

## Evaluación de Meta-análisis. Utilidad de Corticoides en el tratamiento de la hepatitis alcohólica grave

Francisco Barrera M.<sup>(1)</sup>, Sebastián Valderrama Ch.<sup>(4)</sup>, Felipe Salech M.<sup>(4)</sup>, Enrique Veas R.<sup>(1)</sup>, Manuel Espinoza S.<sup>(1)</sup>, Ignacio Salas S.<sup>(1)</sup>, Juan Ignacio Quinteros B.<sup>(1)</sup>, Alejandro Soza R.<sup>(1,2)</sup>, Luz María Letelier S.<sup>(3)</sup> y Arnoldo Riquelme P.<sup>(1,2,3)</sup>

### EVIDENCE BASED MEDICINE IN HEPATOLOGY II. CRITICAL ANALYSIS OF META-ANALYSIS: EFFECTIVENESS OF CORTICOSTEROIDS THERAPY IN SEVERE ALCOHOLIC HEPATITIS

*The present article continues the series of publications on clinical decision making about therapeutics in hepatology, using Evidence-Based Medicine (EBM) principles. In a clinical scenario of severe alcoholic hepatitis, the effectiveness of steroids to reduce mortality is appraised. Using the clinical question based search model, four meta-analysis were identified. One of these articles is extensively analyzed, including internal validity (clinical question, inclusion criteria, data sources, validity of included studies, reproducibility of the assessments and heterogeneity), analysis of the results and a discussion of applicability. The methodology of the study is limited by the absence of an explicit clinical question and of reproducibility of the assessments of studies. The results showed that steroids reduced mortality with an OR = 0.634 (IC 95% = 0.429-0.935) compared to placebo or no treatment. The lack of analysis of adverse effects and the imprecise definition of severe alcoholic hepatitis limited the applicability. The other three meta-analysis were briefly analyzed too. Two of them found that corticosteroids reduced mortality and only one showed no significant difference compared to placebo. The subgroup of severe alcoholic hepatitis seemed to benefit more. No analysis of adverse effects or other clinically important outcomes were considered. We conclude that the current evidence favors the use of steroids in patients with severe alcoholic hepatitis, but the methodological quality of the evidence is not optimal.*

**Key words:** Evidence-based medicine, alcoholic hepatitis, glucocorticoids, meta-analysis.

#### Introducción

Encontrar resultados contradictorios o no concluyentes es un problema frecuente al que se deben enfrentar los clínicos que buscan evidencia. Estudios que incluyen un número pe-

queño de pacientes pueden ser poco precisos, y los realizados sobre población muy seleccionada pueden entregar resultados poco aplicables a la realidad clínica.

La búsqueda y selección de estudios sobre un tópico determinado, aplicando estrategias

<sup>(1)</sup> Unidad Docente Asociada de Medicina Hospital de Urgencia Asistencia Pública.

<sup>(2)</sup> Departamento de Gastroenterología. Pontificia Universidad Católica de Chile.

<sup>(3)</sup> Unidad de Medicina Basada en Evidencia, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

<sup>(4)</sup> Alumnos de Escuela de Medicina Pontificia Universidad Católica de Chile.

científicas que permitan disminuir los sesgos, se denomina revisión sistemática. La combinación estadística de los resultados de estos estudios constituye un meta-análisis<sup>1</sup>. Estos se han transformado en una herramienta valiosa para evaluar el real impacto que puede tener un test diagnóstico o un tratamiento sobre un determinado paciente.

El número de meta-análisis publicados ha crecido enormemente en los últimos 20 años<sup>2,3</sup>, siendo considerados actualmente como el primer nivel de evidencia clínica<sup>4,5</sup>.

### Escenario clínico

Ingresa al Servicio de Medicina del Hospital de Urgencia Asistencia Pública de Santiago de Chile un hombre de 48 años que consultó por compromiso del estado general y fiebre. Tiene antecedente de alcoholismo crónico (175 g de alcohol al día) suspendido hace 10 días. Relata una historia de una semana de evolución de compromiso del estado general, vómitos, fiebre e ictericia progresiva.

En el examen físico de ingreso destacan: frecuencia cardíaca 94 por minuto, presión arterial 110/60 mmHg, temperatura axilar 37,3° C, saturación de oxígeno 93%, ictericia moderada de piel y mucosas. Hepatomegalia sensible 2 cm bajo el reborde costal, ascitis leve a moderada y asterixis.

En los exámenes de laboratorio destacan: recuento de leucocitos 12.000/mm<sup>3</sup>, bilirrubina total 8,2 mg/dL, bilirrubina conjugada 5,4 mg/dL, fosfatasas alcalinas 150 UI/L, SGOT 688 UI/L, SGPT 170 UI/L, tiempo de protrombina 18,4 segundos (control normal 9,7 segundos), actividad de protrombina 35%; creatinina 0,7 mg/dL. La ecotomografía abdominal muestra ausencia de lesiones focales hepáticas y evidencia ascitis de moderada cuantía.

Se realiza el diagnóstico clínico de hepatitis alcohólica aguda. Se calcula el score de Maddrey (score discriminativo de función hepática)<sup>6,7</sup>.

Score = 4,6 x (TP - TP control en seg) + Bilirrubina total mg/dL.

Score = 4,6 x (18,4 - 9,7) + 8,2 = **48,2**

Con dicha clínica y laboratorio, se clasifica el cuadro como una hepatitis alcohólica grave.

Se indican medidas de soporte general, y dada la controversia que existe sobre la real utilidad del uso de corticoides en este paciente, y los riesgos inherentes a la utilización de esta terapia, se decide fundamentar previamente la decisión con evidencia clínica.

### Búsqueda de evidencia

El primer paso fue elaborar una pregunta clínica acotada, utilizando el modelo P.I.C.O. descrito por Guyatt et al<sup>5,8</sup> de la siguiente manera:

Paciente : hepatitis alcohólica grave

Intervención : corticoides

Comparación: placebo

Outcome : mortalidad

De esta manera, la pregunta clínica se estructura como: **¿Reducen los corticoides la mortalidad a corto plazo de pacientes con hepatitis alcohólica grave en comparación con placebo?**

Posteriormente se recurre a todas las fuentes de información disponible de la siguiente manera:

- 1) Consulta a motores de búsqueda y bases de datos en internet:
  - Se realizó una búsqueda sistemática en Medline, utilizando los términos "Hepatitis, alcoholic" [MeSH] y "Glucocorticoids" [MeSH] desde 1966 hasta 2004.
  - Búsqueda en la base de datos Cochrane.
- 2) Revisión de las referencias de los trabajos encontrados.
- 3) Consulta a expertos sobre otras fuentes de información no encontradas con la búsqueda electrónica o la revisión de referencias.

Inicialmente se encontraron 61 publicaciones de distinto nivel de calidad relacionadas con el tema, que incluían cartas, revisiones, estudios clínicos randomizados (ECR) y meta-análisis.

Como se mencionó anteriormente, los meta-análisis resultan de la revisión sistemática y de

la combinación estadística de trabajos previos. Dado que incluyen a todos los ECR previos permiten:

- Obtener una estimación global de la utilidad terapéutica de un tratamiento.
- Determinar si la eficacia de éste depende del diseño o de la validez interna de los estudios primarios.
- Saber si la terapia es más o menos eficiente para algún paciente en particular a través del análisis de subgrupos.
- Definir nuevas áreas de investigación<sup>9</sup>.

Es por ésto que con los resultados de la búsqueda inicial realizamos una nueva, esta vez sólo de meta-análisis, obteniendo 4 publicaciones<sup>10-13</sup>. De ellos se eligió el trabajo de Daures JP et al. *Place de la corticothérapie dans le traitement des hépatites alcooliques aiguës. Résultats d'une méta-analyse*<sup>11</sup>, para ser analizado en detalle.

### Evaluación crítica de meta-análisis

La evaluación crítica de un meta-análisis, al igual que los ECR, consta de tres etapas:

- I. Validez interna.
- II. Resultados.
- III. Aplicabilidad o validez externa.

#### I. Validez Interna:

En esta etapa se evalúa la metodología con que se realizó el meta-análisis. La idea es evitar que se produzcan errores sistemáticos o “sesgos” en su estructuración. Para esto, el meta-análisis debe cumplir con una serie de requisitos que se detallarán a continuación.

##### 1) Pregunta clínica:

Todo meta-análisis debe partir por una pregunta clínica realizada en forma lógica y específica. Esta pregunta se debe formular idealmente a través del método PICO<sup>5</sup>.

En el trabajo de Daures JP et al<sup>11</sup>, si bien no se plantea ninguna pregunta en forma ex-

plícita ni utilizando el método PICO, tiene como objetivo realizar un metanálisis de los estudios que utilizan los corticoides en el tratamiento de la hepatitis alcohólica.

##### 2) Criterios de inclusión:

Antes de realizar la búsqueda, se debe definir los criterios mínimos que se van a exigir a los ERC para ser incorporados al meta-análisis. Un primer aspecto es que éstos respondan la pregunta clínica planteada. De esta forma los estudios incluidos deben ser:

- En pacientes con diagnóstico clínico (consumo agudo de alcohol, ictericia, encefalopatía, hepatomegalia sensible, leucocitosis, aumento de transaminasas con relación SGOT/SGPT 2:1) o histológico de hepatitis alcohólica, con score de Maddrey  $\geq 32$ .
- La intervención deben ser con prednisona en dosis de 0,5-1 mg/kg/día o equivalente.
- El grupo control debe recibir placebo
- Se debe medir mortalidad a corto plazo (1-3 meses).

Por otra parte, se debe exigir que los estudios tengan una validez aceptable de sus resultados. Para esto los estudios deben cumplir al menos los siguientes criterios:

- Estudios randomizados controlados.
- Análisis con intención de tratar.

Los criterios de inclusión del trabajo analizado son:

- Pacientes con hepatitis alcohólica. Sin embargo, el trabajo no detalla los criterios para definir el diagnóstico.
- Determina que la intervención sea corticoides en dosis de prednisona 32-80 mg/día o equivalente.
- Establece que el grupo control reciba placebo.
- Establece claramente el outcome (mortalidad 1-1,5 meses y 3 meses).
- Exige que sean estudios randomizados, pero no menciona el análisis con intención de tratar.

### 3) Baja probabilidad de exclusión de estudios importantes

Una vez establecidos los criterios de inclusión, se debe proceder a una extensa búsqueda de artículos que incluya las siguientes fuentes de información:

- Bases de datos: Medline, Embase, Cinahl y Cochrane, entre otros.
- Estudios publicados en congresos.
- Consulta a expertos por estudios relevantes.
- Estudios no publicados.

De esta forma se evitará el “*publication bias*” o sesgo de publicación. Esto se refiere a que generalmente se publican los estudios con resultados favorables al grupo intervención. Los estudios que presentan resultados negativos tienden a no ser publicados. De esta forma se debe recurrir a otras fuentes (estudios no publicados, congresos, consulta a expertos) para obtener dichos estudios.

En el trabajo de Daures JP et al<sup>11</sup> se realizó una búsqueda de estudios en la base de datos Medline, revisión de estudios citados por éstos y consulta a expertos para obtener referencias no encontradas con los métodos anteriores.

### 4) Evaluación de validez de los estudios:

Luego de realizar la búsqueda exhaustiva y obtener un número significativo de estudios, se debe hacer un análisis crítico de cada uno de ellos. De esta forma se determinará la calidad de cada uno de los trabajos y se excluirán los de muy baja calidad.

El análisis se debe hacer con los mismos criterios de validez interna establecidos para un ECR. Estos incluyen:

- Randomización.
- Ocultamiento de la secuencia de randomización (*concealment of randomization*)
- Análisis con intención de tratar.
- Ciegos (al menos doble ciego).
- Similitud de las características basales de los grupos intervención y control.
- Tratamiento similar, salvo la intervención.
- Seguimiento completo.

En el trabajo escogido se seleccionaron ECR. Se realizó análisis con intención de tratar cuando se encontraban disponibles los datos de los pacientes perdidos. Se evaluó la presencia de doble ciego y la similitud del tratamiento entre los 2 grupos salvo la intervención. Sin embargo, no se evaluó la similitud de las características basales de los grupos intervención y control. En cuanto al seguimiento, se detalla la cantidad de pacientes perdidos en cada estudio, pero no se excluyeron los trabajos con seguimiento no adecuado.

### 5) Reproducibilidad del análisis:

La evaluación de validez y decisión de inclusión de los estudios referida anteriormente debe ser realizada al menos por 2 revisores. Esto permite comparar el análisis realizado por cada uno de ellos y evaluar cuán congruentes son entre sí. Para determinar la congruencia se calcula un coeficiente de correlación *kappa*<sup>14</sup>. Éste considera valores entre 0-1. Se acepta como coeficiente de correlación adecuado entre 0,6 y 1; lo que significa que la evaluación fue similar en la gran mayoría de los casos. Un coeficiente *kappa* < 0,6 indicaría que las evaluaciones fueron distintas en un gran porcentaje de los casos, lo que implica que los revisores no estarían aplicando los criterios de evaluación en forma adecuada.

En los casos en que los revisores tengan opiniones distintas con respecto a la validez de un estudio, se acude a un tercer revisor que determinará el destino de dicho estudio.

En la publicación de Daures JP et al<sup>11</sup> los trabajos analizados fueron aquellos que cumplieran con los criterios de inclusión, sin mencionarse la existencia de 2 revisores ni un valor *kappa* como coeficiente de correlación.

### 6) Test de Heterogeneidad

El concepto de homogeneidad busca responder si el resultado de cada estudio individual es matemáticamente compatible con los resultados de los otros, es decir, la variabilidad que existe entre los distintos estudios incluidos en un meta-análisis. Esta variabilidad puede deberse a distintas características de los pacientes, de la intervención o del *outcome* que pueden haber sido definidas en forma diferente

por los autores de los estudios originales. Si no se conoce cuán homogéneos son los estudios entre sí, no se podrán generalizar los resultados del meta-análisis.

Se han descrito múltiples métodos estadísticos para determinar el grado de heterogeneidad entre los estudios<sup>15</sup>. Independiente del test de heterogeneidad usado, se consideran heterogéneos cuando el test es estadísticamente significativo, es decir, un  $p < 0,05$ . Por otro lado, se han descrito distintos métodos de análisis dependiendo del grado de heterogeneidad que exista entre los estudios. Así, cuando existe homogeneidad entre ellos, se recomienda el uso del método Fixed Effect (Mantel-Haenszel), que considera sólo la variabilidad intra-estudio. En cambio, de existir heterogeneidad, se debe considerar el uso del método Random Effect (DerSimonian and Laird), que considerara tanto la variabilidad intra-estudio como la existente entre estudios<sup>14-16</sup>. Es debatido si se deben combinar (realizar meta-análisis) estudios heterogéneos; en cambio la ausencia de heterogeneidad permite combinar todos los estudios incluidos.

En el trabajo analizado los autores asumen la heterogeneidad de los estudios seleccionados, realizando el análisis estadístico con los métodos *fixed effect* y *random effect*, informando ambos resultados. El test de heterogeneidad realizado tanto en el análisis global como en el de subgrupos es no significativo.

## II. Resultados:

### 1) Resultados principales:

Los resultados del meta-análisis no corresponden simplemente al promedio aritmético de los resultados de los trabajos que lo componen, sino que a una ponderación de los resultados de los distintos estudios. En ésta se asigna un mayor peso estadístico a los estudios con poblaciones mayores.

Generalmente el resultado final se señala a través de un gráfico que muestra cada uno de los estudios y el resultado final representados con figuras como líneas, puntos, rombos o globos, tal como se presenta en la Figura 1, construida con los datos presentados en el trabajo de Daures JP et al<sup>11</sup>.

Los resultados deben ser expresados en valores con aplicabilidad clínica. El resultado de un metanálisis puede ser expresado como odds ratio (OR) o como riesgo relativo (RR).

Por otra parte, los meta-análisis deben dar una idea del rango de resultados posibles con la intervención. Esto se expresa como intervalo de confianza al 95%, que se refiere a un intervalo de resultados posibles entre los cuales se encontrará el resultado en el 95% de los casos al aplicar la intervención. Este intervalo es importante, pues permite evaluar si los resultados cruzan el *punto de no efecto*. Éste es aquel valor en el cual la intervención no tiene efecto (en el caso de RR y OR es 1) y si cruza la intervención tendría efecto negativo. De esta forma, si mi intervalo de confianza se encuentra a favor de la intervención y no cruza el punto de no efecto, asegura que al aplicar la intervención, en el 95% de los casos voy a tener un resultado positivo. Por el contrario si el intervalo de confianza cruza el punto de no efecto, significa que en un porcentaje de los casos la intervención no tendrá efecto y además en un porcentaje de los casos la intervención tendrá un efecto adverso. En este caso el resultado no es estadísticamente significativo.

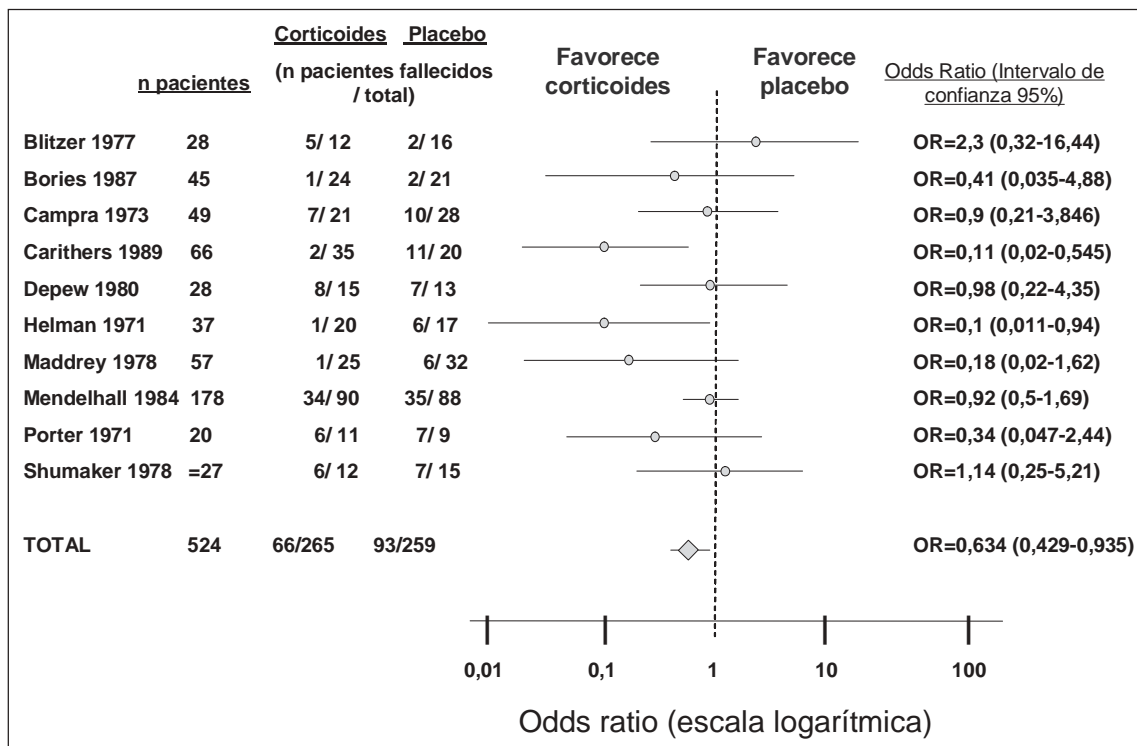
En el trabajo de Daures JP et al<sup>11</sup> hubo una disminución significativa de la mortalidad tanto en análisis con método *fixed effect* como *random effect* [OR = 0,634 (IC 95% = 0,429-0,935)]. Dado que el test de heterogeneidad fue no significativo, esto significa que los estudios seleccionados son homogéneos y por lo tanto corresponde guiarse por los resultados obtenidos por *fixed effect*.

### 2) Análisis de subgrupos:

En varias oportunidades los meta-análisis incluyen análisis de subgrupos para evaluar los efectos de la intervención en pacientes con características que determinen un especial beneficio, o bien ausencia de beneficio. Para que este tipo de análisis sea válido, este debe estar planteado desde el inicio del meta-análisis, debe tener una hipótesis fisiopatológicamente plausible, y debe ser marcadamente significativo.

En el trabajo escogido se realizaron los siguientes análisis de por subgrupo, planteados





**Figura 1.** Resultados del meta-análisis Daures JP et al. Gráfico de hazard ratio para sobrevida, reconstruido con los resultados del trabajo de Daures JP et al<sup>11</sup>. Cada trabajo es marcado con un círculo, y el centro muestra el hazard ratio para ese estudio; los extremos de las barras muestran el intervalo de confianza del 95%. El rombo en la parte baja de la grafica muestra el hazard ratio combinado para todos los trabajos; El centro muestra el valor, y los extremos el intervalo de confianza del 95%. Los estudios están ordenados por orden alfabético según el autor.

desde el inicio y con hipótesis fisiopatológicas plausibles:

- Análisis con exclusión de los estudios con evaluación de sobrevida a 3 meses: los el grupo tratado con corticoides presentó una disminución significativa de la mortalidad a 1-1,5 meses con un O.R.= 0,552 (0,323-0,942).
- Análisis de pacientes con hepatitis alcohólica severa: el grupo tratado con corticoides presentó una mortalidad significativamente menor con un O.R.= 0,517 (0,313-0,854). No se incluyó una definición clara para hepatitis alcohólica severa.
- Exclusión de estudio de Blitzer (estudio que presenta deficiencias metodológicas severas): disminución significativa de la mortalidad en el grupo que recibió corticoides con

un O.R.= 0,6 (0,403 - 0,89). Este análisis se planteó una vez hecha la evaluación de calidad de los ERC.

Estos resultados ratifican el aumento de sobrevida en el grupo de pacientes que reciben corticoides en comparación con placebo, especialmente en el subgrupo de pacientes con hepatitis alcohólica severa.

### III. Aplicabilidad o Validez Externa:

El paso final de la evaluación de un meta-análisis debe ser verificar la aplicabilidad en el paciente. Para esto se deben analizar una serie de elementos que incluyen:

- Resultado primario (*outcome primario*)
- Análisis de otros resultados clínicamente relevantes (*outcomes secundarios*): calidad

de vida, complicaciones, prevención secundaria, etc.

- Evaluación de efectos adversos de la terapia a aplicar.
- Análisis de costo-efectividad.
- Análisis si el paciente corresponde específicamente al grupo evaluado en el meta-análisis, o bien a uno de los análisis de subgrupo.
- Deseo de cada paciente de recibir tratamiento.

En el caso de la terapia corticoidal en la hepatitis alcohólica es importante el análisis de otros resultados clínicamente relevantes como: sobrevida a largo plazo, función hepática, desarrollo de síndrome hepatorenal, desarrollo o progresión del daño hepático crónico. Con respecto a los efectos adversos, resulta relevante evaluar la tasa de infecciones, trastornos de glicemia y hemorragias asociadas en el grupo con terapia esteroideal. Dado el bajo costo de los corticoides utilizados, el análisis de costo-efectividad no sería un factor determinante.

Los últimos 2 puntos dependen de cada caso en particular. En nuestro paciente interesa el análisis de pacientes con hepatitis alcohólica severa con score de Maddrey  $\geq 32$ .

El outcome primario de *Daures JP et al.* fue mortalidad a 1 – 1,5 – 3 meses, expresada en OR (*fixed effect*) y D (*random effect*), siendo esta última medida poco aplicable en la práctica clínica (D = media ponderada de diferencias en tasas de sobrevida).

No se realizó análisis de outcomes secundarios. Se realizó una evaluación de pacientes con hepatitis alcohólica severa, pero no se determinó una definición clara de estos casos, lo que la hace inaplicable. Se intentó hacer un análisis de las complicaciones de la terapia esteroideal, pero no se pudo realizar por falta de datos.

#### **IV. Los Otros Meta-análisis:**

El resultado de la búsqueda descrita al comienzo de esta revisión nos permitió encontrar, además del trabajo de *Daures JP et al*<sup>11</sup>, otros 3 meta-análisis. A continuación se describe brevemente el análisis crítico de ellos, datos que se resumen en la Tabla 1.

#### **1) Pregunta clínica:**

Si bien todos los trabajos plantean claramente su objetivo, sólo el trabajo de Christensen E, Gluud C. *Glucocorticoids are ineffective in alcoholic hepatitis: a meta-analysis adjusting for confounding variables.* *Gut.* 1995<sup>12</sup> establece una pregunta clínica explícita. Sin embargo, ésta no es planteada con la metodología PICO y no apunta a responder nuestra pregunta clínica, sino a las causas de la variabilidad en los resultados de los ERC.

En los otros trabajos: Thomas F et al. Do corticosteroids reduce mortality from alcoholic hepatitis? A meta-analysis of the randomized trials. *Ann Intern Med.* 1990<sup>10</sup>, y Mathurin P et al. *Corticosteroids improve short-term survival in patients with severe AH: individual data analysis of the last three randomized placebo controlled double blind trials of corticosteroids in severe AH.* *J Hepatol.* 2002<sup>13</sup>, no se plantea ninguna pregunta en forma explícita ni utilizando el método PICO.

#### **2) Criterios de inclusión:**

Los trabajos de Thomas et al<sup>10</sup> y Christensen et al<sup>12</sup>, meta-analizan trabajos que incluyan pacientes con hepatitis alcohólica, sin detallar los criterios diagnósticos. Determinan que la intervención sea corticoides, pero sin describir la dosis. Establecen que el grupo control reciba placebo o sin tratamiento activo. Determinan claramente el outcome (mortalidad hospitalaria), y exigen que sean estudios randomizados, pero sin mencionar el análisis con intención de tratar. El trabajo de Mathurin et al<sup>13</sup>, en cambio no establece ningún criterio de inclusión.

#### **3) Baja probabilidad de exclusión de estudios importantes:**

Thomas et al<sup>10</sup> y Christensen et al<sup>12</sup> realizan una búsqueda de estudios en Medline, y de los trabajos citados por éstos en las referencias. Revisan bibliografía en libros y artículos de revisión. Por su parte, *Mathurin et al*<sup>13</sup>, no realizó búsqueda y se escogió en forma arbitraria los 3 últimos ERC publicados.

**4) Evaluación de validez del estudio:**

Thomas et al<sup>10</sup> no evaluó intención de tratar, ciegos ni similitud entre los grupos intervención y control. Por su parte, Christensen et al<sup>12</sup> realizó un evaluación de validez según el score de Chalmers et al<sup>17</sup>. Esta evaluación no incluye: análisis con intención de tratar, ni similitud de las características basales de los grupos. Finalmente, Mathurin et al<sup>13</sup> no realizó evaluación de validez de los estudios.

**5) Reproducibilidad del análisis:**

Thomas et al<sup>10</sup> contó con 2 revisores, e informan un coeficiente kappa de 0,79. En cambio, Christensen et al<sup>12</sup> no menciona la existencia de 2 revisores, y Mathurin et al<sup>13</sup> no realizó ninguna evaluación de validez de los estudios.

**6) Test de Heterogeneidad:**

Thomas et al<sup>10</sup> realiza la evaluación estadística, y determina la heterogeneidad de los estudios incluidos, informando un valor  $p = 0,025$ . Para el análisis estadístico utiliza el método

fixed effect. Christensen et al<sup>12</sup> asume heterogeneidad por métodos gráficos, no entregando valores. Análisis estadístico del meta-análisis con método random effect. Finalmente, Mathurin et al<sup>13</sup> no realiza test de heterogeneidad.

**7) Resultados principales:**

**a) Thomas et al<sup>10</sup>:**

Hubo una reducción significativa de la mortalidad a corto plazo con los corticoides con un RR = 0,63 (IC: 0,5-0,8); RRR = 37% (IC: 20%-50%).

**b) Christensen et al<sup>12</sup>:**

El objetivo de este estudio es determinar si las características basales de los grupos corticoides y placebo determinan la gran variabilidad de resultados encontrados en los ECR. El resultado es que sí existen diferencias.

Por otra parte, intenta hacer una comparación de los logaritmos del riesgo de muerte (*log death risk*) de los grupos corticoides y placebo corregida por las diferencias en las

**Tabla 1. Resumen de resultados de evaluación crítica de los meta-análisis**

	Thomas et al <sup>10</sup>	Daures JP et al <sup>11</sup>	Christensen et al <sup>12</sup>	Mathurin et al <sup>13</sup>
Pregunta Clínica	++	-	+	-
Criterios de inclusión	+	+++	+	-
Búsqueda	+	++	+	-
Análisis de calidad	+/-	++	+/-	-
Reproducibilidad del análisis	+	-	-	-
Heterogeneidad	presente	ausente	presente	no realizado
Análisis según resultado de test de heterogeneidad	-	+	+	-
Resultados (Mortalidad a corto plazo corticoides v/s placebo)	RR = 0,63 (0,5 - 0,8)*	OR = 0,634 (0,429 - 0,935)*	RR = 0,78 (0,51 - 1,18)*	RR = 0,44**
Análisis de subgrupos	+++	++	-	++
Aplicabilidad	+	++	+/-	++

(+++)  
(++)  
(+)

Excelente  
Bueno  
Suficiente

(+/-) Presente pero insuficiente  
(-) No realizado

\* Intervalo de confianza al 95%

\*\* No se cuenta con datos sobre el intervalo de confianza al 95%



características basales. Si bien el logaritmo de riesgo de muerte es una variable que representa de mejor manera la mortalidad en el tiempo, resulta ser un valor poco aplicable en clínica. El resultado de esta comparación es: RR = 0,78 (IC: 0,51-1,18). El resultado cruza la línea del no efecto, por lo que no es significativo.

**c) Mathurin et al <sup>13</sup>:**

El grupo con corticoides tuvo una sobrevida a 28 días significativamente mayor en comparación con el placebo en pacientes con score de Maddrey  $\geq 32$  ( $84,6 \pm 3,4\%$  v/s  $65,1 \pm 4,8\%$ ,  $P = 0,001$ ). A partir de esto podemos calcular un RR = 0,44; RRA = 0,195; NNT = 5. Además se realizó un análisis multivariado buscando factores independientes asociados a mayor sobrevida resultando significativos: Edad (O.R. = 1,07;  $P = 0,0002$ ); creatinina (O.R. = 1,002;  $P < 0,002$ ) y terapia con corticoides (O.R. = 0,39;  $P = 0,002$ ).

**8) Análisis de subgrupos:**

**a) Thomas et al<sup>10</sup>:**

Se realizaron distintos análisis de subgrupos, planteados desde el inicio y con una hipótesis fisiopatológicamente plausible salvo cuando se señala. Todos ellos fueron con mortalidad a corto plazo como outcome y favorecieron al grupo que recibió corticoides. Estos incluyeron:

- Análisis de estudios con puntaje de calidad  $> 4$ : RR = 0,41 (0,28-0,61)
- Exclusión de pacientes con HDA: RR = 0,54 (0,39-0,72)
- Pacientes con hepatitis alcohólica y encefalopatía: RR = 0,66 (0,52-0,85)
- Exclusión de ECR outliers: RR = 0,64 (0,5-0,82). Este análisis de subgrupo no tiene una hipótesis plausible, dado que el hecho de que el resultado de un estudio esté en un extremo, no es suficiente razón para excluirlo, si su calidad metodológica es buena.
- Análisis de pacientes sin hemorragia digestiva alta y estudios con puntaje  $> 4$ : RR = 0,36 (0,23-0,56).

**b) Christensen et al<sup>12</sup>:**

No se realizó análisis de subgrupo, sólo se realizó un análisis de la existencia de diferencias significativas entre las características basales de los grupos intervención y control que resultó positiva para bilirrubina y sexo.

**c) Mathurin et al <sup>13</sup>:**

Se realizó un análisis de mortalidad en pacientes con score de Maddrey  $\geq 32$  y encefalopatía. Éste no fue planteado desde un principio y no se dio una hipótesis fisiopatológicamente plausible. El resultado fue no significativo con una sobrevida a 28 días de  $91,7 \pm 8\%$  en el grupo placebo y de  $89,5 \pm 7,4\%$  en el grupo con corticoides. A partir de este dato podemos calcular un RR = 1,12; RRR = -0,12; RRA = -2,2%.

**9) Aplicabilidad o Validez Externa:**

Ni en el trabajo de Thomas et al<sup>10</sup> ni en el de Christensen et al<sup>12</sup>, se realizó análisis de otros outcomes ni hubo evaluación de efectos adversos. Tampoco se aplicó score de Maddrey al análisis de subgrupo.

En cambio, en Mathurin et al <sup>13</sup> el outcome principal fue sobrevida a 28 días en pacientes con score de Maddrey  $\geq 32$ . Se realizó un estudio de función hepática donde se demostró una disminución significativa de los niveles de bilirrubina en el grupo con corticoterapia: 166 (IC = 183-570) ug/dL v/s 114 (IC = 384-549) ug/dL en el grupo control ( $P = 0,002$ ). El grupo que presentó una reducción significativa de bilirrubina a los 7 días tuvo una mayor sobrevida que los que no la presentaron ( $91,5 \pm 3,1\%$  v/s  $69,6 \pm 9,6\%$   $P = 0,006$ ). No se realizó evaluación de otros outcomes ni de efectos adversos.

**Discusión**

Realizado el análisis crítico de los distintos meta-análisis, resulta interesante discutir, además de los resultados, la gran variabilidad entre los ECR e incluso entre los distintos meta-análisis.

Para esto es clave entender el concepto de heterogeneidad, explicado anteriormente. En el

caso de nuestros meta-análisis resulta muy interesante señalar que en dos de ellos se encontró heterogeneidad ( $p < 0,05$ ) entre los trabajos incluidos. La importancia de esto resulta en que, tal como lo comentamos anteriormente, aún es debatido el combinar estudios heterogéneos y en caso de hacerlo la validez o invalidez de este depende del análisis estadístico que se realice (*Random effect*). La causa de la heterogeneidad de los estudios no queda clara pero se podría deber, al menos en parte, a la baja calidad metodológica de algunos de ellos.

En el caso de nuestros estudios todos encuentran heterogeneidad, salvo en el trabajo de Daures JP donde se realizó un análisis estadístico adecuado, definiendo subgrupos *a priori* según gravedad, encontrándose beneficios con la terapia esteroideal. Este trabajo resulta en el de mejor calidad metodológica.

Otro punto importante es el de la aplicabilidad de estos trabajos a nuestro paciente, o sea, la validez externa. Para esto resulta muy importante el recordar que nuestro paciente presenta una hepatitis alcohólica grave, según score de Maddrey ( $> 32$ ). Este score, inicialmente descrito el año 1978 y modificado el año 1984, utiliza los parámetros bilirrubina y protrombina para evaluar gravedad. Este score es el más utilizado hoy en día por su facilidad, objetividad y predictor de mal pronóstico. En los meta-análisis evaluados, gran parte de los estudios incluidos fueron realizados antes de estas fechas, utilizándose como parámetros de gravedad encefalopatía, edad, sexo, o incluso agrupando a todos los pacientes por igual, resultando en el análisis de pacientes muy distintos, lo que podría explicar en parte la variabilidad en los resultados.

## Conclusión

Si bien los resultados de los distintos meta-análisis analizados son dispares, demostrando tanto beneficio estadísticamente significativo (3 estudios) como no significativo (1 estudio), la impresión tanto del análisis de subgrupos, como del más reciente trabajo<sup>13</sup>, que incluye sólo a pacientes graves, es que en este grupo de pa-

cientes, los corticoides serían beneficiosos en disminuir la mortalidad a corto plazo.

Sin embargo, resulta importante el enfatizar en la falta de buena evidencia clínica, lo que hace necesario el desarrollo de nuevos y buenos ECR para poder determinar la eficacia real de los corticoides en pacientes con hepatitis alcohólica grave.

## Resumen

El siguiente artículo continúa la serie de publicaciones sobre toma de decisiones clínicas terapéuticas en hepatología, usando como herramienta la Medicina Basada en Evidencia. Se evaluará la utilidad de los corticoides en reducir la mortalidad en pacientes con hepatitis alcohólica grave. Usando una pregunta clínica basada en un modelo de búsqueda preestablecido, se encontraron 4 artículos. Uno de ellos es extensamente analizado, incluyendo una evaluación de su validez interna (pregunta clínica, criterios de inclusión, fuentes de información, validez de los estudios incluidos, reproducibilidad de la evaluación, y heterogeneidad), el análisis de sus resultados y una discusión sobre su aplicabilidad. La metodología del estudio analizado está limitada por la ausencia de una pregunta clínica explícita, y porque la evaluación de sus estudios no fue reproducible. Los resultados muestran que los corticoides reducen la mortalidad con un OR = 0,643 (IC 95% = 0,429-0,935) comparado con placebo o no tratamiento. La ausencia de análisis de efectos adversos, y la ausencia de una definición clara de los criterios de gravedad de la hepatitis alcohólica limitan su aplicabilidad. Los tres meta-análisis restantes fueron brevemente analizados. Dos de ellos muestran que los corticoides reducen en forma significativa la mortalidad, y sólo uno de ellos no encontró diferencias significativas al ser comparado con placebo. Ninguno hizo análisis de efectos adversos, ni de otros outcomes de importancia. Concluimos que la evidencia disponible apoya el uso de corticoides en pacientes con hepatitis alcohólica grave, si bien la calidad metodológica de la evidencia no es óptima.

**Palabras claves:** medicina basada en evidencias, hepatitis alcohólica, glucocorticoides, meta-análisis.

## Apéndice 1

### *Niveles de Evidencia (clasificación de Oxford para estudios de tratamiento)<sup>4</sup>*

- Nivel 1a:** Revisión sistemática de estudios randomizados y controlados (con homogeneidad, es decir concordancia general entre los resultados de los estudios).
- Nivel 1b:** Estudio individual randomizado y controlado con intervalo de confianza estrecho.
- Nivel 1c:** Estudios “todos o ninguno”. Significa que antes de estar disponible el tratamiento todos los pacientes morían, pero con el tratamiento algunos sobreviven; o que sin el tratamiento algunos morían pero ahora ninguno muere.
- Nivel 2a:** Revisión sistemática de estudios de cohorte (con homogeneidad).
- Nivel 2b:** Estudio de cohorte individual o estudio randomizado controlado de baja calidad.
- Nivel 2c:** Investigación de *outcomes* o estudios epidemiológicos.
- Nivel 3a:** Revisión sistemática de estudios de casos y controles (con homogeneidad).
- Nivel 3b:** Estudio individual de casos y controles.
- Nivel 4:** Series de casos y estudios de cohorte o casos y controles de baja calidad.
- Nivel 5:** Opinión de expertos sin valoración crítica, o basada en fisiología, investigación básica o “primeros principios”.

### Bibliografía

- 1.- Sacks H, Berrier J, Reitman D, Ancona-Berk V, Chalmers T. Meta-analyses of randomized controlled trials. *N Engl J Med* 1987; 316:450-5.
- 2.- Moher D, Cook D, Eastwood S et al. Improving the

- quality of reports of meta-analyses of RCT: the Quorum statement. *Quality of Reporting of Meta-analyses*. *Lancet* 1999; 354: 1896-1900.
- 3.- Chalmers I, Haynes R B. Reporting updating, and correcting systematic reviews of the effects of health care. Chalmers I, Altman D G, eds. *Systematic Reviews*. London: BMJ Publishing Group 1995; 86-95.
  - 4.- Phillips P, Ball C, Sackett D et al. Oxford-Centre for Evidence Based Medicine. [www.cebm.net/levels\\_of\\_evidence.asp#levels](http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp#levels)
  - 5.- Veas E, Barrera F, Salas I, Espinoza M et al. Medicina basada en Evidencias en Hepatología I. Utilidad de Pentoxifilina en el tratamiento de la Hepatitis por Alcohol Grave. *Gastr Latinoam* 2004; 15: 208-18.
  - 6.- Maddrey W, Boitnott J, Bedine M et al. Corticosteroid therapy of alcoholic hepatitis. *Gastroenterology* 1978; 75: 193-9.
  - 7.- Carithers R Jr, Herlong H, Diehl A et al. Methylprednisolone therapy in patients with severe alcoholic hepatitis. A randomized multicenter trial. *Ann Intern Med* 1989; 110: 685-90.
  - 8.- Guyatt G, Rennie D, Sande M et al. Finding the evidence. *Guyatt G. Users' Guides to the Medical Literature*. American Medical Association 2002: 14-24.
  - 9.- Irwig L, Tosteson A, Gatsonis C et al. Guidelines for meta-analyses evaluating diagnostic tests.. *Ann Intern Med* 1994; 120: 667-76.
  - 10.- Imperiale T, McCullough A. Do corticosteroids reduce mortality from alcoholic hepatitis? A meta-analysis of the randomized trials. *Ann Intern Med* 1990; 113: 299-307.
  - 11.- Daures J P, Peray P, Bories P et al. Place de la corticothérapie dans le traitement des hepatitis alcooliques aiguës. Résultats d'une méta-analyse. *Gastroenterol Clin Biol*. 1991;15:223-8.
  - 12.- Christensen E, Gluud C. Glucocorticoids are ineffective in alcoholic hepatitis: a meta-analysis adjusting for confounding variables. *Gut* 1995; 37: 113-8.
  - 13.- Mathurin P, Mendenhall C, Carithers R et al. Corticosteroids improve short-term survival in patients with severe AH: individual data analysis of the last three randomized placebo controlled double blind trials of corticosteroids in severe AH. *J Hepatol*. 2002;36:480-7.
  - 14.- Guyatt G, Rennie D, eds. *User's Guide to the Medical Literature, Essentials of Evidence-Based Clinical Practice*. American Medical Association: July 2001.
  - 15.- Greenhalgh T. Papers that summarise other papers (systematic reviews and meta-analyses). *BMJ* 1997; 315: 672-5.
  - 16.- Higgins J, Thompson S, Deeks J, Altman D. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003; 327: 557-60.
  - 17.- Chalmers T C, Smith H, Blackburn B et al. A method for assessing the quality of a randomized control trial. *Controlled Clin Trials* 1981; 2: 31-49.