina K, por otra parte, son la única opción disponible por la vía oral, pero resultan menos eficaces que las HBPM (Mismetti *et al.*, 2004) y requieren de un control cuidadoso (Hirsh, 1991).

Las limitaciones de los anticoagulantes actuales han dado lugar al desarrollo de nuevos fármacos (Bates & Weitz, 2006), incluyendo los inhibidores orales directos del Factor X activado (inhibidores FXa). Esta familia de nuevas drogas tiene las

1) Departamento de Epidemiología Clínica y Bioestadística. Universidad de McMaster, Hamilton, Canadá. 2) Programa de Salud Basado en Evidencias, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile. 3) Hospital Dr. Sótero del Río, Puente Alto, Chile. 4) Unidad de Odontología Basada en Evidencias, Facultad de Odontología, Universidad de Chile, Chile. 5) Departamento de Medicina, Universidad Estatal de Nueva York, Búfalo, NY, USA. 6) Departamento de Medicina Familiar, Universidad Estatal de Nueva York, Búfalo, NY, USA. 7) Instituto de Investigación en Trombosis y Arterioesclerosis, Hamilton, Ontario, Canadá. 8) Departamento de Medicina, Universidad de McMaster, Hamilton, Canadá.

*Autor de correspondencia: ignacio.neumann@gmail.com



ventajas de la administración oral y de una farmacocinética y respuesta anticoagulante predecible (Mueck *et al.*, 2008).

Tres revisiones sistemáticas han evaluado el efecto de los inhibidores FXa en pacientes sometidos a reemplazo total de cadera o rodilla. Dos de estas revisiones (Cao *et al.*, 2010; Turun *et al.*, 2011) incluyeron los mismos ocho estudios que compararon rivaroxaban versus enoxaparina en pacientes sometidos a reemplazo de cadera o rodilla. Los autores de estas revisiones concluyeron que rivaroxaban es superior a enoxaparina basándose en el efecto sobre un outcome compuesto de tromboembolismo venoso sintomático y asintomático. La tercera revisión (Huang *et al.*, 2011) incluyó tres estudios que evaluaron apixaban *versus* enoxaparina en pacientes sometidos a reemplazo total de rodilla. Los autores no encontraron ningún efecto de apixaban en mortalidad, pero sí una reducción en el riesgo de un outcome compuesto de trombosis venosa profunda (TVP) sintomática y asintomática.

Las revisiones sistemáticas existentes tienen múltiples limitaciones. En ellas solo se exploran comparaciones específicas de dos drogas, se pone el foco en eventos asintomáticos detectados a través de venografía rutinaria, sin reportar los efectos absolutos sobre outcomes importantes para los pacientes (como tromboembolismo sintomático) y no se exploran los efectos de las diferentes dosis. Por estas razones, se decidió realizar una nueva revisión sistemática con un enfoque más amplio (Gotsche, 2000), que proporcionara una estimación de los efectos absolutos sobre los outcomes importantes para los pacientes (Guyatt *et al.*, 2011) y que permitiera explorar los efectos de las distintas dosis.

Métodos

Criterios de inclusión y exclusión:

Se utilizarán los siguientes criterios de inclusión:

- Diseño del estudio: cualquier ensayo clínico randomizado.
- Población: individuos sometidos a reemplazo de cadera o rodilla por cualquier causa.
- Intervención: Inhibidores FXa, incluyendo: rivaroxaban, apixaban, edoxabán, YM150, TAK442, betrixaban y LY517717.
- Comparación: cualquier tromboprolifaxis farmacológica o no farmacológica.
- Outcomes: reporte de al menos uno de los siguientes outcomes: mortalidad al final de la profilaxis, mortalidad durante el período de seguimiento, TVP sintomática, Tromboembolismo Pulmonar (TEP), hemorragia mayor (según lo definido por los autores de

cada ensayo), hemorragia intracraneal y sangrado que conduce a la reintervención.

Se excluirán del análisis los estudios que

- Reporten los outcomes de la revisión como compuestos sin dar información de los componentes.
- Presenten comparaciones en que dos variables están siendo evaluadas a la vez (por ejemplo, diferentes drogas con diferentes tiempos de exposición).

Búsqueda

Realizaremos búsquedas electrónicas, sin restricciones de idioma, en las siguientes bases de datos a partir de su fecha de inicio: MEDLINE, EMBASE y el Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados (CENTRAL).

La estrategia de búsqueda se desarrolló con la ayuda de una bibliotecaria con experiencia en búsquedas de revisiones sistemáticas, utilizando la combinación de términos que describan la intervención y la población de interés con un filtro para estudios clínicos randomizados (en el Apéndice 1 se presenta la estrategia de búsqueda completa).

Adicionalmente, para identificar estudios potencialmente pasados por alto en la búsqueda electrónica, dos revisores (AC, IN) de forma independiente revisarán todas las referencias de los estudios incluidos y de las revisiones (narrativas y sistemáticas) identificadas mediante la búsqueda electrónica.

Por último, con el fin de identificar estudios no publicados, dos revisores (JCC, IN) realizarán de forma independiente una búsqueda manual en los resúmenes de las siguientes conferencias: "Congress of the International Society on Thrombosis and Hemostasis" (del 2003 al 2010) y "Annual Proceedings of the American Society of Hematology" (del 2004 al 2010).

Selección de estudios:

A partir de las referencias identificadas por la búsqueda, dos revisores (GR, IN) realizarán de forma independiente la selección de estudios utilizando los criterios de inclusión y exclusión. Cualquier referencia identificada por alguno de estos revisores como potencialmente relevante será evaluada a texto completo. Luego, mediante un formulario estandarizado y piloteado, los mismos revisores identificarán los artículos elegibles para esta revisión. El acuerdo entre los 2 revisores para la etapa de selección de texto completo se evaluará mediante la estadística kappa no ponderada (κ).

Extracción de datos:

Dos revisores (GR, IN) en forma independiente realizarán la extracción de datos. Antes de proceder con el análisis de la información, los datos extraídos por ambos revisores serán comparados y se resolverán los desacuerdos en consenso.

Se recogerá la siguiente información de los estudios incluidos:

- **Características basales de los pacientes incluidos:** edad promedio, proporción de mujeres en la población de estudio, índice de masa corporal promedio, tipo de cirugía, duración de la cirugía, duración de la estadía hospitalaria, proporción de la población con antecedentes de tromboembolismo.
- **Características de la intervención y control:** droga utilizada, dosis, duración, vía de administración y tiempo de la primera dosis.
- **Outcomes:** número de eventos y número de pacientes analizados para cada uno de los outcomes de esta revisión.

Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios incluidos:

Dos revisores (GR, IN) en forma independiente evaluarán el riesgo de sesgo de los estudios incluidos. Con este objetivo, se seguirán los procedimientos sugeridos por la herramienta "Risk of Bias" de la colaboración Cochrane (Bradburn *et al.*, 2007; Friedrich *et al.*, 2007). Para los efectos de esta revisión, estudios con "bajo riesgo de sesgo" se definen como los estudios sin sesgo en todos los dominios de la herramienta "Risk of Bias"; estudios con "riesgo de sesgo incierto" se definen como los estudios con riesgo de sesgo incierto para uno o más dominios; y estudios con "alto riesgo de sesgo" como la presencia de sesgo potencial de un o más dominios. Se evaluará la concordancia entre los 2 revisores para la evaluación de riesgo de sesgo con la estadística kappa ponderada (κ).

En caso de ser necesario, se intentará establecer contacto con los autores para obtener información adicional.

Análisis

Las tres revisiones sistemáticas que han evaluado los efectos de los inhibidores FXa en la tromboprolifaxis de pacientes sometidos a reemplazo de cadera o rodilla sugieren que el riesgo de los outcomes importantes para los pacientes es muy bajo (menos del 1%). Nosotros esperamos un escenario similar en esta revisión.

Estudios de simulación han demostrado que en presencia de eventos de muy baja frecuencia (menos del 1%) los métodos más frecuentes de meta-análisis (el método de de DerSimonian

y Laird, y el de Mantel-Haenszel) pueden producir sesgo en las estimaciones del efecto y los intervalos de confianza correspondientes. El método de Peto odds ratio parece ser el método menos sesgado y el más eficaz para meta analizar eventos infrecuentes (Bradburn *et al.*, 2007).

Por otra parte, también anticipamos estudios sin eventos en ambos grupos ("estudios de cero eventos"). Tradicionalmente, este tipo de estudios se excluyen de los meta-análisis dado que no aportan información sobre la dirección y magnitud relativa del efecto de los tratamientos. Sin embargo, algunos autores argumentan a favor de la inclusión de este tipo de estudios utilizando las llamadas correcciones de continuidad, ya que con este método se obtiene una estimación más conservadora del efecto, se aumenta la precisión y se puede disminuir la heterogeneidad (Friedrich *et al.*, 2007).

Aunque ningún método ofrece una estimación totalmente libre de sesgo cuando los eventos son raros, realizaremos el análisis primario de esta revisión utilizando el método de Peto excluyendo los estudios con cero eventos, y realizaremos análisis de sensibilidad con otros métodos de meta análisis incluyendo los estudios de cero eventos con diferentes correcciones de continuidad (ver análisis de sensibilidad).

Utilizaremos el *software* RevMan 5.1 para realizar los meta-análisis y el *software* GRADEpro 3.6 para resumir los resultados en una tabla de evidencia (llamada perfil de evidencias) y estimar la confianza en los estimadores del efecto (Guyatt *et al.*, 2008). Además de analizar el efecto relativo de los inhibidores FXa en comparación con otras alternativas, vamos a estimar su efecto absoluto directamente meta-analizando las reducciones de riesgo absoluto observadas en cada estudio. El resultado de este análisis será expresado en frecuencias naturales para facilitar su comprensión (Akl *et al.*, 2011).

En el caso de la TVP sintomática, el uso de venografía de rutina en los estudios randomizados puede sesgar la estimación del riesgo absoluto del evento, ya que por un lado la venografía detecta pacientes potencialmente sintomáticos en etapas tempranas que no alcanzan a desarrollar síntomas (se subestima el riesgo del evento sintomático), y por otro, en presencia de una venografía positiva, síntomas menores que normalmente serían ignorados pueden llevar a catalogar el evento como "sintomático" (a su vez, se sobreestima el riesgo del evento sintomático). Por esta razón, además vamos a utilizar información de estudios observacionales para estimar el efecto absoluto de los inhibidores FXa en el outcome TVP sintomática.

Heterogeneidad y análisis de subgrupos

Vamos a evaluar la heterogeneidad mediante el test Chi-cuadrado y la estadística I^2 .

Independientemente del resultado de los test de heterogeneidad, los siguientes subgrupos serán analizados:

1. **Riesgo de sesgo:** evaluado por la herramienta "Risk of Bias" de la colaboración Cochrane. Vamos a comparar las categorías: bajo riesgo de sesgo vs. riesgo de sesgo incierto vs. alto riesgo de sesgo. Estimamos que un bajo riesgo de sesgo se asocia con un tamaño del efecto más pequeño.
2. **Droga utilizada en el grupo intervención:** exploraremos las siguientes categorías: rivaroxaban vs. apixaban vs. otros. Estimamos que no existirán diferencias entre las drogas.
3. **Dosis de la intervención:** clasificaremos la dosis de los inhibidores FXa en alta, intermedia y baja de acuerdo con el rango utilizado en los estudios incluidos. Nuestra hipótesis es que las dosis más altas serían más eficaces en la prevención de eventos tromboticos, pero aumentarían el riesgo de hemorragia.
4. **Duración de la profilaxis:** a corto plazo (14 días o menos) vs. profilaxis extendida (más de 14 días). Planteamos la hipótesis de que la profilaxis extendida sería más eficaz en la prevención de eventos tromboticos, pero puede aumentar el riesgo de hemorragia.

En caso de encontrar más de un subgrupo estadísticamente significativo con el test Chi-cuadrado, se realizará una meta-regresión para comprobar la independencia del efecto de subgrupo.

Este análisis será llevado a cabo con el *software* SAS 9.2.

Evaluación del sesgo de publicación

Evaluaremos la probabilidad de sesgo de publicación gráficamente mediante el uso de Funnel plots.

Manejo de la Información faltante

Intentaremos contactar a los autores de los estudios incluidos para obtener información adicional a la publicada toda vez que esto parezca necesario. El meta-análisis principal se realizará considerando toda la información disponible en las publicaciones de los estudios incluidos así como la obtenida mediante el contacto con los autores. En caso de existir información faltante respecto de los outcomes de esta revisión, se llevará a cabo un

análisis de sensibilidad con supuestos extremos respecto de la información faltante (ver a continuación).

Análisis de sensibilidad

1. **Impacto de la información faltante:** para estimar el impacto de la información faltante, se realizará un análisis con supuestos extremos respecto de la información faltante en el grupo intervención (inhibidores FXa):

- Los participantes no reportados en el grupo intervención tienen dos veces la probabilidad de presentar el outcome que los participantes reportados.
- Los participantes no reportados en el grupo intervención tienen tres veces la probabilidad de presentar el outcome que los participantes reportados.

En ambos casos, se asumirá que los pacientes no reportados en el grupo control tienen la misma probabilidad de presentar el outcome que los reportados.

2. **Método de análisis:** repetiremos el meta-análisis utilizando el método de Mantel-Haenszel con diferentes correcciones de continuidad: 0,5 constante para ambos grupos, el inverso del tamaño del grupo y la corrección de continuidad empírica propuesta por Sweeting et al. (2004).

Referencias

Akl EA, Oxman AD, Herrin J, Vist GE, Terrenato I, Sperati F, Costiniuk C, Blank D & Schunemann H. (2011). Using alternative statistical formats for presenting risks and risk reductions. *The Cochrane database of systematic reviews*, CD006776.

Bates SM & Weitz JI. (2006). The status of new anticoagulants. *British journal of haematology* **134**, 3-19.

Bradburn MJ, Deeks JJ, Berlin JA & Russell Localio A. (2007). Much ado about nothing: a comparison of the performance of meta-analytical methods with rare events. *Statistics in medicine* **26**, 53-77.

Cao YB, Zhang JD, Shen H & Jiang YY. (2010). Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total hip or knee arthroplasty: a meta-analysis of randomized controlled trials. *European journal of clinical pharmacology* **66**, 1099-1108.

CIFHI. (2008). Hip and Knee Replacements in Canada 2007, Annual Report., ed. CIFHI. Ottawa.

Dixon T, Shaw M, Ebrahim S & Dieppe P. (2004). Trends in hip

and knee joint replacement: socioeconomic inequalities and projections of need. *Annals of the rheumatic diseases* **63**, 825-830.

Friedrich JO, Adhikari NK & Beyene J. (2007). Inclusion of zero total event trials in meta-analyses maintains analytic consistency and incorporates all available data. *BMC medical research methodology* **7**, 5.

Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR, Colwell CW & American College of Chest P. (2008). Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* **133**, 381S-453S.

Gotzsche PC. (2000). Why we need a broad perspective on meta-analysis. It may be crucially important for patients. *Bmj* **321**, 585-586.

Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Atkins D, Brozek J, Vist G, Alderson P, Glasziou P, Falck-Ytter Y & Schunemann HJ. (2011). GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. *Journal of clinical epidemiology* **64**, 395-400.

Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, Schunemann HJ & Group GW. (2008). GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *Bmj* **336**, 924-926.

Hirsh J. (1991). Oral anticoagulant drugs. *The New England journal of medicine* **324**, 1865-1875.

Huang J, Cao Y, Liao C, Wu L & Gao F. (2011). Apixaban versus enoxaparin in patients with total knee arthroplasty. A meta-analysis of randomised trials. *Thrombosis and haemostasis* **105**, 245-253.

Johanson NA, Lachiewicz PF, Lieberman JR, Lotke PA, Parvizi J, Pellegrini V, Stringer TA, Tornetta P, 3rd, Haralson RH, 3rd & Watters WC, 3rd. (2009). Prevention of symptomatic pulmonary embolism in patients undergoing total hip or knee arthroplasty. *The Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons* **17**, 183-196.

Kurtz S, Mowat F, Ong K, Chan N, Lau E & Halpern M. (2005). Prevalence of primary and revision total hip and knee arthroplasty in the United States from 1990 through 2002. *The Journal of bone and joint surgery American volume* **87**, 1487-1497.

Mismetti P, Laporte S, Zufferey P, Epinat M, Decousus H & Cucherat M. (2004). Prevention of venous thromboembolism in orthopedic surgery with vitamin K antagonists: a meta-analysis. *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH* **2**, 1058-1070.

Mueck W, Eriksson BI, Bauer KA, Borris L, Dahl OE, Fisher WD,

Gent M, Haas S, Huisman MV, Kakkar AK, Kalebo P, Kwong LM, Misselwitz F & Turpie AG. (2008). Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of rivaroxaban--an oral, direct factor Xa inhibitor--in patients undergoing major orthopaedic surgery. *Clinical pharmacokinetics* **47**, 203-216.

NCHS. (2010). Health, United States, 2009: With Special Feature on Medical Technology. Hyattsville, MD.

OECD. Health at a Glance: Europe 2010. OECD Publishing.

Phillips CB, Barrett JA, Losina E, Mahomed NN, Lingard EA, Guadagnoli E, Baron JA, Harris WH, Poss R & Katz JN. (2003). Incidence rates of dislocation, pulmonary embolism, and deep infection during the first six months after elective total hip replacement. *The Journal of bone and joint surgery American volume* **85-A**, 20-26.

Sweeting MJ, Sutton AJ & Lambert PC. (2004). What to add to nothing? Use and avoidance of continuity corrections in meta-analysis of sparse data. *Statistics in medicine* **23**, 1351-1375.

Turun S, Banghua L, Yuan Y, Zhenhui L, Ying N & Jin C. (2011). A systematic review of rivaroxaban versus enoxaparin in the prevention of venous thromboembolism after hip or knee replacement. *Thrombosis research* **127**, 525-534.

Zhan C, Kaczmarek R, Loyo-Berrios N, Sangl J & Bright RA. (2007). Incidence and short-term outcomes of primary and revision hip replacement in the United States. *The Journal of bone and joint surgery American volume* **89**, 526-533.

Apéndice 1 – Estrategias de búsqueda

A1. MEDLINE:

1. randomized controlled trial.pt.
2. controlled clinical trial.pt.
3. randomized.ab.
4. placebo.ab.
5. drug therapy.fs.
6. randomly.ab.
7. trial.ab.
8. groups.ab.
9. 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8
10. exp animals/ not humans.sh.
11. 9 not 10
12. rivaroxaban.mp.
13. Xarelto.mp.
14. BAY 59-7939.mp.

15. apixaban.mp.
 16. BMS-562247.mp.
 17. edoxaban.mp.
 18. DU-176b.mp.
 19. betrixaban.mp.
 20. YM150.mp.
 21. TAK-442.mp.
 22. LY517717.mp.
 23. PD0348292.mp.
 24. exp Factor Xa/
 25. Factor Xa.mp.
 26. 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25
 27. exp Arthroplasty/
 28. arthroplast*.mp.
 29. exp Joint Prosthesis/
 30. prosth*.mp.
 31. replac*.mp.
 32. knee.mp.
 33. hip.mp.
 34. 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33
 35. 11 and 26 and 34
- A2. EMBASE
1. Clinical trial/
 2. Randomized controlled trial/
 3. Randomization/
 4. Single blind procedure/
 5. Double blind procedure/
 6. Crossover procedure/
 7. Placebo/
 8. Randomized controlled trial\$.tw.
 9. Rct.tw.
 10. Random allocation.tw.
 11. Randomly allocated.tw.
 12. Allocated randomly.tw.
 13. (allocated adj2 random).tw.
 14. Single blind\$.tw.
 15. Double blind\$.tw.
 16. ((treble or triple) adj blind\$.tw.
 17. Placebo\$.tw.
 18. Prospective study/
 19. or/1-18
 20. Case study/
 21. Case report.tw.
 22. Abstract report/ or letter/
 23. or/20-22
24. 19 not 23
 25. exp RIVAROXABAN/
 26. rivaroxaban.mp.
 27. Xarelto.mp.
 28. BAY 59-7939.mp.
 29. exp APIXABAN/
 30. apixaban.mp.
 31. BMS-562247.mp.
 32. edoxaban.mp.
 33. DU-176b.mp.
 34. exp BETRIXABAN/
 35. betrixaban.mp.
 36. YM150.mp.
 37. TAK-442.mp.
 38. LY517717.mp.
 39. PD0348292.mp.
 40. exp blood clotting factor 10a/
 41. Factor Xa.mp.
 42. 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41
 43. exp ARTHROPLASTY/
 44. arthroplast*.mp.
 45. exp joint prosthesis/
 46. prosth*.mp.
 47. replac*.mp.
 48. knee.mp.
 49. hip.mp.
 50. 43 or 44 or 45 or 46 or 47 or 48 or 49
 51. 24 and 42 and 50
- A3. CENTRAL
1. rivaroxaban
 2. BAY 59-7939
 3. apixaban
 4. BMS-562247
 5. edoxaban
 6. DU-176b
 7. betrixaban
 8. YM150
 9. TAK-442
 10. LY517717
 11. PD0348292
 12. Factor Xa
 13. 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13
 14. Arthroplasty
 15. Joint Prosthesis
 16. knee

17. hip

18. 14 or 15 or 16 or 17

19. 13 and 18

Detención Precoz de Estudios Clínicos Randomizados: ¿Beneficio para los pacientes o para el investigador?: Sobrestimación de resultados, Reglas de Detención y Comités de Monitorización de Datos.

Roberto Candia Balboa ^{1,2}
Gabriel Rada ^{1,3,4}

Resumen - Los estudios clínicos randomizados detenidos precozmente por beneficio son cada vez más frecuentes en la literatura médica. La detención precoz se fundamenta en la necesidad ética de ofrecer rápidamente una intervención beneficiosa a toda la población en riesgo, especialmente a los pacientes que son parte de grupo control del estudio. A pesar que la detención se fundamenta en análisis que demuestran beneficio estadísticamente significativo, se sabe que los estudios truncados precozmente tienen riesgo de detectar diferencias que realmente no existen. Este fenómeno se produce porque habitualmente estos estudios son de pequeño tamaño muestral y están sustentados en análisis estadísticos repetitivos, realizados a medida que se reclutan los pacientes. El lector debe ser capaz de detectar estos estudios e identificar las herramientas para disminuir el riesgo de error y sesgo. El objetivo de la presente revisión es dar a conocer las herramientas disponibles para disminuir el riesgo, las estrategias estadísticas para sostener una adecuada detención temprana de un estudio, los comités de monitorización externa de los datos, la evidencia que sustentan estas afirmaciones y las iniciativas que se están llevando a cabo para cuantificar el riesgo y eventualmente ofrecer una solución.

Palabras clave: *Detención precoz por beneficio, estudios truncados por beneficio, O'Brien Fleming, Lan y De Mets, Comités de monitorización de datos, STOPIT-2.*

Abstract - Early stopping by benefit of randomized clinical studies are increasingly frequent in the medical literature. The early detection is based on the ethical need to quickly provide a beneficial intervention to the entire population at risk, particularly to patients who are part of study control group. Although the arrest was based on analyzes that show statistically significant benefit, it is known that early studies truncated have the risk to detect differences that do not exist. This phenomenon occurs because usually these studies have small sample size and are supported by repetitive statistical analyzes performed as patients are recruited. The reader should be able to detect these studies and identify tools to reduce the risk of error and bias. The aim of this review is to present the tools available to reduce risk, the statistical strategies to sustain an adequate early detection of an external monitoring data study committee, the evidence supporting these statements and initiatives that are being carried out to quantify the risk and eventually offer a solution.

Keywords: *Early detection by benefit, stopped studies by benefit, O'Brien Fleming, Lan and De Mets, data monitoring committees, STOPIT-2.*

Fecha de envío: 01 de Junio de 2012 - Fecha de aceptación: 25 de Septiembre de 2012

Introducción

Es práctica habitual que los investigadores a cargo de ensayos clínicos randomizados (ECR) decidan realizar análisis interinos (evaluar los resultados antes de completar el tamaño muestral programado al inicio del estudio), con el objetivo de interrumpir el estudio precozmente si se detectan diferencias

estadísticamente significativas. Esto motiva que los resultados sean obtenidos con un n pequeño, lo que aumenta el riesgo de *error* por azar, sobreestimando el efecto e incluso haciendo parecer efectivas intervenciones que no lo son (Grant *et al.*, 2005; Candia B *et al.*, 2006). En la actualidad no existe consenso entre los distintos grupos de expertos si es mejor completar siempre los estudios de acuerdo al tamaño muestral calculado al inicio, o

1) Unidad de Medicina Basada en Evidencia, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. 2) Departamento de Gastroenterología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile 3) Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile 4) Unidad docente asociada Hospital Dr. Sótero del Río, Pontificia Universidad Católica de Chile.

*Autor de correspondencia: roberto.candia@gmail.com



interrumpir el estudio precozmente (por beneficio o por daño) en el momento que aparece una diferencia estadísticamente significativa, asumiendo el riesgo de *error*, muchas veces fundamentándose en razones éticas (Montori *et al.*, 2005; Candia B *et al.*, 2006; Bassler *et al.*, 2008; Peppercorn *et al.*, 2008).

El objetivo de éste artículo es dar a conocer al investigador algunas de las técnicas estadísticas creadas para disminuir el riesgo de error al interrumpir precozmente un ECR, las características que debieran tener los comités externos que vigilan la realización de tales análisis interinos y las ventajas y desventajas de la interrupción precoz por beneficio.

La encrucijada ética de una detención precoz

Cuando un investigador planifica un estudio, una de sus primeras tareas es calcular el número de pacientes necesarios para demostrar el beneficio de la terapia a investigar (cálculo de tamaño muestral). Este cálculo en algunas ocasiones puede ser impreciso, ya que el efecto real de la intervención puede ser mayor o menor al esperado. Esto nos pone frente a dos situaciones (Peppercorn *et al.*, 2008):

- Si el investigador detecta evidencia suficiente que la terapia en estudio es efectiva antes de completar el ECR, éste podría ser interrumpido para beneficiar a todos los pacientes (incluyendo los que están en el grupo control recibiendo placebo, por ejemplo).
- Al contrario, si el investigador detecta que la nueva terapia es dañina, el ECR debe ser interrumpido para evitar dañar a los que están en el grupo intervención recibiendo la nueva terapia.

Estas afirmaciones engloban a grosso modo la encrucijada ética que genera la interrupción precoz de un ECR:

- Por un lado está la responsabilidad ética con los pacientes reclutados para el estudio, a los cuales se les debe ofrecer la mejor terapia en el momento que se demuestre beneficio.
- Por otro lado está la responsabilidad ética con el resto de la comunidad, ya que una interrupción precoz genera resultados menos creíbles (un n pequeño tiene un mayor riesgo de error tipo I) (Grant *et al.*, 2005; Montori *et al.*, 2005; Candia B *et al.*, 2006).

Hace más de 30 años que existe consenso entre los estadísticos en relación a éste último punto: el realizar múltiples análisis interinos con tamaños muestrales pequeños habitualmente sobrevalora las diferencias en los resultados (Betensky, 1998; Sankoh, 1999; Schulz & Grimes, 2005). Por lo tanto, si la interrupción es por beneficio, éste habitualmente está erróneamente sobrevalorado. A mayor número de análisis interinos, es más probable

encontrar una “*diferencia estadística significativa*” espuria: si se analizan repetidamente los resultados de un estudio a medida que se reclutan pacientes, sólo por azar, en alguno de los cálculos se puede encontrar una diferencia estadística significativa, la que no necesariamente es real (Figura 1).

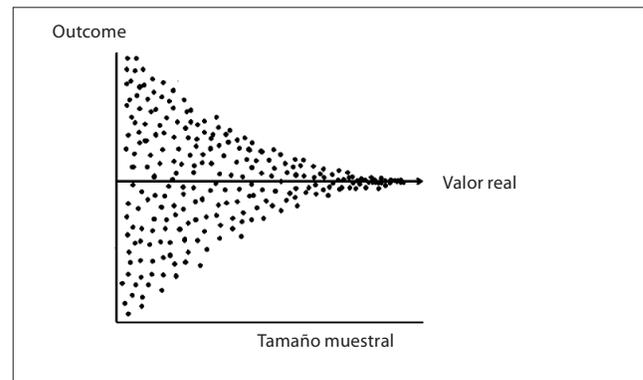


Figura 1.- Esquema que representa el comportamiento de los datos al realizar múltiples repeticiones de un estudio con distinto tamaño muestral. Cuando el estudio se repite con tamaños muestrales pequeños, la variación del outcome es azarosa. A mayor tamaño muestral, la variación del outcome del estudio se acerca con mayor precisión al valor real (el que se obtiene al aplicar la intervención a toda la población). Un estudio detenido precozmente genera datos imprecisos, ya que es el reflejo de múltiples análisis interinos realizados con un n pequeño (Candia B *et al.*, 2006).

Este fenómeno es análogo al que se produce al repetir un experimento en múltiples ocasiones: si la hipótesis nula es real (es decir, no existe diferencia entre los grupos), el realizar múltiples veces un experimento aumenta la probabilidad de encontrar diferencias que no existen en alguna de esas repeticiones, sólo por azar (error tipo I).

Por todo lo expresado anteriormente queda claro por qué esta encrucijada ética no está resuelta. Para algunos investigadores la interrupción precoz siempre llevará a una interpretación equivocada de los datos, por lo tanto, nunca se debiera aceptar ésta conducta, mientras que otros aún debaten activamente en qué situación ésta acción podría ser apropiada. Esta discusión parte de la posibilidad cierta que en algunos casos efectivamente una intervención puede tener un beneficio mayor al presupuestado inicialmente. En pocas palabras, tenemos por un lado la intención de evitar la inadecuada estimación del efecto, pero por otro queremos evitar que los estudios se prolonguen cuando ya sabemos que existe beneficio. En un intento de resolver este punto es que se han creado una serie de test estadísticos o reglas de detención, las que describiremos a continuación.

Técnicas o Reglas de Detención precoz por beneficio: que saber de ellas

Estas técnicas estadísticas fueron creadas como una forma de "corregir" el riesgo de error tipo I inherente al menor tamaño muestral y al alto número de análisis interinos que implica una detención precoz. Se fundamentan en el hecho que el nivel de significancia estadística necesario para interrumpir tempranamente un estudio por beneficio debe ser más exigente que el clásico $p < 0,05$ exigido al final del estudio, donde el reclutamiento y el seguimiento de pacientes se ha completado. Así, exigiendo un valor p menor, con menor frecuencia se interrumpirá un estudio, por ende, es más difícil cometer un error tipo I y sobrestimar diferencias. Las técnicas más simples corresponden a Pocock (creada en 1977), Peto-Haybittle y O'Brien-Fleming (creada en 1979) (O'Brien & Fleming, 1979; Betensky, 1998; Schulz & Grimes, 2005), y todas ellas exigen que el número de análisis interinos sea programado a priori y a intervalos constantes (por ejemplo, si se realizaran 3 análisis, 2 interinos y el final, cada uno debe realizarse al completar un tercio del reclutamiento de pacientes). A continuación describiremos las características generales de cada una de éstas técnicas.

La regla de Pocock fue la primera en ser utilizada. Es una técnica estadística que calcula un valor p más exigente mientras mayor es el número de análisis interinos programados. A diferencia de otras técnicas, Pocock establece un valor p que es constante, es decir, es el mismo tanto en el primer como en el último análisis de datos. Esta técnica tiene 2 problemas:

- El primero está en el valor p necesario para demostrar diferencia estadística significativa al final del estudio, el que es mucho menor a 0,05. Por lo tanto, en ocasiones un valor clásicamente significativo puede no serlo al aplicar Pocock, por el sólo hecho de realizar análisis interinos. Por ejemplo, con sólo 2 análisis interinos, al aplicar la técnica de Pocock, el valor p necesario para demostrar diferencia estadística significativa es $p < \alpha = 0,029$ (ver tabla 1). Así, el hallazgo de un valor $p = 0,03$ al final del estudio no permitiría establecer diferencia estadística significativa.
- El segundo es su baja exigencia para detener tempranamente un estudio. Por ejemplo, si se programan 2 análisis interinos (3 en total si agregamos el análisis final), basta con demostrar un $p < 0,022$ para detener el estudio con el primer análisis (Pocock, 2006).

Por estas razones, en la actualidad es una técnica poco utilizada.

La técnica de Peto-Haybittle establece un nivel de significancia alto para demostrar diferencia estadística en los análisis interinos, habitualmente un $p < 0,001$, el que es constante independiente del número de análisis interinos, y prácticamente no castiga el nivel de significancia estadística en el análisis final (a diferencia de Pocock). El defecto está en que el valor p no cambia si se programan 2 o 100 análisis interinos, lo que no se correlaciona con la realidad, ya que a mayor número de análisis, mayor es el riesgo de error tipo I, y mayor es el riesgo de sobrestimar los resultados (ver tabla 1).

La técnica de O'Brien-Fleming es simple y no posee los defectos antes mencionados. Para explicarla recurriremos al concepto de "gasto del valor p "* (Muñoz N & Bangdiwala, 2000; Schulz & Grimes, 2005):

- Sabemos que sólo por azar a menor tamaño muestral, menor número de eventos observados y mayor riesgo de encontrar diferencias donde realmente no existen (es decir, mayor riesgo de error tipo I o error alfa) (Candia B *et al.*, 2006).
- Igualmente, a mayor número de análisis interinos mayor es la probabilidad que sólo por azar encontremos un resultado estadísticamente significativo irreal (también es un error tipo I)
- La técnica o regla de detención temprana de O'Brien-Fleming busca traducir éste riesgo de error a través del concepto de "gasto del valor p ".
- Este "gasto" se refiere a la forma como se consume valor p a medida que se realizan análisis interinos, o, en otras palabras, la forma como se gasta la probabilidad tolerada de error tipo I para el estudio. En términos más simples: cuando un investigador planifica un estudio asume un valor inicial de error alfa tolerable, el que corresponde al estándar para definir diferencia estadística significativa: habitualmente 5%^{2*}. Ésta probabilidad de 5% se "gasta" a medida que se realizan análisis interinos.
- A mayor número de análisis interinos programados, mayor es el gasto de valor p .
- Así, si se programa un análisis de resultados (sólo al completar el tamaño muestral programado al inicio del estudio) no se produce un "gasto" de la probabilidad de error alfa, por lo tanto puedo definir la detección de diferencias estadísticamente significativas con un valor $p = \alpha < 0,05$. Se asume que al final del estudio el investigador posee la información "completa", por lo tanto puede utilizar $p < 0,05$ como límite de significancia estadística.
- Al realizar 2 o más análisis interinos el investigador "gasta" valor p . Es decir, dado que "gasté" error alfa al realizar más de

1)* Estrictamente hablando el concepto de "gasto de p " o más bien "función de gasto" del valor p fue introducido por Lan y De Mets, para establecer reglas de detención en forma continua, sin la necesidad de programar los Análisis Interinos a priori, sin embargo, lo vamos a utilizar acá con una finalidad didáctica.

un análisis de resultados, necesito obtener un valor p mucho menor a 0,05 en cada uno de esos análisis para demostrar diferencia.

- Lo anterior también se puede leer de la siguiente forma: dado que los análisis interinos son obtenidos con tamaños muestrales menores al programado al inicio del estudio, la información disponible con esos datos es menor, por lo que requiero de un límite de significancia mayor (es decir, un valor p mucho menor) para demostrar diferencia estadística.
- Mientras mayor es el número de análisis interinos programados, más temprano es el primer análisis en relación al reclutamiento de pacientes. O'Brien-Fleming ofrece un "gasto" progresivo del valor p : es mayor la exigencia mientras más temprano es el análisis interino. Así, con el primer análisis se debe obtener un valor p muy pequeño para demostrar diferencia estadística significativa, esta exigencia va disminuyendo a medida que aumenta el tamaño muestral (análisis interinos más tardíos).
- Con todo lo anterior se entiende que interrumpir tempranamente un estudio es difícil, improbable, ya que necesito encontrar un valor p muy pequeño para demostrar diferencia estadística, y es más pequeño mientras más temprano es el análisis interino.
- A diferencia de Peto, ésta técnica castiga el valor p final necesario para demostrar diferencia estadística significativa, pero el castigo es menor que el propuesto por Pocock (ver tabla 1).

Con posterioridad se creó una técnica estadística para sustentar análisis interinos no programados y permitir de esa forma una mayor flexibilidad para la detención temprana de un ECR. La más utilizada es la propuesta por Lan y De Mets (DeMets & Lan, 1994; Betensky, 1998). Esta técnica utiliza una *función de gasto del error alfa*. Esta función es una fórmula matemática que define el valor p necesario para demostrar diferencia estadística a medida que se reclutan pacientes. De esta forma se pueden realizar análisis interinos no programados, asumiendo que el gasto del valor p se va a comportar de acuerdo a lo definido por esta función (Lan & DeMets, 1983; DeMets & Lan, 1994; Schulz & Grimes, 2005). Esta "función" puede ser aplicada al concepto teórico entregado por O'Brien-Fleming y es una de las más utilizadas en la actualidad.

Para comprender con mayor facilidad estas diferencias, en la Tabla 1 se exponen 3 estudios hipotéticos con 1, 2, 3 y 4 análisis

interinos, el "gasto" del valor p asociado a cada situación y a cada técnica estadística antes descrita (Schulz & Grimes, 2005; Pocock, 2006).

Tabla 1.- Estudios hipotéticos, en donde se programan 1, 2, 3 y 4 análisis interinos más el análisis final. Se detallan las reglas de detención de Pocock, Peto y O'Brien Fleming en las distintas situaciones (Schulz & Grimes, 2005; Pocock, 2006).

En suma, todas las técnicas justifican la detención temprana de un ECR castigando el valor p necesario para la interrupción: mientras mayor es el número de análisis interinos programados mayor es el nivel de significancia estadística exigido para detener el estudio. Pocock establece reglas de detención donde el valor p es castigado en forma simétrica a lo largo de todo el análisis, incluido el análisis final. Peto establece un valor p altamente exigente uniforme para todos los análisis interinos, sin castigar en forma substancial el valor p del análisis final. O'Brien-Fleming castiga el valor p dependiendo no sólo de la cantidad de análisis interinos programados, también según si el análisis interino es más cercano al inicio del estudio (menor n , mayor castigo), además de castigar también el valor p en el análisis final.

Ahora, si bien estas "reglas" son ampliamente usadas, no existe consenso en su real utilidad, ya que a pesar de existir un menor riesgo de detención temprana dada la mayor exigencia estadística, el riesgo teórico de encontrar un resultado altamente significativo espurio dado sólo por azar, en contexto de un número bajo de eventos observados, nunca va a ser soslayado (Candia B *et al.*, 2006). Por lo tanto, estas técnicas sólo disminuyen la probabilidad de error sin aplacarlo totalmente.

Además no es claro que se deban utilizar como elemento único para decidir la interrupción de un ECR, ya que cada una de éstas técnicas fueron diseñadas para analizar sólo un aspecto de una terapia, no permitiendo evaluar en plenitud los efectos de la intervención, por ejemplo, la tolerancia a la droga, efectos adversos, adherencia a terapia, etc., todos elementos importantes al momento de analizar los resultados de un estudio (Sankoh, 1999; Sydes & Parmar, 2008). Por ésta razón se han creado iniciativas cuyo objetivo es evaluar el riesgo de error asociado a la detención precoz, el n mínimo necesario para disminuir este riesgo y determinar el momento más adecuado para realizar un primer análisis interino.

2)* Esto significa que si yo repito el mismo estudio 100 veces, en 5 de esas repeticiones puedo encontrar diferencia donde realmente no existe, por lo tanto tolero un riesgo de error tipo I de 5%, lo que es igual a decir $p < \alpha = 0.05$.

Tabla 1

Número de Análisis Interinos	Análisis Interinos	Pocock	Peto- Haybittle	O'Brien-Fleming
1	1	0,029	0,001	0,005
	2 (reclutamiento completo)	0,029	0,0498	0,048
2	1	0,022	0,001	0,0005
	2	0,022	0,001	0,014
	3 (reclutamiento completo)	0,022	0,0495	0,045
3	1	0,018	0,001	0,0001
	2	0,018	0,001	0,004
	3	0,018	0,001	0,019
	4 (reclutamiento completo)	0,018	0,0492	0,043
4	1	0,016	0,001	0,00001
	2	0,016	0,001	0,0013
	3	0,016	0,001	0,008
	4	0,016	0,001	0,023
	5 (reclutamiento completo)	0,016	0,0489	0,041

Revisiones sistemáticas de estudios truncados por beneficio: ¿Error, Sesgo o solución al problema?

Como vimos en los párrafos anteriores, la detención precoz por beneficio tiene riesgo de error y sobrestimación de los resultados. La razón técnica ya ha sido expuesta y en términos de evidencia lo avala la iniciativa STOPIT-1 (Montori *et al.*, 2005).

Esta iniciativa correspondió a una revisión sistemática que buscó todos los estudios detenidos precozmente publicados por beneficio, independiente del tópico. Esta revisión muestra que los estudios truncados por beneficio son cada vez más frecuentes, habitualmente son publicados en revistas de alto impacto, a pesar que con frecuencia sobrestiman el beneficio, mostrando efectos de tratamiento de gran magnitud, muchas veces poco plausibles. Este fenómeno tiene una relación inversa con el número de eventos observados que definen el outcome: mientras menor es el número de eventos mayor es la sobrestimación del efectos, es decir, mayor es el error. Muchos de estos estudios fueron posteriormente rebatidos por estudios de mayor tamaño muestral, lo que se conoce como "regresión a la verdad" (Montori *et al.*, 2005; Candia B *et al.*, 2006).

Una forma de solucionar este fenómeno es a través de la realización de revisiones sistemáticas. Desde un punto de vista teórico, una revisión sistemática de tamaño razonable puede estimar un efecto con una precisión muy adecuada, a pesar de incluir estudios truncados por beneficio. Lo anterior ocurre

porque los estudios detenidos precozmente tienen pocos eventos que definen el outcome, por lo tanto su peso al ser mezclados con otros estudios de mayor tamaño muestral, con más eventos y por tanto con resultados más representativos y de mayor precisión, permiten finalmente soslayar el error y corregir el hallazgo inicial (Hughes *et al.*, 1992). Esta afirmación fue evaluada mediante estudios de simulación computacional en donde se generaron meta-análisis sólo a partir de estudios ficticios truncados por beneficio, con sobrestimación de los resultados. Al mezclar estudios que han seguido reglas de detención adecuadas (O'Brien Fleming) los autores observaron, a través de este modelo computacional, que el riesgo de sobrestimar el efecto es mínimo. En la realidad habitual es poco probable que una revisión sistemática incluya sólo estudios detenidos precozmente, por lo tanto la mezcla se produce con estudios de mayor tamaño muestral, lo que minimizaría la sobrestimación del efecto (Goodman, 2007). Esta afirmación es discutida activamente por otros autores. Una revisión posterior evaluó el efecto de la inclusión de estudios truncados por beneficio en revisiones sistemáticas reales (Bassler *et al.*, 2007). Hasta el año 2007 los autores detectaron 96 revisiones sistemáticas que habían incluido al menos un estudio detenido precozmente por beneficio, de ellas el 46% incluyó 2 o más. En el 71% los autores de las revisiones no mencionaron la presencia de estudios con esta característica y, más aún, sólo el 2% la tuvo en consideración desde el punto de vista de la evaluación de la calidad metodológica. En el 17% de estas revisiones los

estudios detenidos precozmente por beneficio contribuyeron a más del 40% el “peso” global del meta-análisis. Por lo anterior se puede asumir que en las revisiones sistemáticas que incluyen estudios truncados por beneficio existe riesgo de sobrestimar los resultados, lo que se opone a los hallazgos generados por modelos computacionales.

Todos estos datos apoyan el concepto que los estudios truncados por beneficio pueden generar resultados erróneos, principalmente por sobrestimación del efecto de las terapias, sin embargo, el último punto abre una nueva arista en el problema: si bien la sobrestimación es azarosa, por lo tanto es un “error” desde el punto de vista metodológico, también es cierto que la dirección del error parece ser siempre la misma (sobrestimar más que minimizar los efectos de las terapias), además, dado que estos estudio se publican en revistas de alto impacto, pueden producir una especie de “congelamiento” en las publicaciones posteriores relacionadas al mismo tópico, especialmente aquellas con resultados cuyo efecto es menor o negativo, induciendo al sesgo de publicación. Este aspecto afecta directamente la metodología de revisiones sistemáticas que incluyen estudios detenidos por beneficio.

Con lo anterior podemos convenir que el error inicial se podría transformar en sesgo cuando los datos publicados inhiben la comunicación de nuevos estudios con resultados negativos (o menos “espectaculares”), induciendo un potencial sesgo de publicación y finalmente generando una sobrestimación genuina del efecto incluso en revisiones sistemáticas, dado el potencial alto peso de los datos truncados en los metanálisis correspondientes (Bassler *et al.*, 2007). Este aspecto persiste en activa discusión.

Iniciativa STOPIT-2 y Métodos Bayesianos

En la actualidad se está llevando a cabo un estudio metodológico internacional llamado STOPIT-2 (Bassler *et al.*, 2008; Briel *et al.*, 2009), el que pretende zanjar la disyuntiva antes expuesta. Para ello los autores se han planteado 3 objetivos globales:

- Cuantificar la magnitud del error generado por estudios truncados por beneficio mediante la comparación de sus resultados con los obtenidos de fuentes más confiables.
- Determinar los factores que predicen el error en estos estudios detenidos precozmente.
- Identificar si otras metodologías estadísticas solucionan el riesgo de error en la detención temprana.

Para resolver el primer punto los autores pretenden comparar los resultados de estudios truncados por beneficio con los obtenidos de revisiones sistemáticas del mismo tópico. Las revisiones sistemáticas, al tener un tamaño muestral mayor, nos proporcionan una estimación del efecto más confiable. Si mediante esta comparación se confirman y cuantifican estas diferencias los investigadores de STOPIT-2 pretenden identificar los factores que independientemente permiten predecir esta sobrestimación, con el objetivo de tomar medidas para solucionar el problema. Esto se realizará mediante análisis multivariados que evaluarán las reglas de detención utilizadas, la calidad metodológica de los estudios truncados y el número de eventos observados al momento de la detención (Silva & Benavides, 2001; Bassler *et al.*, 2008).

El último punto se refiere a la evaluación de métodos estadísticos Bayesianos como una alternativa para solucionar el problema. Los métodos estadísticos Bayesianos fueron propuestos por Thomas Bayes en el siglo XVII, basándose en una teoría estadística diametralmente distinta al método Frecuentista, que es el modelo que se utiliza casi de regla en la actualidad para evaluar hipótesis en medicina. Las razones de éste fenómeno se escapan de los objetivos de este artículo, pero están relacionados a la mayor simpleza de los métodos Frecuentistas. A continuación se describirán las diferencias entre ambos métodos:

- Los modelos Frecuentistas parten del supuesto que el parámetro poblacional a inferir es la constante y los estimadores puntuales medidos en las muestras (en los estudios) son aleatorios. Es por esta razón que cuando expresamos los resultados de un estudio se asume que tal valor es sólo una “estimación” del valor real, por lo tanto no es exacto y tiene riesgo de error (error alfa, error beta). Exceptuando el cálculo del tamaño muestral, este método no requiere de un estimador puntual inicial de la variable en estudio para la realización de los cálculos estadísticos posteriores, toda esa información se obtiene del estudio. Habitualmente las diferencias se estiman a través del cálculo de un “intervalo de confianza”.
- El modelo Bayesiano asume que el parámetro poblacional a inferir con un estudio es aleatorio, mientras que los datos medidos en las muestras (en los estudios) son las constantes, es decir, todo lo contrario al modelo Frecuentista. Bajo este supuesto, lo único *real* son los datos obtenidos de los estudios y el parámetro poblacional se infiere a partir de la suma de un conocimiento a priori (otorgado por estudios previos o sólo por la experiencia) más el obtenido a través del estudio en desarrollo. Así, el valor poblacional del parámetro en estudio “varía” según el grado de información que manejemos: mientras en más ocasiones

se realiza un experimento, más información se obtiene. Finalmente todos estos datos son integrados, entregándonos una estimación del valor que buscamos, que es el que teóricamente se obtendría al aplicar la intervención a toda la población (Silva & Muñoz, 2000; Silva & Benavides, 2001; Grant *et al.*, 2005). El modelo Bayesiano no posee el problema del cálculo del tamaño muestral: cada evento observado es información nueva que puede ser integrada y que su conjunto me permitirán deducir el parámetro poblacional que estoy buscando.

Considerando lo anterior, si los datos obtenidos en un ECR son analizados desde el punto de vista estadístico con un modelo Bayesiano, el análisis podría ser continuo: todo estudio podría ser interrumpido en el momento que los datos disponibles aplicados al teorema me otorguen un estimador del parámetro poblacional estable, que no variará a pesar de un mayor reclutamiento de pacientes y a un mayor número de eventos observados. Esta variación del efecto se cuantifica, en términos bayesianos, a través de un "Intervalo de Credibilidad", el que permite determinar la existencia de diferencias estadísticamente significativas.

Si bien todo lo anterior parece apoyar el uso de métodos Bayesianos para argumentar una interrupción temprana, esto no está probado por evidencia categórica, por ésta razón uno de los objetivos del STOPIT-2 es evaluar este punto (Silva & Benavides, 2001; Briel *et al.*, 2009).

Comités de Monitorización de Datos: Qué son y su utilidad en la detención temprana de un ECR.

Otra forma de disminuir el riesgo de error en la detención temprana es evitar tomar decisiones utilizando como único parámetro una regla detención estadística, dado los defectos antes mencionados de éstas técnicas. Bajo este concepto es que se han creado los Comités de Monitorización de Datos (CMD). Un CMD es un grupo multidisciplinario de profesionales cuya función es revisar periódicamente la eficacia y seguridad de los datos generados en un ECR y de esa forma evaluar la continuidad y/o eventual modificación del protocolo de un ECR.

Los cambios en el protocolo del estudio se refieren a la detención del reclutamiento de pacientes, lo que conlleva a la interrupción precoz del estudio; o al contrario, aumentar el tamaño muestral si la evidencia no es suficiente con los datos obtenidos al completar el n inicialmente estimado. También pueden sugerir cambiar el tiempo de seguimiento de los pacientes planificado por protocolo y de ésta forma informar y publicar los datos antes

o después del tiempo inicialmente protocolizado (Grant *et al.*, 2005). La ventaja de contar con un CMD en un ECR se refiere a su capacidad de integrar toda la información disponible, tanto en términos de beneficio y efectos adversos de la terapia tanto con los datos obtenidos del ECR en desarrollo, como la evidencia proporcionada por otros estudios. Esta última muchas veces no está disponible al momento de planificar el protocolo inicial, pero puede aparecer a lo largo de su desarrollo y debe ser considerada al momento de tomar una decisión de interrupción precoz. Como se observa, la regla de detención es *sólo una* de las herramientas disponibles para decidir la modificación de un protocolo.

En la actualidad su utilidad práctica ha sido avalada por la FDA, la que recomienda su utilización, sin embargo, su estructura y funciones específicas son aún temas de discusión. El año 2005 el grupo de estudio DAMOCLES (Data Monitoring Committees: Lessons, Ethics and Statistics) propuso una serie de recomendaciones que se pueden resumir en los siguientes puntos (Sydes *et al.*, 2004; Grant *et al.*, 2005):

- Todo ECR debiera tener un CMD dentro de su protocolo, y su estructura y funciones deben ser establecidas a priori, idealmente antes de comenzar el reclutamiento de pacientes.
- El CMD es una entidad que cumple un rol asesor, ya que las decisiones que se toman son sugerencias para los investigadores a cargo del ECR, siendo finalmente éstos últimos los responsables del desarrollo del protocolo.
- El número de miembros del CMD es variable según las funciones asignadas. Este panel de expertos sugiere un número de 3 a 8 miembros, idealmente un número impar, en el caso que se requiera tomar una decisión vía votación.
- Para evitar conflictos de interés, los miembros deben ser externos al estudio, y así conservar su independencia al momento de tomar decisiones relacionadas al protocolo del ECR.
- En relación a los miembros del CMD se sugiere que debe existir al menos un presidente o líder, con experiencia en la toma de decisiones en términos de medicina basada en evidencia; profesionales clínicos relacionados y actualizados en el tema en estudio; un estadístico que conozca y/o esté familiarizado con temas clínicos; y un experto en temas éticos.
- Las decisiones tomadas por el CMD pueden ser equivocadas. Por ésta razón se debe insistir en una serie de puntos que minimizan el riesgo de error: la profesionalización de sus miembros, claridad en sus funciones y atribuciones, revisión minuciosa de la evidencia disponible y en constante aparición, resolución de diferencias de opinión por discusión activa de sus miembros.

Ahora, si bien los CMD permiten tener una apreciación más completa al momento de decidir una interrupción de un estudio, sus decisiones no están exentas de sesgo, como lo esboza una revisión sistemática de reciente publicación (Tharmanathan *et al.*, 2008), por lo tanto, si bien su presencia ayuda en la toma de decisiones, no garantiza que los resultados de un ECR detenidos precozmente sean confiables.

Conclusiones

El conocer como evaluar si un estudio tiene riesgo de error y/o sesgo es una herramienta necesaria en la actualidad, dada la gran cantidad de literatura que se publica día a día. La evaluación de la validez interna de un estudio es una herramienta crítica en la pesquisa de sesgo, sin embargo, el sesgo no es la única fuente de resultados alejados de la "verdad". El cálculo de tamaño muestral y la detención precoz de ensayos clínicos randomizados son elementos relevantes en el riesgo de error por azar en los resultados de un estudio, por lo tanto son puntos que también deben ser evaluados críticamente al momento de aplicar evidencia científica en nuestra práctica clínica. El conocer las reglas de detención precoz, la forma como se aplican y los CMD son las herramientas necesarias para evaluar este punto.

Nuestro país requiere de profesionales altamente capacitados y formados en la comprensión y revisión crítica de la evidencia clínica, ya que son ellos en conjunto con médicos subespecialistas expertos en cada patología los encargados de definir programas de salud, normas y protocolos frente a problemas clínicos específicos, basados en evidencia y costo-efectividad. Esto es crítico al momento de decidir aplicar a nivel masivo nuevas intervenciones avaladas por estudios idealmente con bajo riesgo de error por azar y de alta calidad metodológica y, en el futuro próximo, estos profesionales serán los encargados del desarrollo de evidencia clínica de alta calidad en nuestro país.

Referencias:

- Bassler D, Ferreira-Gonzalez I, Briel M, Cook DJ, Devreux PJ, Heels-Ansdell D, Kirpalani H, Meade MO, Montori VM, Rozenberg A, Schunemann HJ & Guyatt GH. (2007). Systematic reviewers neglect bias that results from trials stopped early for benefit. *Journal of clinical epidemiology* **60**, 869-873.
- Bassler D, Montori VM, Briel M, Glasziou P & Guyatt G. (2008). Early stopping of randomized clinical trials for overt efficacy is problematic. *Journal of clinical epidemiology* **61**, 241-246.
- Betensky RA. (1998). Construction of a continuous stopping boundary from an alpha spending function. *Biometrics* **54**, 1061-1071.
- Briel M, Lane M, Montori VM, Bassler D, Glasziou P, Malaga G, Akl EA, Ferreira-Gonzalez I, Alonso-Coello P, Urrutia G, Kunz R, Culebro CR, da Silva SA, Flynn DN, Elamin MB, Strahm B, Murad MH, Djulbegovic B, Adhikari NK, Mills EJ, Gwadrý-Sridhar F, Kirpalani H, Soares HP, Abu Elnour NO, You JJ, Karanicolas PJ, Bucher HC, Lampropulos JF, Nordmann AJ, Burns KE, Mulla SM, Raatz H, Sood A, Kaur J, Bankhead CR, Mullan RJ, Nerenberg KA, Vandvik PO, Coto-Yglesias F, Schunemann H, Tuche F, Chrispim PP, Cook DJ, Lutz K, Ribic CM, Vale N, Erwin PJ, Perera R, Zhou Q, Heels-Ansdell D, Ramsay T, Walter SD & Guyatt GH. (2009). Stopping randomized trials early for benefit: a protocol of the Study Of Trial Policy Of Interim Truncation-2 (STOPIT-2). *Trials* **10**, 49.
- Candia B R, Letelier S LM & Rada G G. (2006). Estudios randomizados interrumpidos precozmente por beneficio: ¿Muy buenos o muy malos? *Revista médica de Chile* **134**, 1470-1475.
- DeMets DL & Lan KK. (1994). Interim analysis: the alpha spending function approach. *Statistics in medicine* **13**, 1341-1352; discussion 1353-1346.
- Goodman SN. (2007). Stopping at nothing? Some dilemmas of data monitoring in clinical trials. *Annals of internal medicine* **146**, 882-887.
- Grant AM, Altman DG, Babiker AB, Campbell MK, Clemens FJ, Darbyshire JH, Elbourne DR, McLeer SK, Parmar MK, Pocock SJ, Spiegelhalter DJ, Sydes MR, Walker AE, Wallace SA & group Ds. (2005). Issues in data monitoring and interim analysis of trials. *Health technology assessment* **9**, 1-238, iii-iv.
- Hughes MD, Freedman LS & Pocock SJ. (1992). The impact of stopping rules on heterogeneity of results in overviews of clinical trials. *Biometrics* **48**, 41-53.
- Lan G & DeMets DL. (1983). Discrete sequential boundaries for clinical trials. *Biometrika* **70**, 659-663.
- Montori VM, Devreux PJ, Adhikari NK, Burns KE, Eggert CH, Briel M, Lacchetti C, Leung TW, Darling E, Bryant DM, Bucher HC, Schunemann HJ, Meade MO, Cook DJ, Erwin PJ, Sood A, Sood R, Lo B, Thompson CA, Zhou Q, Mills E & Guyatt GH. (2005). Randomized trials stopped early for benefit: a systematic review. *Jama* **294**, 2203-2209.
- Muñoz N SR & Bangdiwala SI. (2000). Análisis interino en ensayos clínicos: una guía metodológica. *Revista médica de Chile* **128**, 935-941.

- O'Brien PC & Fleming TR. (1979). A multiple testing procedure for clinical trials. *Biometrics* **35**, 549-556.
- Peppercorn J, Buss WG, Fost N & Godley PA. (2008). The dilemma of data-safety monitoring: provision of significant new data to research participants. *Lancet* **371**, 527-529.
- Pocock SJ. (2006). Current controversies in data monitoring for clinical trials. *Clinical trials* **3**, 513-521.
- Sankoh AJ. (1999). Interim Analyses: An Update of an FDA Reviewer's Experience and Perspective*. *Drug Information Journal* **33**, 165-176.
- Schulz KF & Grimes DA. (2005). Multiplicity in randomised trials II: subgroup and interim analyses. *Lancet* **365**, 1657-1661.
- Silva LC & Benavides A. (2001). El enfoque bayesiano: otra manera de inferir. *Gaceta Sanitaria* **15**, 341-346.
- Silva LC & Muñoz A. (2000). Debate sobre métodos frecuentistas vs bayesianos. *Gaceta Sanitaria* **14**, 482-494.
- Sydes MR & Parmar MK. (2008). Interim monitoring of efficacy data is important and appropriate. *Journal of clinical epidemiology* **61**, 203-204.
- Sydes MR, Spiegelhalter DJ, Altman DG, Babiker AB, Parmar MK & Group D. (2004). Systematic qualitative review of the literature on data monitoring committees for randomized controlled trials. *Clinical trials* **1**, 60-79.
- Tharmanathan P, Calvert M, Hampton J & Freemantle N. (2008). The use of interim data and Data Monitoring Committee recommendations in randomized controlled trial reports: frequency, implications and potential sources of bias. *BMC medical research methodology* **8**, 12.

Eje psicosocial familiar: reporte del diseño e implementación de un programa docente para residentes de los programas de postítulo en Medicina Familiar

Pamela Rojas ¹, Gabriela Soto ², Philippa Moore ¹, Paulina Rojas ¹, Javiera Léniz ¹, Gladys Moreno ¹

Resumen - Cada vez más se acepta que la atención integral en salud requiere un foco de abordaje que esté puesto en la persona y su familia y no solo en la enfermedad o sus consecuencias. En concordancia con esta idea, con los objetivos propuestos para los Programas de Postítulo de Medicina Familiar de la Pontificia Universidad Católica de Chile, con las necesidades percibidas por docentes y residentes y con la literatura disponible en relación con el currículo de esta especialidad, se trabajó en la revisión de la formación que los residentes de estos programas recibían con respecto a aspectos psicosociales y familiares.

En respuesta a este análisis, se trabajó en la definición de las competencias específicas en el ámbito psicosocial familiar deseables para los egresados de nuestros Programas de Postítulo. De acuerdo con las conclusiones de este trabajo, se revisó y replanteó el currículo vigente.

Este artículo resume y presenta el proceso de diseño e implementación de un programa docente específico para la formación en competencias del ámbito psicosocial familiar para los residentes de los programas mencionados.

Palabras Clave: Medicina Familiar, Atención integral, Salud, Psicosocial.

Abstract - Increasingly it is accepted that comprehensive health care approach requires that the focus has to be placed on the person and his family and not just the disease or its consequences. Consistent with this idea, the proposed objectives of the post graduate programs of Family Medicine at Pontifical Catholic University of Chile, focused on the perceived needs of teachers and residents based on the literature available on this area, we worked in reviewing the training that residents of these programs received regarding family and psychosocial aspects.

In response to this analysis, we worked on the definition of specific skills in the family psychosocial environment desirable for graduates from our post graduate programs. According to the findings of this work the current curriculum was reviewed and reconsidered. This article summarizes and presents the process of designing and implementing a specific educational program for training in skills of family psychosocial environment for the residents of these programs.

Palabras Clave: General Practitioner, Integral assistance, Health, Psychosocial.

Fecha de envío: 20 de Mayo de 2012 - Fecha de aceptación: 21 de Septiembre de 2012

Introducción:

La comprensión global de una persona exige mirar más allá de ella y observar su entorno. Esto, traducido a la salud, implica una comprensión de los síntomas y problemas de salud en el contexto de las personas y sus otros significados; y la necesidad de actuar en concordancia con estos hallazgos (McDaniel *et al.*, 2005). De

este enfoque centrado en la persona, se deriva la necesidad de abordar el trabajo en salud desde una perspectiva biopsicosocial.

El abordaje biopsicosocial en salud se sustenta en la interacción que se ha documentado entre quién consulta y su entorno, donde la familia juega un rol central. Esta interacción incluye el rol condicionante que ella cumple en la evolución de los

1) Departamento Medicina Familiar Pontificia Universidad Católica de Chile.

2) Unidad Medicina Familiar Centro Médico San Joaquín Red Salud UC. Pontificia Universidad Católica de Chile.

*Autor de correspondencia: projasgo@uc.cl



problemas de salud; en la transmisión de hábitos, creencias, representaciones sociales y prácticas sanitarias; en el modelaje que ella realiza en términos de la resolución de problemas; en el impacto que tiene el estrés familiar propio de las transiciones del ciclo vital sobre la salud; en la función adaptativa de algunos síntomas somáticos; y en el rol de unidad prestadora de cuidado que cumple la familia frente al paciente (Hidalgo & Carrasco, 2002; McDaniel *et al.*, 2005; Colapinto, 2006).

La efectividad del *enfoque centrado en la persona y la familia* en salud ha sido documentada por Stewart, McWhinney y otros (Stewart *et al.*, 1999; Stewart *et al.*, 2000). La evidencia da cuenta del rol que cumple la familia en el desarrollo y evolución de problemas de salud tan diversos como el asma infantil (Chen *et al.*, 2007), los problemas de conducta de la infancia (Kim-Cohen *et al.*, 2005) y la patología cardiovascular del adulto (Hartmann *et al.*, 2010).

Los Programas de Postítulo en Medicina Familiar de la Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Católica de Chile se crearon el año 1993 buscando fortalecer la atención primaria en salud. Para lograr su objetivo de formar “médicos especialistas en los problemas prevalentes vinculados a la atención médica ambulatoria, (...) con un enfoque de salud familiar”, el residente en medicina familiar adquirir, entre otras, un conjunto de competencias específicas orientadas al área psicosocial y familiar. En este contexto, surge la necesidad de evaluar la docencia en los aspectos psicosociales y familiares que contemplaban los currículos de los Programas de Formación en Medicina Familiar de la Pontificia Universidad Católica de Chile, y eventualmente replantear la malla curricular en relación con estos aspectos.

Descripción de la experiencia:

Para el desarrollo de este trabajo se usó como base el modelo de desarrollo curricular de Kern (2010). La metodología utilizada incluyó 6 etapas:

1. Identificación del problema:

Durante el año 2008 se diseñó una encuesta escrita de evaluación de los Programas de Medicina Familiar. La encuesta consistía en 68 preguntas que permitía a los residentes y docentes evaluar cuantitativa y cualitativamente sus objetivos y actividades. La encuesta fue completada por el 100% de los residentes y el 70% de los docentes. De ella se rescató que uno de los aspectos por mejorar en ambos Programas era la docencia en las áreas psicosocial y familiar (Pontificia Universidad Católica de Chile; Escuela de Medicina; Departamento de Medicina Familiar; Programa de Postítulo de Medicina Familiar, 2008b).

2. Evaluación de las necesidades:

Para profundizar en la perspectiva de los residentes se realizaron 4 grupos focales; uno con residentes de primer año, otro con residentes de segundo año, y uno con residentes de tercer año. El último grupo estuvo integrado por ex residentes de los Programas, egresados los últimos 2 años, con el objetivo de profundizar en las necesidades de formación percibidas por estos. Los grupos focales fueron realizados entre noviembre y diciembre de 2008, y analizados por un psicólogo externo a los programas (Pontificia Universidad Católica de Chile; Escuela de Medicina; Departamento de Medicina Familiar; Programa de Postítulo de Medicina Familiar, 2008a).

Adicionalmente, se realizó una revisión no sistemática de la literatura con el fin de identificar necesidades de formación en el área psicosocial y familiar para el Médico de Familia. Esta revisión incluyó un Perfil de Competencias Indispensables para el Médico de Atención Primaria Chileno (Montero *et al.*, 2009) 2009, el Perfil de Competencias Generales para Médicos Canadienses (Frank, 2005), el Perfil de Competencias para Médicos Familiares Canadienses (Tannenbaum *et al.*, 2009), y el Plan de Desarrollo Estratégico del Departamento de Medicina Familiar 2008-2013 (Pontificia Universidad Católica de Chile; Escuela de Medicina; Departamento de Medicina Familiar, 2009).

3. Definición de competencias:

En marzo del 2009 se realizaron sesiones grupales de discusión participativa no estructurada, en las que se consensuaron y definieron las competencias del área psicosocial familiar que debían adquirir los residentes en cada uno de sus 3 años de formación. Las sesiones fueron conducidas por el equipo de posgrado, e incluyeron 3 médicos familiares mención niños, 4 médicos familiares mención adultos, 1 psiquiatra, y 2 psicólogas clínicas. Todos los integrantes del equipo participante cumplían actividades docentes y asistenciales en la Pontificia Universidad Católica de Chile y su Red de Salud.

4. Metodologías:

El resultado de la evaluación de necesidades y la definición de competencias específicas en el ámbito psicosocial y familiar, dieron cuenta de la existencia de diversas instancias de formación en esta área en los currículos existentes (cursos, supervisión, trabajo con familias en los centros de salud, etc.). Se reveló, sin embargo, que estas actividades estaban diseñadas a partir de objetivos aislados, y que no se desprendían necesariamente de las competencias que debía adquirir un residente de Medicina

Familiar. Por otro lado, las actividades se concentraban durante el primer año de formación, y su integración a la práctica clínica no estaba sistematizada. El resultado era la dificultad por parte de los residentes para contextualizar los contenidos tratados y vincularlos con su trabajo clínico.

A partir de las conclusiones del trabajo realizado y de las competencias consensuadas, el equipo de trabajo diseñó un programa académico denominado "Eje Psicosocial Familiar". El programa tiene como objetivo estructurar a través de los tres años de formación del residente un eje continuo y progresivo de actividades docente-asistenciales que les permita adquirir los conocimientos, habilidades y actitudes necesarias para su desempeño clínico en esta área.

A través de este programa se espera contribuir a la formación integral de los residentes de Medicina Familiar, facilitando la adquisición de competencias que les permitan la comprensión e intervención familiar, en el contexto de la salud.

El "Eje Psicosocial Familiar" se estructuró a partir de módulos, cada uno de ellos con objetivos específicos, métodos, estrategias de aprendizaje, y estructura de evaluación independiente. Los módulos incluyen actividades teóricas y prácticas relacionadas al cumplimiento de sus objetivos particulares, y se articulan entre sí.

A la metodología descrita, se suma un acompañamiento docente formal y sistemático, que busca que el residente tome conciencia de los procesos que desarrolla durante su exposición a nuevas experiencias, y actuar como guía para que pueda significarlos de manera constructiva.

El diseño del "Eje Psicosocial Familiar" busca facilitar un aprendizaje positivo y en espiral, de modo que cada contenido o habilidad que se adquiere da un nuevo sentido a lo que se trató con anterioridad. Tiene como meta que los residentes incrementen la aplicación de las competencias adquiridas, tanto en las dimensiones cognitiva, actitudinal y de habilidades, a sus atenciones clínicas habituales.

No existe otro programa similar en el cual se haya basado la formulación de esta modalidad.

1. Plan e implementación:

La implementación de este nuevo programa se inició en julio de 2010 para 9 residentes, pertenecientes al primer año de los Programas de Postítulo de Medicina Familiar de ese año. Estuvo

a cargo del equipo docente, y fue liderado por un coordinador del mismo equipo.

El programa se encuentra funcionando actualmente con 2 cohortes de residentes, ingresados el 2010 y el 2011, respectivamente. Para mayo de 2012 se espera el ingreso de la tercera cohorte de residentes, grupo con el cual el programa completará la ejecución del ciclo de 3 años.

2. Evaluación:

Tiene como meta cubrir la mayor parte de las competencias consensuadas, haciéndolo de la manera más efectiva y eficiente posible. Su diseño y planificación supone abordar en paralelo evaluaciones de corte formativo y sumativo; tanto individuales como del programa; y dirigidas a medir el logro de objetivos medios y terminales (Mann, 2002; Holmboe, 2004; Kern, 2010).

Cada módulo diseñado para el "Eje Psicosocial Familiar" cuenta con un mecanismo de evaluación centrado en los aspectos cognitivos, actitudinales y de habilidades específicas. La evaluación es esencialmente formativa e incluye también una instancia de evaluación sumativa. Para ello se utilizan diversos instrumentos: pruebas escritas, informes de análisis de caso, observación directa de atenciones clínicas, filmación de atenciones y análisis con pautas estructuradas, etc. Está pendiente la evaluación de las competencias terminales del programa y su impacto en la práctica clínica de los residentes.

Con respecto a la evaluación del programa, se han realizado algunas evaluaciones preliminares, por parte de los residentes y docentes, sin embargo, esta área debe ser sistematizada. Esto, con el fin de evaluar la efectividad y sustentabilidad del programa, y eventualmente replantearse su estructura, contenido, diseño, metodología, e incluso objetivos, si la situación lo amerita (DaRosa *et al.*, 2011).

Proyecciones de desafíos

El programa docente que se presenta enfrenta hoy 3 grandes desafíos: la evaluación, la integración docente asistencial y la investigación. En relación al primer punto, el programa propuesto debe avanzar hacia la evaluación de competencias terminales, para lo cual el desafío es la generación de espacios de evaluación colaborativos e integradores; y la identificación y desarrollo de instrumentos efectivos, eficientes, y aplicables a un contexto académico.

En relación con la integración docente asistencial, el desafío

incluye la integración de la docencia del programa con el trabajo clínico regular de los equipos de salud de los Centros de Salud Familiar formadores. Esto, con el objeto no sólo de rescatar su experiencia y dar sustentabilidad al programa, sino además de estimular un trabajo en los centros bajo un perfil universitario, que promueva la reflexión, sistematización de experiencias, y la investigación.

En relación con la investigación, el Eje Psicosocial Familiar abre un nuevo espacio tanto en el contexto de la investigación clínica como en relación a metodologías docentes e instrumentos de evaluación. Al respecto, y a partir de este programa, se trabaja actualmente en dos proyectos financiados. El primero, cuyo objetivo es revisar el programa de formación del pregrado de Medicina de la Pontificia Universidad Católica de Chile, en relación con su caracterización y oportunidad de adquisición formal de contenidos, habilidades y actitudes en el área psicosocial familiar (Rojas *et al.*, 2011). El segundo, orientado a sistematizar y pilotear la factibilidad de implementación de un modelo de atención familiar breve en atención primaria de salud pública y privada (Léniz *et al.*, 2011).

Discusión:

La práctica de la Medicina Familiar exige la adquisición de competencias de diversa índole para brindar una óptima atención de salud. Los objetivos de los Programas de Postítulo en Medicina Familiar de la Pontificia Universidad Católica de Chile acogen este postulado; sin embargo, y de acuerdo al diagnóstico realizado era necesario fortalecer su aplicación práctica.

El trabajo de revisión y replanteamiento curricular, estructurado bajo el modelo de Kern y colaboradores, permitió identificar un problema y elaborar desde su diagnóstico una estrategia planificada y menos reactiva. Este proceso permitió a los residentes pasar desde un aprendizaje basado en componentes aislados a uno diseñado en función de las competencias que se espera que adquieran en el área psicosocial familiar; donde el foco es la persona humana y su contexto.

Los Programas de Postítulo de Medicina Familiar de la Pontificia Universidad Católica de Chile cuentan en la actualidad con un programa académico específico para el desarrollo del área psicosocial familiar. Su diseño permite integrar contenidos teóricos y prácticos, vinculando al residente a un escenario más real. Cuenta además con un espacio de acompañamiento docente sistemático, que permite al residente tomar conciencia y resignificar los procesos que desarrolla durante su formación. Con la incorporación de este programa académico a los

currículos actuales de ambos Programas de Postítulo se espera contribuir a la formación integral de los residentes de Medicina Familiar, y promover un trabajo en salud más efectivo.

Referencias:

Colapinto J. (2006). Enfoque estructural. In *Terapia familiar y de pareja*, ed. Roizblatt A, pp. 209-225. Mediterráneo, Santiago, Chile.

Chen E, Chim LS, Strunk RC & Miller GE. (2007). The role of the social environment in children and adolescents with asthma. *American journal of respiratory and critical care medicine* **176**, 644-649.

DaRosa DA, Skeff K, Friedland JA, Coburn M, Cox S, Pollart S, O'Connell M & Smith S. (2011). Barriers to effective teaching. *Academic medicine: journal of the Association of American Medical Colleges* **86**, 453-459.

Frank J. (2005). *The CanMEDS 2005 physician competency framework. Better standards. Better physicians. Better care.* The Royal College of Physicians and Surgeons of Canada, Ottawa.

Hartmann M, Bazner E, Wild B, Eisler I & Herzog W. (2010). Effects of interventions involving the family in the treatment of adult patients with chronic physical diseases: a meta-analysis. *Psychotherapy and psychosomatics* **79**, 136-148.

Hidalgo C & Carrasco E. (2002). Teorías acerca del funcionamiento familiar. In *Salud familiar: un modelo de atención integral en la atención primaria*, 2nd edn, ed. Hidalgo C & Carrasco E, pp. 27-69. Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

Holmboe ES. (2004). Faculty and the observation of trainees' clinical skills: problems and opportunities. *Academic medicine: journal of the Association of American Medical Colleges* **79**, 16-22.

Kern DE. (2010). Overview: a six-step approach to curriculum development. In *Curriculum development for medical education: a six-step approach*, 2nd edn, ed. Kern DE, Thomas PA & Hughes MT, pp. 5-9. John's Hopkins University Press, Baltimore, Maryland.

Kim-Cohen J, Moffitt TE, Taylor A, Pawlby SJ & Caspi A. (2005). Maternal depression and children's antisocial behavior: nature and nurture effects. *Archives of general psychiatry* **62**, 173-181.

Léniz J, Moore P, Sotos G & Rojas P. (2011). Protocolo: Sistematización de una intervención familiar breve en atención primaria. Fuente Financiamiento: Proyecto Intradepartamental Departamento Medicina Familiar. Pontificia Universidad Católica de Chile.

Mann KV. (2002). Thinking about learning: implications for principle-based professional education. *The Journal of continuing education in the health professions* **22**, 69-76.

McDaniel SH, Campbell TL, Hepworth J & Lorenz A. (2005). *Family-Oriented Primary Care*. Springer-Verlag New York.

Montero J, Rojas MP, Castel J, Muñoz M, Brunner A, Sáez Y & Scharager J. (2009). Competencias médicas requeridas para el buen desempeño en Centros de Salud Familiares en Chile. *Revista médica de Chile* **137**, 1561-1568.

Pontificia Universidad Católica de Chile; Escuela de Medicina; Departamento de Medicina Familiar. (2009). Plan de desarrollo estratégico del Departamento de Medicina Familiar 2008-2013.

Pontificia Universidad Católica de Chile; Escuela de Medicina; Departamento de Medicina Familiar; Programa de Postítulo de Medicina Familiar. (2008a). Estudio cualitativo de atributos y satisfacción percibida del Programa de Postítulo de Medicina Familiar de la Pontificia Universidad Católica de Chile.

Pontificia Universidad Católica de Chile; Escuela de Medicina; Departamento de Medicina Familiar; Programa de Postítulo de Medicina Familiar. (2008b). Informe de autoevaluación de los programas de medicina familiar.

Rojas P, Bittner M & Rivera S. (2011). Protocolo: Evaluación del programa de formación médica UC de pregrado; caracterización y oportunidad de adquisición formal de competencias en el área psicosocial familiar orientadas a una atención clínica diferenciadora. FONDEDOC, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Stewart M, Brown JB, Boon H, Galajda J, Meredith L & Sangster M. (1999). Evidence on patient-doctor communication. *Cancer prevention & control : CPC = Prevention & controle en cancerologie: PCC* **3**, 25-30.

Stewart M, Brown JB, Donner A, McWhinney IR, Oates J, Weston WW & Jordan J. (2000). The impact of patient-centered care on outcomes. *The Journal of family practice* **49**, 796-804.

Tannenbaum T, Konkin J, E. P, Saucier D, L. S, A. W, Kerr J & Organek A. (2009). CanMEDS-Family Medicine, Working Group on Curriculum Review. College of Family Physicians of Canada.

¿Son efectivas las intervenciones para reducir el consumo de sodio en la dieta?

Gabriel Rada ^{1,2*}

Resumen - Las personas que consumen más sodio tienen cifras de presión arterial más alta, lo cual aumenta su morbimortalidad cardiovascular. El consumo de sodio en países latinoamericanos duplica o triplica lo recomendado, lo que ha llevado a redoblar los esfuerzos por abordar este problema. Los cambios de conducta y modificación de estilos de vida son difíciles de conseguir y mantener en el tiempo, por lo que las intervenciones a este nivel suelen precisar un abordaje desde múltiples perspectivas.

Palabras Clave: Sodio; presión arterial; intervención

Abstract - People who eat more sodium have higher blood pressure values, which increases their cardiovascular morbidity and mortality. Sodium intake in Latin American countries doubled or tripled the recommended consumption, which has led to increase efforts to address this problem. Changes in behavior and lifestyle modification are difficult to achieve and maintain over time, because of this interventions at this level typically require an approach from multiple perspectives.

Keywords: Sodium, blood pressure, intervention

Fecha de envío: 23 de Mayo de 2012 - Fecha de aceptación: 5 de Octubre de 2012

Este resumen se basa en la siguiente revisión sistemática:

Taylor RS, Ashton KE, Moxham T, Hooper L, Ebrahim S. Reduced dietary salt for the prevention of cardiovascular disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 7. Art. No.: CD009217.

Mensajes clave

- En pacientes normotensos e hipertensos las intervenciones para reducir el consumo de sal en la dieta podrían disminuir la morbilidad cardiovascular.
- La escasa reducción en el consumo de sodio que se logra con las intervenciones para reducir la sal en la dieta podría no ser suficiente para disminuir la mortalidad en normotensos o hipertensos.
- En pacientes con insuficiencia cardiaca no es posible saber si la reducción de sodio disminuye la mortalidad, debido a que la calidad de la evidencia es muy baja, y no se encontraron estudios que reportaran el impacto sobre la morbilidad cardiovascular.

¿Para quién es este resumen?

Personal médico, de enfermería o nutrición que atiende a población general o hipertensa, o que toma decisiones respecto a implementar programas para la reducción del consumo de sodio.

Este resumen incluye:

- Hallazgos clave de investigaciones basadas en una revisión sistemática
- Consideraciones sobre la relevancia de esta investigación para países de medianos y bajos ingresos

No Incluye:

- Recomendaciones
- Evidencia adicional no incluida en la revisión sistemática
- Descripciones detalladas de las intervenciones o su implementación

(1) Programa de Salud Basado en Evidencias, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile. (2) Hospital Dr. Sótero del Río, Puente Alto, Chile.

*Autor de correspondencia: gabriel@rada.cl



Antecedentes

La Unidad de Medicina Basada en Evidencia selecciona aquellas revisiones que puedan ser de mayor interés para los profesionales de salud en Latinoamérica. Podría ser que una revisión de buena calidad no encuentre ningún estudio de buen diseño, o ninguno en países de bajos y medianos ingreso, o que sencillamente no encuentre ningún estudio. Aunque esto sea decepcionante, conocer qué es lo que no se sabe es tan importante como conocer qué es lo que se sabe. Se estima que anualmente se producen 17 millones de muertes por causa cardiovascular en el mundo. La hipertensión arterial es uno de los factores de riesgo importantes para el desarrollo de estas. El consumo de sodio produce una elevación de la presión arterial en el corto plazo, sin embargo para tener efectos a largo plazo y lograr un impacto en la prevención de accidentes

cerebrovasculares, infartos miocárdicos, y otros eventos cardiovasculares, se requiere que las personas mantengan un consumo reducido de sodio. Estudios y revisiones sistemáticas previos no han mostrado claramente que las intervenciones para reducir la ingesta de sal en la dieta se traduzcan en un cambio de conducta permanente en el tiempo, y por tanto, en una disminución de estos eventos.

Acerca de la revisión sistemática que respalda este resumen

Objetivo de la revisión: 1. Evaluar los efectos a largo plazo sobre la mortalidad y morbilidad cardiovascular de las intervenciones orientadas a reducir el consumo de sal en la dieta. 2. Investigar si la reducción de presión arterial es un factor explicatorio del efecto de estas intervenciones dietéticas sobre la morbimortalidad cardiovascular. (Taylor *et al.*, 2011)

	Qué buscaron los autores de la revisión	Qué encontraron los autores de la revisión
Intervenciones	Estudios controlados con asignación aleatoria (ECAs) con seguimiento de al menos 6 meses, que evaluarán la reducción de ingesta de sal, comparada con placebo, manejo estándar o no intervención. Los estudios podían considerar el consejo para reducir el consumo, o intervenciones específicas que conllevaran una menor ingesta. Para mortalidad a largo plazo, se consideraron estudios observacionales de seguimiento posterior a la finalización del estudio (<i>post-randomization follow up</i>).	7 ECAs. 4 estudios consistían en programas de intervención dietética integral y cambio de conducta, liderados por personal especializado. Incluyeron consejería grupal regular, boletines, autoevaluaciones, establecimiento de metas, degustación de comida y recetas de cocina. 1 estudio comunitario (<i>cluster RCT</i>) de un programa dietético, en que los pacientes fueron asignados a distintas cocinas, en las cuales se utilizaba sal potásica o sal habitual. 1 estudio de solo consejería, repetida a los 6 meses. 1 estudio de instructivos escritos con una dieta de 5 gramos de sodio, preparada por nutricionistas.
Participantes	Adultos (>18 años). Se excluyeron estudios en mujeres embarazadas y en niños.	Hipertensos (2), normotensos (3), mezcla de hipertensos y normotensos (1), insuficiencia cardíaca (1).
Lugares	Sin restricciones.	Estados Unidos de América (4), Australia (1), Italia (1) y Taiwán (1).
Resultados	Mortalidad, morbilidad cardiovascular (infarto miocárdico, accidente cerebrovascular, angina, insuficiencia cardíaca, eventos vasculares periféricos, muerte súbita, revascularización, hospitalizaciones). En los estudios que midieron alguno de los anteriores, también se buscó presión arterial, excreción urinaria de sodio (u otro método de estimación de ingesta), y calidad de vida.	Mortalidad por cualquier causa (5), morbilidad cardiovascular (4). Todos los estudios reportaron adherencia, excreción urinaria de sodio y presión arterial. Ningún estudio reportó adecuadamente calidad de vida.
Fecha de la búsqueda más reciente: octubre 2008.		
Limitaciones: Esta revisión tiene limitaciones menores, relacionadas con los esfuerzos para identificar estudios no publicados o de difícil acceso.		

Resumen de lo encontrado por la revisión

Se identificaron 7 estudios con medición de morbilidad cardiovascular o de mortalidad en el largo plazo (>6 meses). Se encontraron estudios en hipertensos y normotensos, y en pacientes con insuficiencia cardiaca. Los pacientes fueron bastante diversos en términos de género y raza. La mayoría de los estudio evaluó intervenciones complejas, multidisciplinarias, y con múltiples componentes. Todos los estudios se llevaron a cabo en países de altos ingresos.

Sobre la calidad de la evidencia (GRADE)

La calidad de la evidencia es una opinión sobre el alcance hasta el cual podemos tener certeza de que las estimaciones de efectos sean correctas. Estas opiniones son emitidas utilizando el sistema GRADE y son brindadas para cada resultado. Los juicios se basan en el tipo de diseño del estudio (estudios clínicos aleatorizados versus estudios observacionales), el riesgo de sesgo, la coherencia de los resultados entre los estudios y la precisión del conjunto de estimaciones entre los estudios. Para cada resultado, la calidad de la evidencia se clasifica como alta, moderada, baja o muy baja. Para más información sobre GRADE: <http://www.gradeworkinggroup.org/>



Alta: Es poco probable que otras investigaciones cambien nuestra confianza en estos resultados acumulativos.



Moderada: Es posible que otras investigaciones tengan un impacto importante en nuestra confianza en el resultado acumulativo y es probable que este cambie.



Baja: Es muy probable que otras investigaciones tengan un impacto importante en nuestra confianza en el resultado acumulativo y es probable que este cambie.



Muy baja: No podemos estar seguros sobre la estimación existente

1. Efectos de las intervenciones para reducir el consumo de sodio dietético en pacientes normotensos

- Las intervenciones para reducir el consumo de sodio en la dieta podrían disminuir la morbilidad cardiovascular en normotensos. La calidad de la evidencia es baja.
- En normotensos, no es posible saber si las intervenciones para reducir el consumo de sodio en la dieta disminuyen la mortalidad, debido a que la calidad de la evidencia es muy baja.

Intervenciones par reducir el consumo de sodio y morbimortalidad cardiovascular en normotensos						
Pacientes o población: Adultos con presión arterial normal						
Lugar: Cualquiera						
Intervención: Reducción de sodio en la dieta						
Comparación: Manejo estándar, o no tratamiento						
Desenlaces (Outcomes)	Riesgos comparativos*		Riesgo relativo (95% IC)	Número de participantes (estudios)	Calidad de la Evidencia (GRADE)	Comentarios
	Sin restricción de sodio	Con restricción de sodio				
Mortalidad	21 por 1000	14 por 1000 (8 a 23)	0,67 (0,40 a 1,12)	3518 (3)	●○○○ Muy baja	La calidad de la evidencia es muy baja debido a la imprecisión del resultado y a algunas limitaciones en la calidad de los estudios.
Eventos cardiovasculares	90 por 1000	64 por 1000 (38 a 108)	0,71 (0,42 a 1,20)	2505 (2)	●●○○ Baja	La calidad de la evidencia es baja debido a la imprecisión del resultado (metaanálisis combinando hipertensos y normotensos aumenta la precisión**) y algunas limitaciones en la calidad de los estudios.

IC: Intervalo de confianza RR: Riesgo relativo GRADE: GRADE Working Group grades of evidence.

*Riesgos comparativos. Los riesgos que tiene una población que no recibe la intervención ("Sin restricción de sodio") están basados en los datos de los estudios incluidos en la revisión sistemática. El riesgo correspondiente al grupo que recibe la intervención ("Con restricción de sodio") (y su intervalo de confianza de 95%) están basados en el riesgo relativo (y su intervalo de confianza de 95%).

**Reportado en He and MacGregor (2011)

Muy baja: No podemos estar seguros sobre la estimación existente.

• Las intervenciones para reducir el consumo de sodio en la dieta podrían no conducir a diferencias en la mortalidad. La calidad de la evidencia es baja.

1. Efectos de las intervenciones para reducir el consumo de sodio dietético en pacientes hipertensos

• Las intervenciones para reducir el consumo de sodio dietético podrían disminuir la morbilidad cardiovascular. La calidad de la evidencia es baja.

Intervenciones par reducir el consumo de sodio y morbimortalidad cardiovascular en hipertensos						
Pacientes o población: Adultos con presión arterial elevada						
Lugar: Cualquiera						
Intervención: Reducción de sodio en la dieta						
Comparación: Manejo estándar, o no tratamiento						
Desenlaces (Outcomes)	Riesgos comparativos*		Riesgo relativo (95% IC)	Número de participantes (estudios)	Calidad de la Evidencia (GRADE)	Comentarios
	Sin restricción de sodio	Con restricción de sodio				
Mortalidad	253 por 1000	245 por 1000 (210 a 285)	RR 0,97 (0,83 a 1,13)	2058 (2)	●●○○ Baja	La calidad de la evidencia es muy baja debido a la imprecisión del resultado y a algunas limitaciones en la calidad de los estudios.
Morbilidad cardiovascular	140 por 1000	118 por 1000 (80 a 172)	0,84 (0,57 a 1,24)	720 (2)	●●○○ Baja	La calidad de la evidencia es baja debido a la imprecisión del resultado (metaanálisis combinando hipertensos y normotensos aumenta la precisión**) y a algunas limitaciones en la calidad de los estudios.
IC: Intervalo de confianza RR: Riesgo relativo GRADE: GRADE Working Group grades of evidence (ver la tercera y última página). *Riesgos comparativos. Los riesgos que tiene una población que no recibe la intervención ("Sin restricción de sodio") están basados en los datos de los estudios incluidos en la revisión sistemática. El riesgo correspondiente al grupo que recibe la intervención ("Con restricción de sodio") (y su intervalo de confianza de 95%) están basados en el riesgo relativo (y su intervalo de confianza de 95%). **Reportado en (He & MacGregor, 2011)						

1. Efectos de la reducción de sodio sobre la morbimortalidad cardiovascular en pacientes con insuficiencia cardiaca

• No se encontraron estudios que reportaran el impacto de las intervenciones para reducir el consumo de sodio en la morbilidad cardiovascular.

• No es posible saber si las intervenciones para reducir el consumo de sal en la dieta disminuyen la mortalidad, debido a que la calidad de la evidencia es muy baja.

Intervenciones par reducir el consumo de sodio y morbimortalidad cardiovascular en insuficiencia cardiaca						
Pacientes o población: Adultos con insuficiencia cardiaca						
Lugar: Cualquiera						
Intervención: Reducción de sodio en la dieta						
Comparación: Manejo estándar, o no tratamiento						
Outcomes	Comparative risks*		Relative effect (95% CI)	Number of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Sin restricción de sodio	Con restricción de sodio				
Mortalidad	51 por 1000	132 por 1000 (53 a 327)	2,59 (1,04 a 6,44)	232 (1)	●○○○ Muy baja	La calidad de la evidencia es muy baja debido a limitaciones metodológicas, y a las marcadas diferencias con el manejo habitual de la insuficiencia cardiaca en el único estudio encontrado.
Morbilidad cardiovascular	No se encontraron estudios que evaluaran el impacto de la restricción de sodio en la morbilidad cardiovascular.		-----	0 (0)	-----	-----

IC: Intervalo de confianza RR: Riesgo relativo GRADE: GRADE Working Group grades of evidence .

*Riesgos comparativos. Los riesgos que tiene una población que no recibe la intervención ("Sin restricción de sodio") están basados en los datos de los estudios incluidos en la revisión sistemática. El riesgo correspondiente al grupo que recibe la intervención ("Con restricción de sodio") (y su intervalo de confianza de 95%) están basados en el riesgo relativo (y su intervalo de confianza de 95%).

Relevancia de la revisión para países de medianos y bajos ingresos

→ Hallazgos	▷ Interpretación*
APLICABILIDAD	
<ul style="list-style-type: none"> → Las intervenciones para reducir el consumo de sodio podrían disminuir la morbilidad en normotensos e hipertensos. El efecto en la mortalidad es difícil de precisar debido a la baja o muy baja calidad de la evidencia. → En pacientes con insuficiencia cardíaca no es posible saber el efecto sobre la mortalidad o morbilidad, debido a la muy baja calidad de la evidencia para la primera, y a la ausencia de información para la última. → La adherencia a la intervención fue baja en los estudios, al igual que la disminución en la excreción de sodio y el descenso de la presión arterial. → Todos los estudios incluidos fueron hechos en países de altos ingresos. 	<ul style="list-style-type: none"> ▷ Considerando la dirección del efecto sobre la morbilidad, el conocimiento fisiopatológico previo, y la abundante evidencia proveniente de estudios observacionales, esta revisión sugiere que la evidencia proveniente de ECAs acerca de las intervenciones para reducir el consumo de sodio es muy limitada, y no que la restricción de sodio no tenga efecto, como se ha planteado en comentarios y notas de prensa. ▷ A pesar de tratarse de intervenciones complejas y con múltiples componentes, el efecto sobre la presión arterial y sobre la excreción de sodio fue modesto, lo cual explica en buena parte los resultados. ▷ El aumento de la mortalidad en el estudio de restricción de sodio en pacientes con insuficiencia cardíaca constituye evidencia de muy baja calidad, sin embargo pone una nota de cautela, y pone de manifiesto la necesidad de nuevos estudios.
EQUIDAD	
<ul style="list-style-type: none"> → Esta revisión no reportó aspectos relacionados con equidad 	<ul style="list-style-type: none"> ▷ El consumo de sal en los países latinoamericanos duplica o triplica lo recomendado. ▷ Las intervenciones evaluadas son costosas y de difícil implementación en poblaciones vulnerables. Su implementación (en desmedro de otras posibles intervenciones) podría aumentar la inequidad en salud. ▷ Intervenciones para regular la adición de sal a nivel de la industria alimentaria pueden ser más efectivas y alcanzar de manera más equitativa a toda la población.
CONSIDERACIONES ECONÓMICAS	
<ul style="list-style-type: none"> → Esta revisión no reportó costos ni otras consideraciones económicas, sin embargo, la mayoría de los estudios evaluaron intervenciones que conllevan un alto costo en recursos humanos, o directamente en alimentos o sal potásica. 	<ul style="list-style-type: none"> ▷ Basándose en la información existente es difícil calcular el costo-beneficio de estas intervenciones. Sin embargo, los efectos observados en esta revisión sugieren que es altamente improbable que las intervenciones de alta complejidad o de alto costo sean costo-efectivas. ▷ El desafío para los clínicos y los encargados de la salud pública es encontrar intervenciones efectivas para reducir el consumo que sean factibles y de bajo costo.
MONITOREO Y EVALUACIÓN	
<ul style="list-style-type: none"> → Llama la atención el reducido número de estudios midiendo desenlaces importantes para el paciente y de largo plazo. → Ningún estudio reportó calidad de vida. 	<ul style="list-style-type: none"> ▷ Futuros estudios deben enfocarse en la medición de mortalidad y morbilidad cardiovascular a largo plazo. ▷ Considerando que las intervenciones requieren una modificación sustancial del estilo de vida, es deseable que futuros estudios midan calidad de vida.

*Opiniones hechas por los autores de este resumen, y no necesariamente por los autores de la revisión. Están basadas en los hallazgos de la revisión y en literatura relacionada. Para más detalles acerca de cómo se elaboran estas opiniones ver: <http://supportsummaries.org/support-summaries/how-support-summaries-are-prepared/>

Agradecimientos:

A Joaquín Montero, Ignacio Neumann y Tomás Pantoja, por su acuciosa revisión y comentarios. Colaboradores SUPPORT: The Alliance for Health Policy and Systems Research (HPSR) es una colaboración internacional cuyo objetivo es promover la generación y el uso de investigación en políticas y sistemas de salud como medio para mejorar los sistemas de salud de los países en vías de desarrollo. www.who.int/alliance-hpsr. The Cochrane Effective Practice and Organisation of Care Group (EPOC) es un Grupo Revisor Colaborativo de la Colaboración Cochrane: una organización internacional cuyo objetivo es ayudar a que las personas tomen decisiones bien fundadas sobre la atención de salud preparando, manteniendo y asegurando el acceso a revisiones sistemáticas sobre los efectos de las intervenciones. www.epoc.cochrane.org. The Evidence-Informed Policy Network (EVIPNet) es una iniciativa para promover el uso de la investigación en salud en la toma de decisiones. Enfocándose en países de medianos y bajos ingresos. EVIPNet promueve la colaboración entre los responsables de la toma de decisión, los investigadores y la sociedad civil de un país, con el fin de facilitar tanto el desarrollo como la implementación de políticas a través del uso de la mejor evidencia científica disponible. www.who.int/rpc/evipnet/en/. Para más información, visite: www.supportsummaries.org. Ningún conflicto de interés fue declarado para más detalles ver: <http://supportsummaries.org/support-summaries/conflicts-of-interest/>

Literatura relacionada

He FJ & MacGregor GA. (2011). Salt reduction lowers cardiovascular risk: meta-analysis of outcome trials. *Lancet* **378**, 380-382.

Matyas E, Jeitler K, Horvath K, Semlitsch T, Hemkens LG, Pignitter N & Siebenhofer A. (2011). Benefit assessment of salt reduction in patients with hypertension: systematic overview. *Journal of hypertension* **29**, 821-828.

Organización Panamericana de la Salud. Declaración Política sobre la Prevención de las enfermedades cardiovasculares mediante la reducción de la ingesta de sal alimentaria de toda la población *Consultado el:* (13 Enero de 2012). http://new.paho.org/hq/index.php?option=com_content&task=view&id=1769&Itemid=1&lang=es

Support Summaries. How SUPPORT Summaries are prepared. *Consultado el:* (13 de enero de 2012). <http://www.supportsummaries.org/support-summaries/how-support-summaries-are-prepared/>

Taylor RS, Ashton KE, Moxham T, Hooper L & Ebrahim S. (2011). Reduced dietary salt for the prevention of cardiovascular disease. *The Cochrane database of systematic reviews*, CD009217.

Ambulancias

Philip Larkin
(1922-1985)

Traducción Armando Roa Vial*

Herméticas como confesionarios se abren paso
a través del ruidoso mediodía de las ciudades
y no responden a las miradas absortas en ellas.

Gris lustroso, con su escudo en la placa,
llegan para estacionarse en cualquier vereda:
todas las calles, a su debido tiempo, son visitadas.

Y entonces niños apostados en aceras
y mujeres que llegan de las tiendas
luego de esquivar los olores de comidas diversas,
miran ese rostro pálido y agreste que rebasa
fugazmente la manta roja de la camilla
al ser puesto y acomodado en ella.

Y reciben por entero, en un segundo,
el resuelto vacío
que yace bajo todo lo que hacemos,
permanente, desnudo, conclusivo.

Luego el vehículo
se pierde a la distancia. *Pobre diablo,*
susurran perturbados.

Pues aún amortiguado
puede ir allí el inesperado golpe de la pérdida
merodeando algo que toca fin,
y todo cuanto era congruente a través de los años,
las irrepitibles y fortuitas mezclas
de familias y costumbres, ahora, en ese vehículo,
de una vez por todas,

comienzan a aflojar. Ajeno
a todo intercambio amoroso, ese rostro yace
inalcanzable en una cabina
que el tráfico despide al dejarla avanzar
aproximándolo al desenlace que está por venir
y amortiguando en la lejanía todo lo que somos.

* Armando Roa Vial. Poeta, traductor y ensayista chileno. Premio Pablo Neruda 2002.



Comentario

Philip Larkin es considerado por muchos como uno de los mayores poetas británicos de la segunda mitad del siglo XX. Su poema "Ambulancias" pertenece al volumen "Las bodas de Pentecostés", publicado en 1964. Se trata de un texto representativo de la poética de Larkin, elaborada desde la crítica hacia lo que consideraba una sociedad conformista, basada en el puro bienestar y en el lucro, y que busca anestesiar todo signo de erosión que debilite el sistema desenmascarando la vanidad

de lo humano. Las ambulancias, para Larkin, son antesalas, territorios fronterizos entre la vida y la muerte; su irrupción sorpresiva y urgente rompe la serenidad habitual de un barrio de la ciudad; su paso fugaz nos hace asomarnos a nuestra propia fragilidad –como si fueran confesionarios- levantando un signo de interrogación al sentido de tantos afanes inútiles que consumen nuestras vidas para esconder o maquillar lo inevitable: que la muerte y la enfermedad, "a su debido tiempo, terminan por visitar todas las calles"