

alguna patología en sus inicios, se hacía necesario ordenar múltiples proyecciones (axiales y coronales), cortes de poco espesor (5 mm o menos), y doble dosis de contraste (inicial en "bolo" e infusión continua intravenosa) (5).

En la paciente, objeto de nuestra atención, el compromiso unilateral de varios nervios craneales que comparten espacio en el seno cavernoso, la afectación parcial del tercer nervio y la evidencia de una RATN "primaria", debió dirigir una y otra vez, la atención hacia esa estructura anatómica. La aceptación tácita del "frio informe" tomográfico y angiográfico, se antepuso al juicio clínico constituyendo la evidencia del triunfo de la máquina omnisciente sobre el cerebro descalificado... Este yerro, canceló por así decirlo, una subsecuente investigación del problema. Posteriormente y siempre con el informe tomográfico negativo a la vanguardia, se practicó un convoy de "exploraciones sin rumbo", pues los diagnósticos de arteritis temporal, miastenia gravis y esclerosis múltiple, nunca tuvieron una razonable cabida en el diagnóstico diferencial, habida cuenta de la información dimanada de su anamnesis y examen clínico.



#### Colofón.

*Ars longa vita brevis.*

El "ars medica", arte de la medicina o esencia de nuestro hacer, debería tener siempre como norte un riguroso apego a la *tékhnē iatriké* que nos diera en legado nuestro padre de Cos,

*"Un saber hacer, sabiendo porqué se hace lo que se hace"*

#### REFERENCIAS

1. Muci-Mendoza R. El síndrome del cerebro descalificado. *Neurol. Colombia*. 1986;10:5-10.
2. Fred CL. Looking (and forth) Back. Reflections of an old-fashioned doctor. Macon, Georgia, EE.UU. Mercer University Press. 2003.
3. Smith JL. Lid position in neurology # 67 (cassette). *Neuro-Ophthalmology Tapes*. Smith JL editor. 1976. Miami. Florida, EE.UU.
4. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Takayasu arteritis. Arend WP, Michel BA, Bloch DA, Hunder GG, Calabrese LH, Edworthy SM, et al. *Arthritis Rheum*. 1990;33:1129-1134.
5. Glaser JS. *Neuro-Ophthalmology*. Hagerstown, EE.UU. Harper & Row Publishers. 1978:258-260.
6. Sibony PA, Lessell S, Gittinger JW. Acquired oculomotor synkinesis. *Surv Ophthalmol*. 1984;28:382-390.
7. Schatz NJ, Savino PJ, Godfrey WA. Primary aberrant oculomotor regeneration. A sign of intracavernous meningioma. *Arch Neurol*. 1977;34:29-32.
8. Varma R, Miller N. Primary oculomotor synkinesis caused by an extracavernous intradural aneurysm. *Am J Ophthalmol*. 1994;118:83-87.
9. Carrasco J, Savino PJ, Bylik J. Primary aberrant Oculomotor nerve regeneration from a posterior communicating artery aneurysm. *Arch Ophthalmol*. 2002;120:663-665.
10. Cox TA, Wurster JD, Godfrey WA. Primary aberrant regeneration due to intracranial aneurysms. *Arch Neurol*. 1979;36:570-571.
11. Kline LB, Chandra-Sekar B. Pitfalls in computed tomographic evaluation of the cavernous sinus. *Surv Ophthalmol*. 1985;29:293-296.
12. Messé SR, Shin K, Liu GTL, Galetta SL, Volpe NJ. Oculomotor synkinesis following a midbrain stroke. *Neurology*. 2001;57:1106-1107.

## ¿Es más útil la revisión narrativa que la sistemática en la toma de decisión en salud?

Prof. Arturo Martí Carvajal

Unidad de Epidemiología Clínica, Departamento de Salud Pública, Universidad de Carabobo, Venezuela.

## RESUMEN

*El significado de una investigación, 'el qué significa', es "el elemento del informe de investigación que tiene mayor probabilidad de influir sobre las opciones y las decisiones reales acerca de los tratamientos". Es una de las preguntas clave que recomendaba el Prof. Bradford Hill, pionero de los ensayos clínicos aleatorizados.*

*Hoy cuando el volumen de la información en temas de salud, con énfasis en intervenciones o tratamiento, es incommensurable, cuando la calidad de lo publicado no siempre es directamente proporcional a la cantidad, el tiempo para leer lo publicado resulta ínfimo. Cuando más que 'leer', lo fundamental es analizar cómo se hizo el estudio, es obligatoria la selección de las investigaciones que tengan la mayor fiabilidad posible, un mayor grado de certeza. En consecuencia, se impone decidir entre una revisión narrativa y una revisión sistemática, para responder con eficiencia la interrogante del Dr. Hill.*

*La toma de decisiones en las gestiones clínica y pública deben estar basadas en la mejor evidencia posible, con el menor riesgo de sesgo para aproximarse a lo que Descartes expresó en su día como "una medicina basada en demostraciones infalibles".*

*El objetivo de esta comunicación es mostrar la comparación entre las revisiones sistemática y narrativa, con la finalidad de que el lector determine motus proprio, la utilidad de sendos tipos de investigaciones secundarias, en el ámbito de la toma de decisiones en salud basadas, en la mejor evidencia. Con ese fin, sirva de ejemplo la indicación de la proteína C humana recombinante en los pacientes con sepsis.*

*Palabras clave: Revisión sistemática. Revisión narrativa. Falacia. Medicina basada en evidencia.*

## SUMMARY

*The conclusion of an investigation -- 'What does it mean?' -- is the most important element of any report of an investigation which is most likely to influence the actual choices and decisions about treatment. It was one of the key questions recommended by Professor Bradford Hill, the pioneer of randomized controlled trials.*

*Today, the burden of information in health issues related to therapy is immeasurable. But, when the quality of what is published is not proportional to the quantity, and the time available for reading is short, the most important thing is to determinate how the research was conducted. This is very important in order to select the most valid research to make a better decision. According to this, one must choose between a narrative review or a systematic review in order to answer Dr. Bradford Hill's question.*

*Public and clinical management decision making should be based on the best evidence possible with the lowest risk of bias. This is in the spirit of Descartes' expression, "looking for infallible demonstrations based in medicine".*

*The aim of the paper is to show a comparison between*

*a systematic review and a narrative review. Its goal is for the reader him- or herself to determine the usefulness of these types of secondary analyses, in order to make the best medical decision associated with the highest safety for the patient.*

*Use of the human activated recombinant protein C in people with severe sepsis will be used as an example.*

*Key words: Systematic review. Narrative review. Fallacy. Evidence based medicine.*

Las revisiones narrativas describen un tema médico, no las guía un protocolo ad hoc, describen la historia de su motivo, según la óptica de quien sintetiza esa opinión, es el equivalente al reporte de un caso clínico y pudiera asemejarse a los sentimientos: poseen estructura narrativa.

Por el contrario, la revisión sistemática es un diseño epidemiológico, responde una pregunta de investigación, concreta y estructurada, mediante la elaboración de un protocolo, deambulando una de sus etapas a través del método cartesiano, hoy conocido como *análisis crítico de la literatura médica*. No es de asombrarse, puesto que hace más de 370 años, René Descartes, el filósofo de la luz (1), expresó "una medicina basada en demostraciones infalibles", según epístola a Marin Mersenne. Hoy, es la medicina basada en la evidencia (2).

Enmarcado en tres pensamientos, "primero, no hacer daño", "pulcritud, por encima de todo" de Claude Bernard, y "La verdadera grandeza de la ciencia acaba valorándose por su utilidad", de Gregorio Marañón; el objetivo de la comunicación es comparar ambos tipos de revisiones, utilizando dos recientes publicaciones sobre la eficacia y seguridad de la proteína C humana recombinante activada (drotrecogina) en el tratamiento de la sepsis severa (3,4). Se hará énfasis en la globalidad de los aspectos de los tipos de revisiones, de allí que se sugiera la lectura de publicaciones in extenso (5,6).

En "El hombre en busca de sentido" (7), el Dr. Victor Frankl, psiquiatra vienés, creador de la logoterapia, narra su experiencia en los campos de concentración de Auschwitz. Advirtiendo que deja a discreción del lector "la tarea de decantar hasta la impersonalidad los contenidos de este libro al objeto de obtener teorías objetivas a partir de experiencias subjetivas...", y expone el concepto del "síndrome del alambrado de púas". Como él, expresaré mi experiencia en revisiones sistemáticas, dejando al lector en libertad para que decida de manera objetiva cuál es el grado de utilidad de ambas publicaciones,

y por qué la revisión narrativa puede ser una suerte de “alabrado de púas” para la gestión clínica y de salud pública.

En noviembre 3 de 2007 fue publicada, en el *British Medical Journal*, una revisión narrativa (4) sobre el tratamiento de la sepsis, la cual reseña tres referencias (8-10) sobre la proteína C activada humana recombinante (PCAHR), enfatizando en el estudio PROWESS (9), el cual ha recibido críticas (11). El PROWESS fue la base sobre la cual se sustentó la Agencia de Control de Fármacos y Alimentos de Estados Unidos de América (FDA), para autorizar la comercialización del fármaco: drotrecogina. Sin embargo, los autores no señalan que tal decisión fue dividida (10:10) (12). Adicionalmente, la FDA ordenó al patrocinante la realización de un estudio para evaluar la eficacia y seguridad del fármaco en pacientes con sepsis en bajo riesgo de morir (10). Posteriormente, ese estudio fue suspendido precozmente porque en el análisis intermedio se demostró la ineficacia del fármaco, tal como sucedió en pacientes pediátricos (13).

La revisión narrativa (4) concluyó que el rol de la PCAHR está por establecerse. Debe mencionarse que ese fármaco se administra durante 96 horas, con un costo económico entre \$ 6 000 y \$ 7 000.

En julio de 2007 se había publicado una revisión sistemática Cochrane (3), para responder la pregunta de investigación ¿Cuál será la eficacia y seguridad de la proteína C activada recombinante humana en pacientes con sepsis severa?

Dada la estructura metodológica que debe seguir una revisión sistemática, realizada o no por la colaboración Cochrane, en el acápite “estrategia para detectar estudios”, se incluyó el sitio Web de la FDA ([www.fda.gov](http://www.fda.gov)), encontrándose el documento original de aprobación del fármaco (12). Esto demuestra la eficiencia de la revisión sistemática, la cual al conducirse según lo planteado en un protocolo reduce el riesgo de no detectar documentos valiosos relacionados con la pregunta de investigación.

El documento de la FDA (12) señala que el estudio PROWESS (9) (n=2280 participantes) tuvo dos fases, perfectamente discernibles, absolutamente diferentes. La muestra fue calculada para determinar la eficacia del fármaco de manera global, no por o para subgrupos. Al final de la primera mitad del estudio se observó que no había eficacia del medicamento y se realizó una modificación de los criterios de inclusión, el más importante, la exclusión de los pacientes con shock séptico. De los objetivos primarios y secundarios,

el tipo de placebo y la composición de la PCAHR original. En la segunda etapa se detectó que había eficacia del producto. Estas enmiendas no fueron publicadas por Bernard y col. (9).

La revisión sistemática encontró 4 estudios, que cumplían los criterios de inclusión, tres en adultos (8-10), uno en pediatría (13). El desenlace primario a estudiar en la revisión sistemática fue mortalidad por cualquier causa al día 28 o al final del período de seguimiento (3).

Agrupando los estudios realizados en adultos, para realizar el metaanálisis, se encontró un riesgo relativo (RR) global de 0,92 (IC 95 % = 0,72 a 1,18; P = 0,42, I<sup>2</sup> = 72,0 %) (Figura 1). En los participantes pediátricos<sup>13</sup>, el RR fue 0,98 (IC 95 % = 0,66 a 1,46; P = 0,93).

Los datos originales del estudio PROWESS<sup>12</sup> muestran ausencia significativa de efecto del fármaco sobre la mortalidad. En la primera fase del estudio, 28,3 % en el grupo expuesto al fármaco (102/360) contra 30,2 % del grupo placebo (109/360). El RR fue 0,94 (IC 95 % = 0,75 a 1,1; P = 0,57). En la segunda mitad del estudio, primordialmente en los últimos cinco meses, la PCAHR tuvo un marcado beneficio, 22 % (108/490) comparado con el placebo, 31,2 % (150/480). El RR fue 0,71 (IC 95 % = 0,57 a 0,87; P = 0,0001); el RR global para mortalidad fue 0,81 (IC 95 %, 0,61 a 1,07; P = 0,14, I<sup>2</sup> = 68,5 %) (Figura 2).

En vista de la significativa heterogeneidad estadística (I<sup>2</sup> = 68,5 %), los autores de la revisión sistemática realizaron una búsqueda de factores de explicaran esta falta de homogeneidad o marcada diferencia entre los estudios. Ellos excluyeron la segunda mitad, la fase enmendada, del estudio PROWESS. El resultado mostró la desaparición de la heterogeneidad estadística (0 %) y un RR global de 1,01 (IC 95 % = 0,89 a 1,15; P = 0,84) (Figura 3). Lo cual demuestra que sendas mitades poblacionales eran muy diferentes.

La conclusión de la revisión sistemática (3), diametralmente opuesta a la narrativa (4), la evidencia señala que la PCHRA no debería ser administrada en pacientes con sepsis severa, dado que no es efectiva y, además, que se asocia con un alto riesgo de sangrado (Figura 4).

Si la revisión sistemática es susceptible de sesgo de publicación, ¿Cuál será la magnitud de éste en las revisiones narrativas? ¿Cuál será el grado de falacia de las conclusiones en ambas revisiones? ¿Cuál será la que se ciña más a los pensamientos de Hipócrates, Claude Bernard y Gregorio Maraón?

## ¿ES MÁS ÚTIL LA REVISIÓN NARRATIVA QUE LA SISTEMÁTICA

En conclusión, el estudio de las revisiones sistemáticas debería ser incluido en los pensa de estudios en al área de ciencias de la salud, a fin de incrementar la eficiencia en la gestión clínica y de salud pública.

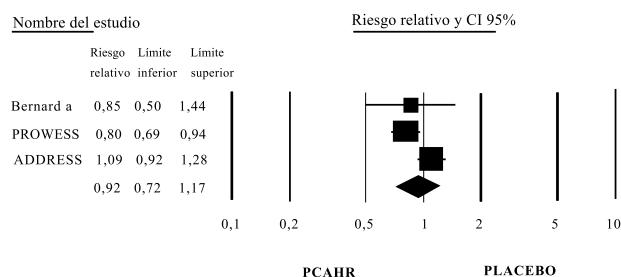
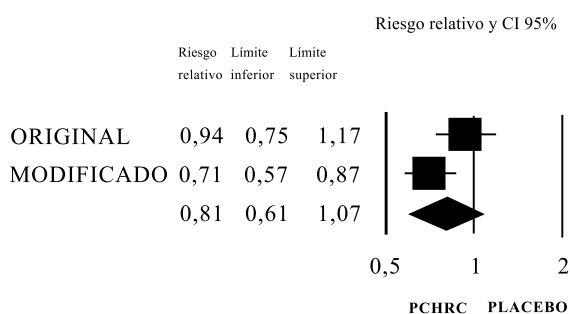


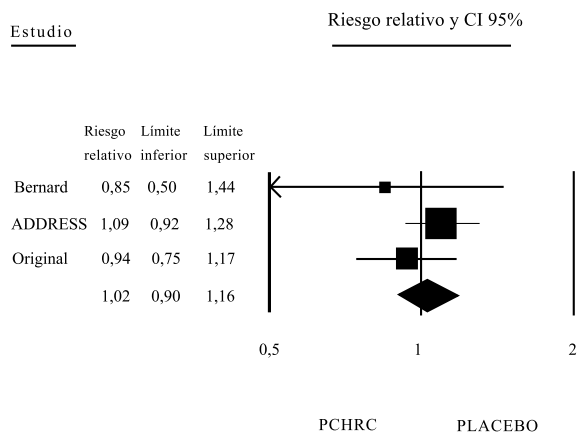
Figura 1. Mortalidad en adultos a los 28 días.

### Estudio



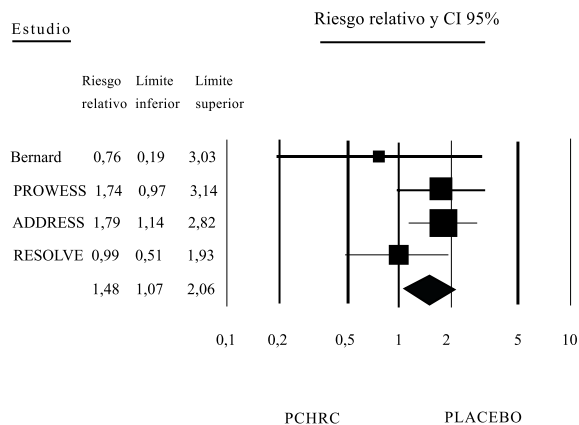
Heterogeneidad (12):68,5%

Figura 2. Mortalidad en adultos a los 28 días, según modificación del estudio PROWESS.



Heterogeneidad (12):0%

Figura 3. Análisis de sensibilidad.



Heterogeneidad(12):8%

Figura 4. Sangrado severo.

## REFERENCIAS

1. Watson R. Descartes. El filósofo de la luz. Vergara, Barcelona. 2003.
2. René Descartes. Discurso del método. Estudio preliminar, traducción y notas de Risieri Frondizi. Filosofía Alianza Editorial. Tercera reimpresión: España. 2003.
3. Martí-Carvajal A, Salanti G, Cardona AF. Human recombinant activated protein C for severe sepsis. Cochrane Database Syst Rev. 2007 Jul 18;(3):CD004388.
4. Mackenzie I, Lever A. Management of sepsis. BMJ. 2007;335:929-932.
5. Martí Carvajal A. La revisión sistemática en hematología. Rev Colomb Cancerol. 2005;9:36-42.
6. Gisbert JP, Bonfill X. Cómo realizar, evaluar y utilizar revisiones sistemáticas y metanálisis. Gastroenterol Hepato. 2004;27:129-149.
7. Frankl VE. El hombre en busca del sentido. Barcelona: Editorial Herder; 1991.
8. Bernard GR, Ely EW, Wright TJ, Fraiz J, Stasek JE Jr, Russell JA, et al. Safety and dose relationship of recombinant human activated protein C for coagulopathy in severe sepsis. Crit Care Med. 2001;29(11):2051-2059.
9. Bernard GR, Vincent J-L, Laterre P-F, LaRosa SP, Dhainaut J-F, Lopez-Rodriguez A, et al. Efficacy and

- safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med.* 2001;344:699-709.
10. Abraham E, Laterre PF, Garg R, Levy H, Talwar D, Trzaskoma BL, et al. Drotrecogin alfa (activated) for adults with severe sepsis and a low risk of death. *New Engl J Med.* 2005;353:1332-1341.
  11. Eichacker PQ, Natanson C. Recombinant human activated protein C in sepsis: Inconsistent trial results, an unclear mechanism of action, and safety concerns resulted in labeling restrictions and the need for phase IV trials. *Crit Care Med.* 2003;31(1):Suppl:94-96.
  12. FDA 2001. FDA Briefing document: Anti-infective Advisory Committee. Drotrecogin alfa (activated)). [Recombinant human activated protein (rhAPC)]. XIGRIS™ BLA # 125029/0. September 12. [http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/01/briefing/3797b1\\_02\\_FDAbriefing.pdf](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/01/briefing/3797b1_02_FDAbriefing.pdf) 2001.
  13. Nadel S, Goldstein B, Williams MD, Dalton H, Peters M, Macias WL, et al. Drotrecogin alfa (activated) in children with severe sepsis: A multicentre phase III randomised controlled trial. *Lancet.* 2007;369:836-843.

## Correspondencia

Prof. Arturo Martí Carvajal,

Universidad de Carabobo, Estado Carabobo,  
Venezuela.

arturo.marti.carvajal@gmail.com

#### IV.- Año 1.- Novedades Científicas: “Utilidad de animales transgénicos en la Investigación” por el Dr. Enrique López Loyo, Miembro Correspondiente Nacional

**RESUMEN:** La patología comparada resurge como el punto de encuentro entre el patrón de estudio morfológico humano y el animal. Su aplicación desde sus inicios se apoyó en los biomodelos animales, muchos de los cuales se lograron por manipulación genética. Estos métodos de estudio fueron generados a partir del comportamiento de la enfermedad en el humano.

La ingeniería genética se refiere a tecnología desarrollada por el manejo del ADN recombinante, definida por ser una secuencia “nueva” de ADN creada en los laboratorios por la unión de porciones de ADN con orígenes diferentes.

A un organismo cuyo material genético ha sido modificado artificialmente mediante la supresión de expresiones génicas o la incorporación de fracciones o secuencias de ADN ajeno a su especie, se le llama organismo genéticamente modificado (OGM); organismo modificado genéticamente (OMG) o simplemente “transgénico” (antes, “transgenético”).

La ingeniería genética se define como el conjunto de técnicas y métodos que se utilizan para “construir” moléculas de ADN recombinante y luego introducirlas en moléculas receptoras. En Venezuela existe una

prohibición para la manipulación en animales. Se aplican la Ley de Biodiversidad, el Convenio de Diversidad biológica y el Protocolo Internacional de Biodiversidad. Con la investigación animal, los científicos han descubierto las maneras de salvar y prolongar la vida humana. Vacunaciones tales como la poliomielitis trasplantes de órganos perfeccionados así como el desarrollo de técnicas quirúrgicas y de traumatología reconstructivas. De manera activa se ha generado un debate por el uso de animales en la investigación y en los ensayos biotecnológica. Se plantea la bioética en la aplicación de los biomodelos animales. Es importante el conocimiento de estos métodos de investigación genética en animales de investigación, más aún en instituciones generadoras de productos biológicos.

En poco tiempo se ha generado un fenómeno transgénico de la industria animal y vegetal y en paralelo se ha creado una alerta ecologista, sobre la base de los desequilibrios ciertos y potenciales en el medio ambiente.

Palabras clave: Patología comparada. Biomodelos animales. Transgénicos.