

A/ ¿Son los resultados del estudio válidos?

Preguntas de eliminación

1. ¿El estudio se centra en un tema claramente definido?.....Sí

PISTA: Una pregunta se puede definir en términos de:

- La población estudiada
- Los factores de riesgo estudiados
- Los resultados "outcomes" considerados
- ¿El estudio intentó detectar un efecto beneficioso o perjudicial?

El objetivo de este trabajo es comparar la tasa de eventos isquémicos posteriores y mortalidad en pacientes con enfermedad arterial sintomática según los niveles medios de tensión arterial sistólica (TAS) media durante el seguimiento en pacientes "de la vida real", en su mayoría no elegibles para ensayos clínicos. Es uno de los varios trabajos que se basan en esa base de datos FRENA.

P: estudio de cohorte prospectiva (FRENA): registro en activo de 24 hospitales españoles con pacientes CONSECUTIVOS ambulatorios estables con arteriopatía sintomática, con diagnóstico basado en la historia clínica, con al menos 1 episodio en los últimos 3 meses previos a su inclusión en el registro de:

- coronariopatía (angina o síndrome coronario agudo): síntomas isquémicos con transitoria elevación de Tn o CK-MB y/o cambios ECG compatibles (elevación o descenso ST, o ondas Q patológicas),
- enfermedad cerebrovascular: evento clínico (accidente isquémico transitorio o ictus isquémico) y una lesión hipodensa compatible en RM o TC cerebral, o
- enfermedad arterial periférica aguda (claudicación intermitente con un índice tobillo-brazo < 0,9, intervención vascular previa o amputación de miembro).

¿Son patologías distintas o aspectos distintos del mismo problema subyacente, aterosclerosis?

Criterios de exclusión:

- claudicación intermitente con índice tobillo-brazo > 1,4;
- imposibilidad de realizar seguimientos;
- participación actual en un ensayo clínico con tratamiento ciego.

I: no se describe intervención como tal; se divide la cohorte en 3 grupos según el objetivo de TAS obtenido (> 140, 130-140 y < 130 mmHg);

O: en el seguimiento se analiza la presencia de eventos isquémicos siguientes a su inclusión en el registro o muertes, en función del nivel de TAS conseguido durante el seguimiento. Todos los datos clínicos se confirmaron por investigadores locales y comprobados 2 veces con el comité director (steering committee) si fue necesario.

2. ¿La cohorte se reclutó de la forma más adecuada?.....MÁS O MENOS

PISTA: Se trata de buscar posibles sesgos de selección que puedan comprometer que los hallazgos se puedan generalizar.

- ¿La cohorte es representativa de una población definida? NO, da la impresión de ser un "batiburrillo" de pacientes sin un criterio claro de inclusión, "lo que llegaba a cada hospital"
- ¿hay algo "especial en la cohorte? Que hayan tenido un evento isquémico previo; baja edad.
- ¿Se incluyó a todos los que deberían haberse incluido en la cohorte? Posiblemente NO
- ¿La exposición se midió de forma precisa con el fin de minimizar posibles sesgos? No aclaran porcentaje de visitas con objetivos de TA logrados (es impensable que todos los pacientes estén siempre en el mismo rango de medida de TAS)

El registro FRENA reclutó de forma prospectiva pacientes ambulatorios CONSECUTIVOS. Sí parece representativa de enfermos con daño arterial sintomático en varios órganos diana: corazón -cardiopatía isquémica-, cerebro -enfermedad cerebrovascular- y enfermedad arterial sistémica. Las características de las poblaciones de los distintos grupos de TA son análogas: edad media 63-69 años, 71-78% varones, con índice de masa corporal 27-29, 33-44%

diabéticos, 19-25% actuales fumadores, 9,9-6,8% con fallo cardiaco crónico, tratados con diuréticos (31-51%), betabloqueantes (55-30%), IECAs (41-48%), ARA2 (18-40%), y antiplaquetarios (89-91%). Es llamativo que un 80-84% de pacientes tome estatinas (bien tratados).

Preguntas de detalle

3. ¿El resultado se midió de forma precisa con el fin de minimizar posibles sesgos?

PISTA: Se trata de buscar sesgos de medida o de clasificación:

- *¿los autores utilizaron variables objetivas o subjetivas? Son variables objetivas*
- *¿las medidas reflejan de forma adecuada aquello que se supone que tienen que medir? Aparentemente sí*
- *¿se ha establecido un sistema fiable para detectar todos los casos (por ejemplo, para medir los casos de enfermedad)? El estudio está planteado como de cohorte de seguimiento dividido en grupos según la TAS lograda. Para descubrir los casos de enfermedad (CAD, CVD, PAD y éxitus) se usan definiciones estandarizadas y aceptadas.*
- *¿se clasificaron a todos los sujetos en el grupo exposición utilizando el mismo tratamiento? Clasificación según el nivel de TAS conseguido con el tratamiento.*
- *¿los métodos de medida fueron similares en los diferentes grupos? Sí*
- *¿eran los sujetos y/o el evaluador de los resultados ciegos a la exposición? (¿si esto no fue así, importa?) Sí*

La medida de la TA se realiza de forma estandarizada: el paciente está sentado por la mañana, y se realizan 3 medidas de TAS y TAD con un dispositivo oscilométrico, y se realiza la media de los 2 últimos valores, según las recomendaciones de la Sociedad Europea de Hipertensión (ESH, 2013).

Se calculó el aclaramiento de creatinina basal según la fórmula de Cockcroft-Gault.

La presencia de ictus, angina/infarto o enfermedad arterial periférica se hace con criterios estándar, aceptados por la comunidad científica. En todos los eventos se confirmó el diagnóstico por investigadores locales según la historia clínica, y confirmados doblemente con el comité investigador (steering committee) si fue necesario.

Se hace una clasificación en cada uno de los grupos (distintos niveles de TAS) con seguimiento en el tiempo, la configuración de las cohortes se hace no según el tratamiento recibido, sino por el valor de TAS lograda.

Son datos anonimizados (número único asignado por el centro coordinador del estudio); los datos se registraron en un formulario electrónico y enviados a un centro coordinador a través de una web segura. La calidad de los datos se confirmó rutinariamente y enviado electrónicamente, para identificar errores e inconsistencias (datos mal introducidos, o datos imposibles -fecha de última regla en hombres???-). También se realizaron auditorías periódicas en los hospitales participantes para valorar la calidad de los datos. Todo ello nos hace pensar que el evaluador no sabía a qué grupo de pacientes (< 130, 130-140 o >140 mmHg de TAS) estaban asignados los pacientes.

No queda claro si el algoritmo diagnóstico del SCA es el mismo en el momento de inclusión de los pacientes, y a lo largo del seguimiento del estudio.

4. ¿Han tenido en cuenta los autores el potencial efecto de los factores de confusión en el diseño y/o análisis del estudio?

PISTA: haz una lista de los factores que consideras importantes:

- *Busca restricciones en el diseño y en las técnicas utilizadas como, por ejemplo, los análisis de modelización, estratificación, regresión o de sensibilidad utilizados para corregir, controlar o justificar los factores de confusión.*

Los errores que podemos encontrar en los estudios pueden deberse al azar (errores aleatorios) o de forma sistemática (errores sistemáticos o sesgos). El primer tipo de error se acompaña de mayor imprecisión en las mediciones, y los segundos menor veracidad del fenómeno en estudio y no se compensa con un mayor tamaño muestral (al contrario que el error aleatorio).

Es importante conocer los sesgos de la investigación para intentar evitarlos - minimizarlos - corregirlos. Estos sesgos pueden ocurrir en:

- la planificación del trabajo (protocolos poco rigurosos, definición poco clara de objetivos),
- en la conducción del mismo (sesgo de muestreo, abandonos - pérdidas de seguimiento, asignación no aleatoria a los grupos, enmascaramiento de mediciones, uso de instrumentos de medida poco válidos, insuficiente entrenamiento de los investigadores),

- presentación de resultados y publicación (incoherencias en las mediciones, interpretación de resultados según los sesgos cometidos).

En general, en los estudios observacionales de cohortes suele haber un sesgo de selección, memoria y confusión bajo; pérdidas de seguimiento apreciable; y necesidad de tiempo alto de seguimiento.

En este estudio se categorizan los pacientes en 3 grupos de TAS, y se comparan variables categóricas de los 3 grupos con los tests χ^2 CUADRADO y prueba exacta de Fisher, y t de Student y U de Mann-Whitney para valorar variables continuas (comparaciones de un grupo frente a otro grupo, no de los 3 a la vez). Las tasas de eventos se calcularon como incidencia acumulada (eventos / 100 pacientes - año) y comparados con cociente de tasas (siglas equívocas en inglés, rate ratio RR, que no riesgo relativo). Se valora la asociación entre los 3 subgrupos y el riesgo de posteriores eventos isquémicos o muerte con un modelo de supervivencia de riesgos (hazards) proporcionales de Cox. Este modelo **prevé la inclusión de factores de confusión aparentemente relevantes en relación con la aparición de los eventos**: edad y sexo del paciente, índice de masa corporal, antecedente de cardiopatía y neumopatía crónicas, cáncer, HTA, DM, dislipemia, tasa de FG al momento de inclusión en el estudio, historia familiar de cardiopatía coronaria precoz, hábito tabáquico actual, índice tobillo-braquial, niveles de TAS media y FC durante el seguimiento, fármacos de tratamiento usados, tratamiento con ADO / insulina / estatinas / antiagregantes / anticoagulantes.

Otras consideraciones: un diseño malo puede dar pie a intentar obtener datos concluyentes, por ejemplo, con técnicas como la estratificación. Y aunque se dividan los pacientes en cuanto al antecedente inmediato de CAD, CVC o PAD, lo que nos dice la biología es que no tiene sentido que sean categorías excluyentes.

5. ¿El seguimiento de los sujetos fue lo suficientemente largo y completo?

PISTA:

- *Los efectos buenos o malos deberían aparecer por ellos mismos.*
- *Los sujetos perdidos durante el seguimiento pueden haber tenido resultados distintos a los disponibles para la evaluación.*
- *En una cohorte abierta o dinámica, ¿hubo algo especial que influyó en el resultado o en la exposición de los sujetos que entraron en la cohorte? NO*

Se realizan seguimientos cada 4 meses, con visita clínica y exploración física.

Figura 1, gráfico de flujo. De los 5321 participantes iniciales, 481 se descartan por ausencia de medidas de TA durante el seguimiento. De los 4840 inicialmente incluidos, excluye 51 porque no cumplen criterios de inclusión o por cumplimiento de algún criterio de exclusión. Finalmente se queda con 4789, de los que 1722 se clasifican como CAD, 1383 como CVD y 1684 como PAD. No aclara cuántas pérdidas de seguimiento tuvieron, aunque es poco realista suponer que no hubo ninguna pérdida.

En un seguimiento medio de 18 meses podría ser insuficiente para valorar el alcance de la supuesta diferenciación de los pacientes en grupos (mayor o menor control de TAS, con la aparición de eventos clínicos). Aunque hay reportes de esa base de datos desde 2009, los datos se incluyen hasta 2015; el artículo se envía a la revista en julio de 2021. Suponemos que se trata de una cohorte viva, con incorporación continua de pacientes, con un tiempo de seguimiento bajo. ¿Habría tenido más sentido usar medianas en lugar de medias?

Tenemos la impresión de que el seguimiento de los pacientes se queda corto, que con seguimientos de más de 2-3 años pueden variar los datos hallados.

B/ ¿Cuáles son los resultados?

6. ¿Cuáles son los resultados de este estudio?

PISTA:

- *¿Cuáles son los resultados netos?*
- *¿Los autores han dado la tasa o la proporción entre los expuestos / no expuestos?*
- *¿Cómo de fuerte es la relación de asociación entre la exposición y el resultado (RR)?*

7. ¿Cuál es la precisión de los resultados?

N = 4789 pacientes incluidos en la cohorte en junio de 2017. 1722 (36%) tienen antecedente de coronariopatía (CAD), 1383 (29%) enfermedad cerebrovascular (CVD) y 1684 (35%) enfermedad arterial periférica (PAD). En la caracterización de los grupos de control de TAS (tabla 1) se encuentran muchas diferencias significativas, que llegan a serlo por el elevado tamaño muestral pero que pueden no tener importancia clínica:

- los niveles sucesivos de TAS se acompañan de valores medios de edad creciente (años cumplidos!!) con intervalos de confianza solapados; es el mismo caso del IMC.

- no tiene mucha lógica el hallazgo de que a mayor nivel de TAS se presente una menor frecuencia de CAD (54 > 34 > 21%); podría haber allí un elemento de confusión por el tratamiento que llevan los enfermos (en pacientes que han tenido CAD los objetivos de control de TA son más exigentes que en pacientes sin CAD; y no al revés, que un mayor nivel de TAS se acompañe de menor frecuencia de CAD).

- el dato de que a mayor nivel de TAS logrado, los enfermos tienen un nivel de aclaramiento menor, también es de explicación compleja (¿a mayor TA lograda, mayor deterioro de función renal? ¿o más bien tiene relación ese dato con la edad creciente? ¿¿??). Y que los intervalos de confianza están tan solapados, que aunque el test arroje diferencias significativas, la plausibilidad biológica de la conclusión que podemos obtener es discutible.

Tras un seguimiento medio de 18 meses, 136 (284%) sufrieron un IAM, 125 (2,61%) tuvieron un ictus isquémico y 74 (1,55%) se sometió a una amputación de un miembro; 260 (5,43%) murieron.

Realiza comparaciones por pares; es decir, el grupo basal (TAS < 130) en comparación con los otros 2 (TAS 130-140 y TAS > 140); la comparación de más de 2 grupos para una variable cuantitativa continua debería ser con el test de ANOVA, y para una variable categórica la misma JI CUADRADO. Pero no se observa ningún test de comprobación de distribución de normalidad de las variables medidas ;(Los autores piensan que a mayor PAS, mayor o menor riesgo de presentación de eventos; pero existe la posibilidad de que la probabilidad de eventos no sea creciente o decreciente, sino con forma de "U" o "U invertida" (y que el grupo con mayor o menor tasa de presentación de eventos sea la intermedia)

En análisis univariante:

- el grupo de pacientes con CAD y TAS 130-140 tienen mayor tasa de ictus isquémicos (RR 7,34; IC 95% 1,55-52,9) y de mortalidad (RR 2,01; IC 95% 1,14-3,5) que el grupo con TAS < 130; no llega a haber diferencias en la presentación de infartos de miocardio. En el grupo de pacientes con mayor nivel de TAS, > 140, los cocientes de tasas son mayores (2,44 en infartos de miocardio, 13,02 en ictus isquémico, y 2,99 en mortalidad); no hay diferencia en cuanto a amputación de miembros por el escaso número de casos.

- no se encuentran diferencias análogas en los otros grupos de pacientes (con CVD y PAD).

En análisis multivariante (AMV):

TABLA 3: AMV de predictores de eventos isquémicos posteriores:

- aquellos pacientes con niveles de TAS media > 140 mmHg tienen menor riesgo de eventos isquémicos posteriores que aquellos con TAS < 130: HR 0,57 (0,39 - 0,83).

- no hay diferencias en otros grupos valorados;

- un dato de mayor gravedad como un aclaramiento de creatinina bajo es más habitual en pacientes con CAD (HR 2,19; IC 95% 1,32 - 3,62);

TABLA 4: AMV de predictores de mortalidad:

- pacientes con CVD con niveles de TAS media de 130-140 mmHg tienen menor riesgo de mortalidad que aquellos con TAS < 130: HR 0,39 (intervalo de confianza al 95% 0,20 - 0,77); y también aquellos con TAS > 140 tienen menor riesgo de mortalidad que aquellos con TAS < 130: HR 0,46 (0,26 - 0,84);

- pacientes con PAD con niveles de TAS media de 130-140 mmHg tienen menor riesgo de mortalidad que aquellos con TAS < 130: HR 0,47 (0,29 - 0,78); y también aquellos con TAS > 140 tienen menor riesgo de mortalidad que aquellos con TAS < 130: HR 0,32 (0,21 - 0,50);

- no se alcanzan diferencias significativas en mortalidad entre los distintos grupos de control de TAS en los pacientes con CAD. ¿POR QUÉ???

Los niveles bajos de TAS se pueden asociar con aumento de mortalidad, pero debido a potenciales factores de confusión, se precisan estudios prospectivos bien designados para asegurar estos datos observacionales.

65 pacientes amputados !!! (pocos parecen a partir de un grupo de 1352 con PAD)

C/ ¿Son los resultados aplicables a tu medio?

8. ¿Te parecen creíbles los resultados?

PISTA: ¡Un efecto grande es difícil de ignorar!

- ¿Puede deberse al azar, sesgo o confusión?
- ¿El diseño y los métodos de este estudio son lo suficientemente defectuosos para hacer que los resultados sean poco creíbles?

Considera los criterios de Bradford Hill (por ejemplo, secuencia temporal, gradiente dosis – respuesta, fortaleza de asociación, verosimilitud biológica)

La aterosclerosis, o la enfermedad vascular focalizada en esos órganos diana, parece algo tan sumamente complejo como para establecer criterios de causalidad concluyentes en base a trabajos como éste. El diseño del trabajo parece intentar reducir sesgos y factores de confusión teóricos, pero el resultado parece poco clarificador. Simplificar la conclusión a que mayores cifras de TAS se acompañan de mayor morbimortalidad, y que debemos afinar en su control, parece muy pretencioso. No sé cómo, pero el diseño de este tipo de estudios debería mejorarse.

Anteriores trabajos parecen esbozar que distintos factores de riesgo pueden tener efectos diferenciales en distintos lechos vasculares. Y que el control de la TA es más eficaz en la prevención del ictus que en la de eventos coronarios; el efecto sobre la presencia de PAD está mucho menos claro. Además, en pacientes con patología cerebral la curva puede tener una forma de J o U, con lo que la valoración de este trabajo no parece la adecuada.

9. ¿Los resultados de este estudio coinciden con otra evidencia disponible?

Otros trabajos del mismo grupo describen que los pacientes con CAD o PAD, pero no los que tienen CVD, tienen una correlación inversa entre IMC y mortalidad cardiovascular. El tratamiento integral de los factores de riesgo cardiovascular parece el objetivo deseado.

10. ¿Se pueden aplicar los resultados en tu medio?

PISTA: Considera si:

- Los pacientes cubiertos por el estudio pueden ser suficientemente diferentes de los de tu área
- Tu medio parece ser muy diferente al del estudio
- ¿Puedes estimar los beneficios y perjuicios en tu medio?

Es llamativa la prevalencia en esa cohorte de pacientes no demasiado ancianos ni demasiado obesos, y muy poco fumadores (sólo 19 - 25%).

11. ¿Va a cambiar esto tu decisión clínica?

Los resultados del trabajo me parecen confusos. Habría que darle algunas vueltas para acabar de entender esos resultados.

Problemas en el planteamiento del estudio:

¿La separación de los distintos tipos de enfermedad arterial sintomática no es artificial? Es un continuo, en el que algunas personas se manifiestan por patología coronaria, otros por enfermedad cerebrovascular, otros por enfermedad arterial, y un porcentaje que desconozco en pacientes con más de una patología de forma simultánea.

La definición de los pacientes en sus grupos parece artificioso, poco consistente. El nivel de TA hasta 130, o 140 mmHg de sistólica, puede cambiar entre una cita de control y la siguiente. ¿El paciente se asigna en el grupo al de definición de la primera visita? ¿Si consigue un control efectivo de la TAS a lo largo de las visitas, eso no influye en la presentación de los eventos de interés? ¿Los pacientes se definen en un grupo si tienen un porcentaje “alto” de visitas en ese rango de control? No se aclara en el Material y Métodos.

¿Por qué evaluar sólo la TAS? ¿Y la TAD, o la TA Media? Parece tener interés la medida de TAD sobre todo al referirnos a hipertensión esencial.

Al parecer hay muy pocos registros en los que se mida la TA diastólica en relación a la presencia de factores de riesgo cardiovasculares.