

Evidencias y *Evidencias*: Una Mirada Crítica

Elard Walter Quispe Mena

Médico Reumatólogo del Hospital Central de la FAP

“Aunque no podamos justificar racionalmente nuestras teorías, y ni siquiera probar que son probables, podemos criticarlas de forma racional y objetiva, buscando y eliminando errores al servicio de la verdad, distinguiendo así entre teorías mejores y peores”

Karl Raimund Popper

INTRODUCCIÓN

Imagine que usted acaba de descubrir que tiene un factor de riesgo para enfermedad cardiovascular (Ej. colesterol LDL alto). Están disponibles tres medicamentos que reducen este factor de riesgo, y tienen una incidencia baja de efectos colaterales. ¿Cuál elegiría usted si los estudios clínicos controlados con asignación aleatoria, metodológicamente correctos y con resultados significativos de los tres medicamentos mostraron que:

1. los pacientes que toman el medicamento “A” durante 5 años tienen 34% menos ataques cardíacos que pacientes que toman placebo?; o
2. 2.7% de los pacientes que toman el medicamento “B” durante 5 años tuvieron un ataque cardíaco, comparado a 4.1% de los que tomaron placebo, una diferencia de 1.4%?; o
3. si 71 pacientes tomaran el medicamento “C” durante cinco años, impediría que uno tenga un ataque cardíaco. No hay ninguna manera de conocer de antemano qué persona podría ser?.

Antes de continuar, escriba usted por favor el medicamento que eligió:

¿Tomó la decisión de elegir a cualquiera de los tres medicamentos?... **Si no, usted fue engañado por los números**, porque los tres escenarios representan los mismos datos presentados de tres maneras diferentes. ⁽¹⁾

El objetivo de esta revisión es retomar el camino iniciado por nuestro colega Salinas A², y presentar algunos ejemplos sobre las consideraciones que debemos tener al analizar los

estudios clínicos sobre la terapia. Considerando que en la actualidad el número de publicaciones a diario es impresionante, y nosotros debemos aprender a realizar una lectura crítica de esta literatura médica evaluando si el riesgo basal de mi paciente individual se asemeja al de los pacientes del estudio analizado.

¿ Son válidos los resultados de un estudio clínico controlado?

Antes de iniciar cualquier lectura crítica y luego de haber ubicado el ensayo clínico que respondería a la pregunta planteada, debemos hacernos las siguientes interrogantes ³:

1. ¿ Los pacientes eran asignados a un tratamiento aleatorizado? ¿ Y fue oculta la lista de aleatorización?
2. ¿ Fue el seguimiento de los pacientes lo bastante largo y completo?
3. ¿ Se analizaron todos los pacientes en los grupos en los que fueron aleatorizados?
4. ¿ Desconocían los pacientes y los médicos el tratamiento?
5. ¿ Se trataron los grupos equitativamente, aparte de la terapia experimental?
6. ¿ Eran los grupos similares al comienzo del ensayo?

Si usted encontró que el estudio clínico cumple con los requisitos anteriores, podemos iniciar la evaluación de la magnitud y la estimación del tratamiento, si no ... BUSQUE OTRO

¿Son importantes los resultados válidos de este estudio clínico?

Los estudios publicados en las revistas médicas utilizan una serie de medidas para avalar sus resultados, con frecuencia estas son medidas epidemiológicas relacionadas con la evaluación del riesgo. El estudio clínico controlado ha sido considerado como el patrón de oro para medir la asociación causal en epidemiología. Los resultados de los estudios clínicos controlados (experimentales u observacionales) se presentan con frecuencia en términos de riesgo: **reducción del riesgo relativo (RRR)** y **reducción del riesgo absoluto (RRA)**, lo cual no es muy útil para el médico en su práctica clínica habitual. Ambos son índices que están asociados al concepto de **probabilidad**. Estos se manejan en los análisis epidemiológicos de poblaciones y su interpretación en un caso particular, para imponer una terapéutica específica no es fácil, si el médico no tiene una información

epidemiológica previa.⁴

Existe un dato, que generalmente no se expone, explícitamente, que se conoce como **número necesario de pacientes a tratar (NNT)** que es fácil de obtener (es la inversa de RRA = 1/RRA) y que le da elementos al médico para tomar una decisión. **El NNT representa el número de pacientes que se necesita tratar con el medicamento evaluado, para que ocurra un efecto beneficioso o prevenir o reducir un evento adverso.** Esta medida tiene dos características adicionales: a) **siempre poseen una dimensión del periodo de seguimiento asociado a ellos** y b) **como cualquier medida son estimaciones de la verdad y debemos especificar los límites dentro de los que podemos declarar con seguridad el verdadero NNT (se conoce como "intervalo de confianza")³**. Ver ejemplo en la tabla 1.

TABLA 1: Cálculo de las magnitudes del efecto de un tratamiento^{1, 5}

Placebo #de pacientes		Fármaco experimental #de pacientes		Riesgo Relativo	Reducción Riesgo Relativo	Reducción Riesgo Absoluto	Número Necesario de pacientes a Tratar
Total	evento	Total	evento	RR (a)	RRR (b)	RRA (c)	NNT (d)
2030	84	2051	56	$(56/2051)/(84/2030)=0.66$	$(1-0.66)\times 100=34\%$	$4.1\%-2.7\%=1.4\%$	$100/1.4=71$

(a) **Riesgo Relativo (RR)** = tasa del Evento (Fármaco experimental) / tasa del Evento (Placebo)

(b) **Reducción de riesgo Relativo (RRR)** = $1 - RR \times 100$

(c) **% de Reducción de riesgo absoluto (RRA)** = % tasa del Evento (Placebo) - % tasa del Evento (Fármaco experimental)

(d) **Número necesario de pacientes a tratar (NNT)** = $1 / RA \times 100$

Estos resultados se interpretan de la siguiente manera: (el fármaco experimental fue Gemfibrozil⁵)

1. Los pacientes que recibieron Gemfibrozil durante 5 años, redujeron el riesgo de presentar un ataque cardíaco en un 34% en relación a los que recibieron placebo. (RRR)
2. De cada 100 pacientes que recibieron Gemfibrozil durante 5 años, 1.4 (digamos 2) no presentaron un infarto de miocardio, comparado con aquellos que recibieron placebo. (RRA)
3. Es necesario tratar con Gemfibrozil durante 5 años a 71 personas, para que el siguiente no presente un ataque cardíaco. (NNT)

Espero que estos resultados le sean familiares, si no, regrese a la introducción del artículo.

Al analizar un artículo debemos fijarnos en lo que es o no "estadísticamente significativo", sin embargo esto no indica "garantía de calidad" del artículo. Debemos considerar que la relevancia clínica de un fenómeno va más allá de cálculos aritméticos y está determinada por el juicio clínico.

¿Qué evidencias y evidencias aporta el estudio CLASS⁶ ?

Recientemente se ha sabido que los datos publicados del ensayo CLASS no coinciden e incluso son contradictorios con la información sobre el mismo ensayo presentada a la Food and Drug Administration (FDA) de los EE.UU. y la Agencia Europea del Medicamento (EMA)⁷. De hecho, el artículo publicado que supuestamente describía los hallazgos del ensayo CLASS presentaba diferencias sensibles con lo que se había hecho y se había observado. Las diferencias son las siguientes:

- El artículo publicado **no describe un ensayo clínico**, sino que **es el resultado combinado de dos ensayos**, uno en el que se compara celecoxib con ibuprofeno, y el otro en el que se compara celecoxib con diclofenaco⁶.
- Los ensayos **tenían una duración prevista de 12 a 15 meses**. Aunque **se disponía de los resultados a 12 meses** (que no mostraban diferencias entre fármacos), se publicaron los resultados a 6 meses (que mostraban diferencias favorables al celecoxib). (tabla 2 y 3)^{8,9}
- La variable de medida inicialmente prevista, en función de la cual se diseñaron los ensayos y se calculó el tamaño de la muestra, era la **incidencia de complicaciones de úlcera (perforación, obstrucción y sangrado)**. Esta variable compuesta no mostraba diferencias entre celecoxib y los otros dos AINE, pero **se añadió la incidencia de úlceras sintomáticas con el fin de obtener una diferencia "estadísticamente significativa"**.¹⁰

TABLA 2. Resultados del estudio CLASS⁶ presentados a la FDA¹¹ (datos de 12 y 15 meses)

	Frecuencia de eventos (%)		
	Ibuprofeno	Diclofenaco	Celecoxib
Úlcera gastroduodenal no complicada	1.3	0.8	0.65
Úlceras complicadas:			
* Sangrado digestivo alto	0.65	0.5	0.4
* Perforación u obstrucción	0	0.05	0.08
Úlceras complicadas más úlceras gastroduodenales	1.9	1.3	1.2 *
Muertes	0.4	0.5	0.5
Eventos adversos serios	6.0	5.6	6.8
Total de eventos adversos	79.5	82.9	81.8
Eventos adversos que motivaron el abandono del estudio clínico			
* Total de eventos adversos	23	26.5	22.4 &
* Moderada o severa gastrointestinal	7.5	9.6	7.5 &
* Dolor abdominal	4.9	6.5	4.3 &
* Dispepsia	3.9	4.4	3.8 &
* Náuseas	1.8	2.8	1.7 &
* Erupción cutánea	1.3	0.7	2.1 Ç

* Diferencia significativa ($p < 0.05$) para diclofenaco más ibuprofeno versus celecoxib y para ibuprofeno versus celecoxib. Reportado en el estudio original

& Diferencia significativa ($p < 0.05$) para diclofenaco versus celecoxib. Reportado en el estudio original

Ç Diferencia significativa ($p < 0.05$) para diclofenaco e ibuprofeno versus celecoxib. Modificado de US Food and Drug Administration. Celebrex capsules (celecoxib) NDA 20-998/S-009-Medical Officer Review¹¹

TABLA 3. Pacientes con una o más reacciones adversas (Modificado de la FDA¹¹)

RAM	<i>Estudio CLASS*</i>				
	Celecoxib %	Otros AINEs %	RR (95% IC)	RRA	NNT
Mortalidad	0.48	0.43	1.12 (0.58 - 2.14)	NS	NS
Úlcera Complicada	0.50	0.60	0.83 (0.46 - 1.5)	NS	NS
Otros eventos Serios	5.8	4.8	1.22 (1.01 - 1.47)	1.0	100
Total eventos Serios	6.8	5.8	1.17 (0.99 - 1.39)	NS	NS

* Los estudios clínicos comparativos de celecoxib con ibuprofeno y diclofenaco son de diferente duración, y los datos de la FDA son presentados en forma conjunta.

IC : Intervalo de confianza

NS : No significativo

El 5 de agosto de 2002 se publicó el artículo "Missing data of Celecoxib" en el periódico The Washington Post¹². El texto incluía unas declaraciones del Dr. Wolfe, editorialista de la revista JAMA y consultor de la FDA. El Dr. Wolfe se lamentaba del hecho que para escribir un editorial moderadamente favorable al celecoxib, sólo dispuso, de los datos de seis meses del estudio CLASS –tal como fueron publicados en JAMA⁶-, cuando la duración real del estudio, según pudo comprobar al acceder a los datos completos de la FDA, había sido de 12 meses, y con resultados mucho menos favorables para el fármaco.

¿ Qué evidencias y evidencias aporta el estudio VIGOR¹³?

Los resultados del estudio VIGOR generaron dudas sobre los efectos adversos cardiovasculares de rofecoxib, puesto

que se registró una incidencia significativamente menor de infarto de miocardio entre los pacientes tratados con naproxeno (0.1%), que entre los tratados con rofecoxib (0.4%). Aunque aparentemente, era un hallazgo inesperado, un editorial¹⁴ reciente plantea que el laboratorio fabricante ya conocía la posibilidad de este efecto adverso y sugiere que se podría haber introducido un sesgo de selección que podría haber dado lugar a una infraestimación de la toxicidad cardiovascular de rofecoxib. Sin embargo, la publicación de varias revisiones y metaanálisis ha aumentado la confusión y en definitiva hace difícil la interpretación de los resultados. Por lo tanto, en la tabla 4 y 5, se presentan los datos del estudio publicado de VIGOR y los completos de la FDA¹⁵, para su respectivo análisis.

TABLA 4: Pacientes con una o más reacciones adversas serias (Modificado de la FDA¹⁵)

Estudio VIGOR					
Reacción Adversa	Rofecoxib %	Naproxeno %	RR (95% IC)	RRA	NNT
Mortalidad	0.54	0.37	1.46 (0.76 – 2.81)	NS	NS
Infarto de Miocardio	0.4	0.1	4.0 (1.3 – 12)	0.3	333
Úlcera complicada	0.40	0.92	0.43 (0.24 – 0.78)	0.52	192
Otros eventos serios	4.4	6.5	1.28 (1.10 – 1.50)	1.9	53
Total eventos serios	9.3	7.8	1.21 (1.04 – 1.40)	1.5	67

Como interpretamos estos resultados:

a. Para la prevención de una úlcera complicada:

1. Los pacientes con Artritis Reumatoide (AR) que recibieron Rofecoxib durante 12 meses, **redujo el riesgo de presentar una úlcera complicada en un 57% en relación a los que recibieron Naproxeno.** (RRR)
2. De cada 100 pacientes con AR que recibieron Rofecoxib durante 12 meses, 0.5 ¿?. Podemos aceptar que de cada 200 pacientes uno, no

presentó una úlcera complicada, comparado con aquellos que recibieron Naproxeno. (RRA).

3. **Es necesario tratar con Rofecoxib durante 12 meses a 192 pacientes con AR, para que el siguiente no presente una úlcera complicada.** (NNT)

b. Para la presentación de un infarto de miocardio

3. **Es necesario tratar con Rofecoxib durante 12 meses a 333 pacientes con AR, para que el siguiente presente un infarto de miocardio.** (NNT)

TABLA 5: Resultados del estudio VIGOR³ publicado en el New England Journal of Medicine y los datos presentado por la FDA¹⁰ (en la tabla, se resalta en negrita)

Reacción Adversa	Naproxeno %	Rofecoxib %	RR	RRR	NNT
Úlcera gástrica o duodenal, sangrado digestivo alto, perforaciones, obstrucciones	3.0	1.4 *	----	----	----
Sangrado gastrointestinal alto, perforaciones, obstrucciones	1.0	0.4	----	----	----
Eventos trombóticos cardiovasculares serios	0.7	1.7*	----	----	----
Infarto de miocardio	0.1	0.4*	----	----	----
Muerte	0.4	0.5 *	----	----	----
Eventos adversos serios	7.8	9.3			
Total de eventos adversos que causan retiro del estudio	15.8	15.9			
Eventos adversos específicos que causaron el abandono del estudio					
• Cardiovascular	0.8	2.7			
• Insuficiencia Cardiaca	0.2	0.5*			
• Digestiva	9.7	7.2			
• Gastrointestinal	10.6	7.8*			
• Edema	0.3	0.6^c	----	----	----
• Hipertensión	0.1	0.7*	----	----	----

Nota: los datos presentados en negrita son de la FDA.

* diferencias significativa ($p < 0.05$) presentado en el artículo original

& $p < 0.07$

Ç $p < 0.06$

Completa usted los casilleros correspondientes al RR, RRR y NNT de la tabla 5 e interprete los resultados obtenidos. (revisar la Tabla 1, para los cálculos correspondientes).

La FDA había advertido al laboratorio fabricante de rofecoxib sobre la información facilitada sobre el producto en ciertas actividades de promoción en las que se minimizaba el riesgo de efectos adversos cardiovasculares^{16,17}. Por otra parte, y al igual que ocurrió con el estudio CLASS, la FDA también adoptó la decisión sin precedente de publicar en su página web su revisión sobre los datos del estudio VIGOR, que parece más completa ofreciendo datos sobre la incidencia

Si usted desea conocer otras evidencias y evidencias sobre el "retiro voluntario" de Rofecoxib, puede revisar las siguientes citas 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27

global de efectos adversos . Rofecoxib fue retirado del mercado farmacéutico mundial el 30 de Setiembre de 2004.

¿ Qué evidencias y evidencias aporta el estudio TARGET^{28, 29?}

Más recientemente el estudio TARGET (Therapeutics Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial), evaluó a 18,325 personas con artrosis, durante 52 semanas, comparó Lumiracoxib 400mg/d (9156 pacientes), naproxeno 500mg c/12 horas (4754 pacientes) o ibuprofeno 800mg c/ 8 horas (4415 pacientes). El punto final de evaluación fue la diferencia en el tiempo para desarrollar una complicación gastrointestinal (sangrado, perforación u obstrucción) y la principal medición de eventos adversos fue los eventos cardiovasculares serios. Ver tablas 6, 7 y 8

TABLA 6. Incidencia de complicaciones gastrointestinales. No usuarios de AAS (dosis ≤ 100 mg/día)

Lumiracoxib <i>n= 3401</i>	Ibuprofeno <i>n= 3431</i>	RR (95% IC)	RRA	NNT
5 (0.15%)	28 (0.82%)	0.17 (0.07 – 0.45)	0.66	149

Lumiracoxib <i>n= 3549</i>	Naproxeno <i>n= 3537</i>	RR (95% IC)	RRA	NNT
9 (0.25%)	36 (1.02%)	0.24 (0.12 – 0.50)	0.76	130

(*) AAS: Acido Acetilsalicílico

Como interpretamos estos resultados: (NO reciben AAS)

1. Los pacientes con Artrosis (OA) que recibieron Lumiracoxib durante 52 semanas, **redujo el riesgo de presentar una complicación gastrointestinal en un 83% en relación a los que recibieron Ibuprofeno.** (RRR)
2. **Es necesario tratar con Lumiracoxib durante 52 semanas a 149 pacientes con OA, para que el siguiente no presente una complicación gastrointestinal en relación a los que recibieron Ibuprofeno.** (NNT)

Como interpretamos estos resultados: (NO reciben AAS)

3. Los pacientes con Artrosis (OA) que recibieron Lumiracoxib durante 52 semanas, **redujo el riesgo de presentar una complicación gastrointestinal en un 76% en relación a los que recibieron Naproxeno.** (RRR)
4. **Es necesario tratar con Lumiracoxib durante 52 semanas a 130 pacientes con OA, para que el siguiente no presente una complicación gastrointestinal en relación a los que recibieron Naproxeno.** (NNT)

TABLA 7. Incidencia de complicaciones gastrointestinales. Usuarios de AAS

Lumiracoxib <i>n</i> = 975	Ibuprofeno <i>n</i> = 975	RR (95% IC)	RRA	NNT
5 (0.51%)	5 (0.51%)	1.00 (0.28 – 3.47)	NS	NS

Lumiracoxib <i>n</i> = 1192	Naproxeno <i>n</i> = 1193	RR (95% IC)	RRA	NNT
10 (0.84%)	14 (1.17%)	0.71 (0.31 – 1.61)	0.34	299

Como interpretamos estos resultados: (Sí reciben AAS)

1. Los pacientes con Artrosis (OA) que recibieron Lumiracoxib durante 52 semanas, *redujo el riesgo de presentar una complicación gastrointestinal en un 27% en relación a los que recibieron Naproxeno.* (RRR)
2. *Es necesario tratar con Lumiracoxib durante 52 semanas a 299 pacientes con OA, para que el siguiente no presente una complicación gastrointestinal en relación a los que recibieron Naproxeno.* (NNT)

Tabla 8. Incidencia de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares

Eventos analizados	Lumiracoxib N= 4376	Naproxeno N= 4730	RR (95% IC)	NNT (95% IC)
Muerte Cardiovascular	11 (0.23%)	8 (0.17%)	1.35 (0.53 - 3.44)	NS
IMA clínico	15 (0.32%)	7 (0.15%)	2.13 (0.85 - 5.34)	588 (272 – infinito)
IMA no fatal	13 (0.27%)	6 (0.13%)	2.07 (0.77 - 5.59)	588 (310 – infinito)
Total IMA	18 (0.38%)	10 (0.21%)	1.81 (0.53 - 3.44)	NS
ACV	16 (0.34%)	12 (0.25%)	1.36 (0.63 - 2.93)	588 (255 – infinito)

* IMA: Infarto de miocardio agudo

*ACV: Accidente Cerebrovascular

Para la presentación de un infarto de miocardio

Es necesario tratar con Lumiracoxib durante 52 semanas a 588 pacientes con OA, para que el siguiente presente un infarto de miocardio clínico o no clínico en relación a los que recibieron Naproxeno. (NNT)

Comentarios al estudio³⁰:

1. En relación a las dosis utilizadas: con respecto al ibuprofeno se conoce que dosis de 800mg c/8 horas está asociado a mayor daño gastrointestinal comparado con 400mg c/8 horas; igualmente sucede con las dosis utilizadas para el naproxeno. Por lo tanto, **serían**

comparadores subóptimos de la seguridad gastrointestinal.

2. ¿El tamaño de la muestra es la adecuada para evaluar la seguridad cardiovascular? Topol³¹, en el editorial que acompaña a los estudios nos demuestra que si consideramos una incidencia de 0.8% (más de dos veces el observado) y una reducción de 50% de los eventos, con un poder de 90% y una seguridad de 5%, **el tamaño de la muestra sería de aproximadamente 7831 pacientes por grupo.**
3. En relación a la hepatotoxicidad de lumiracoxib: que se

manifiesta con una elevación más de tres veces los niveles de transaminasas, lumiracoxib 2.57% (230 pacientes) comparada con ambos antiinflamatorios 0.63% (56 pacientes), con un riesgo relativo de 3.97 (2.96 – 5.32), y un NNT de 52. **¿ Sólo será dosis dependiente?**

4. Ausencia de datos numéricos sobre: a) **la eficacia comparativa, sólo se menciona que “no hay diferencias entre los grupos”** y b) **no se mencionan datos sobre eventos adversos renales.**

¿ Qué evidencias y evidencias aporta el estudio APC³² y el APROVe³³?

El estudio **APC (Prevención de Adenoma de Colon con Celecoxib)** analizó el tratamiento con celecoxib en dosis de 400mg a 800mg diarios. Los pacientes que estaban tomando dosis de 400mg a 800mg diarios de celecoxib incrementaron en 2,5 veces más el riesgo de sufrir eventos cardiovasculares, mortales o no, que aquellos a los que se le administró placebo, según los datos ofrecidos por el Instituto Nacional del Cáncer de EEUU. Basándose en estos datos, estadísticamente significativos, el mencionado INC suspendió el empleo de celecoxib en este estudio.

TABLA 9. Incidencia de puntos finales del estudio APC – celecoxib 200mg c/12horas

	Control N=679	Celecoxib 200mg N=685	RR (IC 95%)	NNT
Muertes cardiovascular	1 (0.1%)	3 (0.4%)	3.0 (0.3 - 28.6)	344
Muerte cardiovascular o IMA no fatal	4 (0.6%)	12 (1.8%)	3.0 (1.0 - 9.3)	86
Muerte cardiovascular, IMA no fatal o ACV	6 (0.9%)	15 (2.2%)	2.5 (1.0 – 6.4)	77
Muerte cardiovascular, IMA no fatal, ACV o ICC	7 (1.0%)	16 (2.3%)	2.3 (0.9 – 5.5)	77
Muerte cardiovascular, IMA no fatal, ACV, ICC o angina	11 (1.6%)	18 (2.6%)	1.6 (0.8 – 3.4)	99
Muerte cardiovascular, IMA no fatal, ACV, ICC, angina o necesidad de procedimiento cardiovascular	17 (2.5%)	26 (3.8%)	1.5 (0.8 – 2.8)	77

TABLA 10. Incidencia de puntos finales del estudio APC – celecoxib 400mg c/12 horas

	Control N=679	Celecoxib 400mg N=671	RR (IC 95%)	NNT
Muertes cardiovascular	1 (0.1%)	6 (0.9%)	6.1 (0.7 – 50.3)	134
Muerte cardiovascular o IMA no fatal	4 (0.6%)	15 (2.2%)	3.8 (1.3 – 11.5)	61
Muerte cardiovascular, IMA no fatal o accidente Cerebro Vascular (ACV)	6 (0.9%)	20 (3.0%)	3.4 (1.4 – 8.5)	48
Muerte cardiovascular, IMA no fatal, ACV o Insuficiencia Cardíaca Congestiva (ICC)	7 (1.0%)	23 (3.4%)	3.4 (1.4 – 7.8)	42
Muerte cardiovascular, IMA no fatal, ACV, ICC o angina	11 (1.6%)	25 (3.7%)	2.3 (1.1 – 4.7)	47
Muerte cardiovascular, IMA no fatal, ACV, ICC, angina o necesidad de procedimiento cardiovascular	17 (2.5%)	31 (4.6%)	1.9 (1.0 – 3.3)	47

El estudio **APPROVe (Adenomatous Prevention Polyp on Vioxx)** se suspendió aproximadamente dos meses antes de su terminación prevista. Este estudio buscaba determinar si el rofecoxib podría prevenir el nuevo crecimiento de pólipos adenomatosos en personas con antecedentes previos.

Fueron seleccionados al azar 2.586 participantes de 108 centros en 29 países para recibir 25 mg. de rofecoxib diario o un placebo por tres años desde el año 2001 al 2004. Con respecto al riesgo cardiovascular se demostró que 48 (3.6%) de los 1287 pacientes que consumían

rofecoxib había confirmado diariamente acontecimientos cardiovasculares. Y 26 (1.9%) pacientes de los 1.299 pacientes que tomaban placebo tuvieron eventos

cardiovasculares haciendo necesario el cese prematuro del ensayo y la decisión a discontinuar el tratamiento con el rofecoxib.

Tabla 11. Incidencia de puntos finales del estudio APROVE

	Rofecoxib N= 1287	Control N= 1299	RR (IC 95%)	NNT
Total	48 (3.7%)	26 (2.0%)	1.92 (1.19 – 3.11)	64
Eventos cardiacos	31 (2.4%)	12 (0.9%)	2.80 (1.44 – 5.45)	67
Infartos de miocardio	21(1.63%)	9 (0.69%)	2.37 (1.08 - 5.24)	107
Eventos cerebrovasculares	15 (1.2%)	7 (0.5%)	2.32 (0.89 – 6.74)	160
ACV isquémicos	11 (0.85%)	6 (0.46%)	1.85 (0.68 - 5.04)	255

Aplicar lo aprendido hasta aquí e interpreten los resultados de los estudios APC y APROVE

Para concluir, veremos el último ejemplo sobre la utilización del NNT en los metaanálisis.

¿ Qué evidencias y evidencias aportan los estudios sobre osteoporosis?

En el resumen de metaanálisis de tratamientos para la osteoporosis postmenopausica, realizado por The Osteoporosis Methodology Group y The Osteoporosis Research advisory Group³⁴. Se presenta una estimación del efecto esperable de las intervenciones farmacológicas en las poblaciones de prevención y tratamiento utilizando la RRR y el NNT como

TABLA 12. NNT para prevenir una fractura vertebral durante un periodo de 2 años para población con "riesgo alto"

Medicamento	Riesgo relativo (IC 95%)	RRR %	NNT (IC al 95%) durante dos años para población con "riesgo alto"(riesgo sin tratamiento 2.88%)
Vitamina D*	0.63 (0.45 – 0.88)	37	94 (63 - 289)
Alendronato**	0.52 (0.43 – 0.65)	48	72 (61 – 99)
Etidronato	0.63 (0.44 – 0.92)	37	94 (62 – 434)
Risedronato	0.64 (0.54 – 0.77)	36	96 (75 – 151)
Raloxifeno	0.60 (0.50 – 0.70)	40	99 (79 – 145)

* Vitamina D: 400 UI

* Hidroxi - Vitamina D: 0.25 - 1.0 ug

** Población con riesgo alto definida por la Densitometría Ósea

** Alendronato de 5 a 40mg

Como interpretamos estos hallazgos:

a. Alendronato

1. Los pacientes con "riesgo alto" que recibieron Alendronato durante 2 años, **redujo el riesgo de presentar una fractura vertebral en un 48%** en relación

a los que recibieron placebo o calcio y vitaminaD. (RRR)

2. Es necesario tratar con Alendronato durante 2 años **entre 61 y 99 pacientes con "riesgo alto", para que el siguiente no presente una fractura vertebral.** (NNT)

b. Raloxifeno

- Los pacientes con "riesgo alto" que recibieron Raloxifeno durante 2 años, **redujo el riesgo de presentar una fractura vertebral en un 40%** en relación a los que recibieron placebo o calcio y vitaminaD. (RRR)

- Es necesario tratar con Raloxifeno durante 2 años **entre 79 y 145 con "riesgo alto", para que el siguiente no presente una fractura vertebral.** (NNT)

Hágalo usted para los otros tratamientos...

TABLA 13. NNT para prevenir una fractura vertebral durante un periodo de 2 años para población con "riesgo bajo"

Medicamento	Riesgo relativo (IC 95%)	RRR %	NNT (IC al 95%) durante dos años para población con "riesgo alto"(riesgo sin tratamiento 0.12%)
Vitamina D	0.63 (0.45 – 0.88)	37	2252 (1515 – 6944)
Alendronato*	0.52 (0.43 – 0.65)	48	1790 (1507 – 2455)
Etidronato	0.63 (0.44 – 0.92)	37	2252 (1042 – 1488)
Risedronato	0.64 (0.54 – 0.77)	36	2315 (1812 – 3623)
Raloxifeno	0.60 (0.50 – 0.70)	40	2381 (1894 – 3472)

* Población con riesgo bajo definida por la Densitometría Ósea

* Alendronato de 5 a 40mg

Como interpretamos estos hallazgos:

a. Alendronato

- Los pacientes con "riesgo bajo" que recibieron Alendronato durante 2 años, **redujo el riesgo de presentar una fractura vertebral en un 48%** en relación a los que recibieron placebo o calcio y vitaminaD. (RRR)
- Es necesario tratar con Alendronato durante 2 años entre 1,507 y 2,555 pacientes con "riesgo bajo", para que el siguiente no presente una fractura vertebral.** (NNT)

b. Risedronato

- Los pacientes con "riesgo bajo" que recibieron Risedronato 2 años, **redujo el riesgo de presentar una fractura vertebral en un 36%** en relación a los que recibieron placebo o calcio y vitaminaD. (RRR)

- Es necesario tratar con Risedronato durante 2 años entre 1,812 y 3,623 pacientes con "riesgo bajo", para que el siguiente no presente una fractura vertebral.** (NNT)

c. Raloxifeno

- Los pacientes con "riesgo bajo" que recibieron Raloxifeno durante 2 años, **redujo el riesgo de presentar una fractura vertebral en un 40%** en relación a los que recibieron placebo o calcio y vitaminaD. (RRR)
- Es necesario tratar con Raloxifeno durante 2 años entre 1,894 y 3,472 con "riesgo bajo", para que el siguiente no presente una fractura vertebral.** (NNT)

Les presento en la Tabla 14, los resultados sobre la prevención de una fractura no vertebral en población de "alto riesgo", para su análisis e interpretación

TABLA 14. NNT para prevenir una fractura no vertebral durante un periodo de 2 años para población con "alto riesgo"

Medicamento	Riesgo relativo (IC 95%)	RRR%	NNT para prevenir una fractura (IC al 95%) en la población con "riesgo alto"(riesgo sin tratamiento 8.65%)
Vitamina D	0.77 (0.57 – 1.04)	23	Eficacia no establecida
Alendronato*	0.51 (0.38 – 0.69)	49	24 (19 – 37)
Etidronato	0.99 (0.69 – 1.42)	1	Eficacia no establecida
Risedronato	0.73 (0.61 – 0.87)	27	43 (30 – 89)
Raloxifeno	0.91 (0.79 – 1.06)	9	Eficacia no establecida

* Población con riesgo alto definida por la Densitometría Ósea

* Alendronato de 10 – 40mg

Como señalan los autores *"los responsables de tomar decisiones deben prestar gran atención también a cuestiones relativas al riesgo absoluto. Las pacientes cuyo riesgo absoluto es bajo pueden esperar, en el mejor de los casos, efectos beneficiosos absolutos pequeños del tratamiento. Las pacientes con riesgo mayor pueden prever efectos beneficiosos absolutos mayores. El número de pacientes que deben tratarse para prevenir una fractura vertebral o no vertebral (NNT) es una forma de expresar los efectos absolutos del tratamiento"*.

Recordemos lo siguiente:

1. El NNT depende y variará de acuerdo al RIESGO BASAL del grupo control
2. Debemos hallar siempre los INTERVALOS DE CONFIANZA ¿qué pasaría si este llega a ser infinito?
3. Debemos correlacionar el NNT del estudio clínico, con nuestro paciente a quien pretendemos tratarlo
4. El NNT de los metaanálisis, depende del nivel de HOMOGENEIDAD de los estudios clínicos incluidos

Por último, no olvidemos de analizar el impacto en la terapia de estos estudios clínicos, recordando siempre que **"LO ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVO NO ES NECESARIAMENTE LO CLÍNICAMENTE RELEVANTE"**.

Seguramente los más entusiastas buscarán "nuevas evidencias" que estén a favor o en contra de las "evidencias" presentadas aquí. **Siempre debemos exigir que estén publicados en su integridad y no sólo encontremos resúmenes de un congreso o una "reunión de expertos"**. Persistan en su búsqueda; háganlo. Es la única manera de aprender, sin embargo, se darán cuenta de la

cantidad de "nuevas evidencias y evidencias" que existen. Frente a esto, nos preguntamos: "Y ahora, ¿a quién le creo? ¿quién me ayudará? ¿cómo hacerlo?... La única respuesta es: **"¡ USTED !; sí, USTED !!!**. ¿cómo? **APRENDIENDO HA REALIZAR UNA LECTURA CRÍTICA DE LA LITERATURA CIENTÍFICA**. Ese debe ser nuestro próximo reto. **ADELANTE Y SUERTE!**

" lo mas importante... es no dejar nunca de cuestionar "
Albert Einstein

Agradecimientos: Al **Dr. Albert Figueras Suñé** por sus valiosos comentarios, apoyo y entusiasmo permanente. Al **Dr. Joan-Ramón Laporte i Roselló** por su desprendimiento al compartir sus opiniones sobre el estudio TARGET. Ambos pertenecen a la **Fundación Institut Catalá de Farmacología Clínica, Barcelona-España**.

Declaración de conflictos: Miembro de la red **DURG-LA** (Drug Utilization Research Group – Latin America) y **AIS** (Acción Internacional para la Salud). Contratado por la OPS para la revisión del Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales 2005, del MINSa – DIGEMID.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. <http://www.ti.ubc.ca/pages/letter15.html>. Acceso verificado hasta el 15 de julio de 2005
2. Salinas A: Medicina basada en evidencias y osteoporosis. Rev. Per. Reumatología, 2001, 7 (1): 45-51
3. Evidence – Based Medicine. Davis Sackett, Sharon Starus, Scott Richardson, William Rosenberg and Brian Haynes. Harcourt Publishers Limited. 2000

4. Pérez PJ: Prescribir con datos. *Rev Cubana de Salud Pública* 2004; 30 (2).
5. Heikki Frick M, Elo O, Haapa K, et al. *Helsinki Heart Study: Primary prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease.* *N Engl J Med* 1987; 317-1237-45.
6. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, Simon LS, Pincus T, Welthon A, et al: Gastrointestinal toxicity with celecoxib versus nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis. The CLASS study a randomized controlled trial. *JAMA* 2000; 284: 1247 – 55
7. Jüni P, Rutjes AWS, Dieppe PA. Are selective COX 2 inhibitors superior to traditional non steroidal anti-inflammatory drugs? Adequate analysis of the CLASS trial indicates that this may not be the case. *British Medical Journal* 2002; 324:1287 – 8
8. McCormack JP and Rango R: Digging for data from the COX-2 trials. *Canadian Medical Association Journal* 2002; 166 : 1649 – 50
9. COX-2 inhibitor update: Do journal publications tell the full story?. *Therapeutics letter.* Nov / Dec / Jan 2001 – 02, N° 43.
10. Experiencia inicial de toxicidad de los AINE inhibidores de la COX-2. *Butlletí groc* 2000; 13: 17-20
11. US Food and Drug Administration. Celebrex capsules (celecoxib) NDA 20-998/S-009-Medical Officer Review. 2000. Available at: http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/01/briefing/3677b1_03_med.pdf Accesibilidad verificada el 15 de julio de 2005.
12. Okie S. Missing data on Celebrex. Full study altered the picture of drug. *Washington Post* 2001 (August, 5): A11.
13. Bombardier C, Line L, Reich A, Shapiro D, Burgos-Vargas R, Davis B, et al: for the VIGOR Study Group. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000; 343: 1520 - 8
14. Boers M. Seminal pharmaceutical trials: maintaining masking in analysis. *Lancet.* 2002 Jul 13;360(9327):100-1.
15. US Food and Drug Administration. NDA 20-042. s007. Vioxx Gastrointestinal Safety - Medical Officer Review. 2000. Available at: http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/01/briefing/3677b2_01_merck.pdf Accesibilidad verificada el 15 de julio de 2005.
16. Las supuestas ventajas de celecoxib y rofecoxib: fraude científico. *Butlletí groc* 2002; 15 : 13 – 15.
17. ¿Fraude en las publicaciones científicas? Ventajas en materia de seguridad de celecoxib y rofecoxib. *Boletín Terapéutico.* Centro Andaluz de Información de Medicamentos CADIME. 2003, Vol 19 N°2.
18. Rofecoxib (Vioxx) withdrawal generates uncertainty about “COX-2”. *Therapeutics Letter.* July – October 2004
19. La decepción de los coxibs. *Butlletí groc.* Vol 18 N. 1. Enero-Febrero 2005
20. Egger M, et al. Vioxx linked with risk of cardiovascular diseases. *Lancet,* Nov. 5, 2004 http://www.news-medical.net/print_article.asp?id=6127
21. Lenzer J. FDA is incapable of protecting against another Vioxx. *British Medical Journal* 2004;329:1253. Disponible en: bmj.bmjournals.com/cgi/content/full/329/7476/DC3?ehom
22. Jack A. Financial Times. Scientist vows to expose ill effects of Vioxx. *Financial Times,* 3 de enero de 2005.
23. Graham, D. Campen D, Hui R et al. Risk of acute myocardial infarction and sudden cardiac death in patients treated with cyclo-oxygenase 2 selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs: nested case-control study. *Lancet.* 2005 Feb 5;365(9458):475-81.
24. Editorial. Vioxx: lessons for Health Canada and the FDA. *CMAJ* 2005;172: 5. Disponible en: www.cmaj.ca/cgi/content/full/172/1/5
25. Drazen, J. M. COX-2 Inhibitors — A Lesson in Unexpected Problems. *N Engl J Med* 2005. 352: 1131-1132.
26. Waxman H: The Lessons of Vioxx – Drug Safety and Sales. *N Eng J Med* 2004. 352: 25-27
27. Committee on Government Reform. Minority Office, US House of representative. Merck documents shown aggressive marketing of Vioxx after studies indicated risk. <http://democrats.reform.house.gov/story.asp?iD=848> Acceso verificado hasta el 15 de Julio 2005
28. Schitzer T, Burmester GR, Mysler E, Hochberg MC, Doherty M et al: Comparasion of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET), reduction in ulcer complications: randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 665 – 74
29. Farkouth ME, Kirshner H, Harrington RA, Ruland S,

Verheugt FW et al: Comparasion of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET), cardiovascular outcomes: randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 675 – 84

30. Laporte JR, comunicación personal

31. Topol EJ: A coxib a day won't keep the doctor away. *Edit. Lancet* 2004, 364: 639 – 640

32. Solomon S. D., McMurray J. J.V., Pfeffer M. A., Wittes J., Fowler R., Finn P., Anderson W. F., Zauber A., Hawk E., Bertagnolli M., the Adenoma Prevention with Celecoxib (APC) Study Investigators Cardiovascular Risk Associated with celecoxib in a Clinical Trial for Colorectal Adenoma Prevention. *N Engl J Med* 2005;

352:1071-1080, Mar 17, 2005; published at www.nejm.org on Feb 15, 2005 (10.1056/NEJMoa050405).

33. Bresalier RS, Sandler RS, Quan H, Bolognese JA, Oxenius B, Horgan K, et al. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *N Engl J Med* 2005;352: 1092-102 This article was published at www.nejm.org on February 15, 2005. <http://content.nejm.org/cgi/content/full/352/11/1092>

34. Cranney A, Guyatt G, Griffith L, Wells G, Tugwell P et al. Summary of Meta-Analyses of Therapies for Postmenopausal Osteoporosis. *Endocrine Reviews* 2002, 23 (4): 570 – 578