

¿Tiene efecto la fórmula herbal Xiang-Sha-Liu-Jun-Zi sobre el Síndrome de Intestino Irritable?

Azucena Santillán-García,¹ Iván Herrera-Peco,² José-María Moran³

¹Hospital Universitario de Burgos (Burgos, España). ²Universidad Alfonso X El Sabio (Madrid, España). ³Universidad Extremadura (Cáceres, España)

Correspondencia: iherrpec@uax.es (Iván Herrera-Peco)

Artículo Seleccionado

Shih Y-S, Tsai C-H, Li T-C, Lai H-C, Wang K-T, Liao W-L, et al. The effect of Xiang-Sha-Liu-Jun-Zi tang (XSLJZT) on irritable bowel syndrome: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Ethnopharmacol.* 19 de abril de 2019;111889.

Resumen del artículo original

Objetivos: Investigar el efecto de la fórmula herbal Xiang-Sha-Liu-Jun-Zi tang (XSLJZT) sobre el Síndrome del Intestino Irritable (SII).

Diseño: Estudio experimental doble ciego, aleatorizado, controlado

Emplazamiento: Departamento de Medicina Interna del Hospital de la Universidad Médica de China, ciudad de Tai-chung, Taiwán.

Población de estudio: Pacientes con SII que fueron diagnosticados de acuerdo con los criterios de Roma III, es decir, dolor abdominal recurrente o malestar abdominal durante al menos 3 días en los 3 meses más recientes. También se incluyó a participantes que hubieran experimentado dolor abdominal o malestar al menos dos veces por semana.

Intervención: Participaron ochenta pacientes, cuarenta fueron asignados al grupo experimental (GE), al que se administró 3.0 gr de XSLJZT durante 28 días) y otros cuarenta al grupo control (GC) al que se suministró un comparador XSLJZT 10%.

Medición del resultado: La medición principal se realizó a través de la Escala de Calificación del Sistema Gastrointestinal-IBS (GSRS-IBS). Las mediciones secundarias fueron los cambios en los puntajes en el cuestionario sobre calidad de vida en el SII (IBS-QOL) y el de calidad de vida de la Organización Mundial de la Salud.

Resultados principales: Un total de 63 pacientes completaron el estudio (n = 31 en GC; n = 32 para el GE). El GE tenía puntuaciones de diarrea significativamente más bajas que el GC en V2 (segunda evaluación) en comparación con V1 (primera evaluación, línea de base) (cambio promedio \pm DE: GC: 0.19 ± 1.33 vs. GE: -0.38 ± 0.91 , $p = 0.05$).

Conclusión: La administración oral de XSLJZT (3,0 g) durante 28 días redujo la puntuación media de diarrea en pacientes con SII, lo que indica que los pacientes del GE tuvieron una mejoría mayor de la diarrea que los del GC.

Conflicto de intereses: Los autores no declaran ninguno

Fuente de financiación: Este estudio fue financiado por el Ministerio de Salud y Bienestar, Departamento de Medicina China y Farmacia (MOHW103-CMAP-M-212-00030) de Taiwán. Este trabajo también recibió el apoyo financiero del "Centro de Investigación de Medicina China, Universidad Médica de China" del Programa del Centro de Investigación de Áreas Destacadas en el marco del Proyecto de Brotes de Educación Superior del Ministerio de Educación de Taiwán (CMRC-CENTRE-0).

E-mail de correspondencia de los autores del artículo original: Sisofpower@gmail.com, chchai@mail.cmuh.org.tw

Palabras clave: Evaluación de Eficacia-Efectividad de Intervenciones; Medicina Tradicional China; Práctica Clínica Basada en la Evidencia; Síndrome Intestino Irritable; Terapias complementarias.

Comentario crítico

Calidad metodológica

El auge de las terapias complementarias y las diversas y contradictorias manifestaciones con respecto a sus efectos

justifican la necesidad de evaluar su efectividad para así regular la seguridad de su utilización. Para evaluar la calidad metodológica del artículo se han utilizado las Fichas de Lectura Crítica (FLC 2.0) desarrolladas por Osteba, Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y validadas por las ocho

agencias de la RedETS (Red de Agencias de Evaluación de la Tecnología Sanitaria de España).¹

El estudio presenta debilidades derivadas de su tamaño muestral que pueden afectar a la validez de sus resultados. Asimismo, no se aporta información sobre la tasa de rechazo de la intervención. Los propios autores reconocen que haber llevado a cabo el experimento durante 28 días es una limitación importante y que es necesario indagar sobre los resultados en periodos mayores. Por otro lado hay que señalar que el hecho de que se hayan analizado las variables del GSRs-IBS por separado y que solo se utilicen valores medios y no el porcentaje de pacientes con una mejoría clínicamente relevante, debe considerarse como una limitación para extrapolar los resultados a la práctica clínica. Shih y colaboradores señalan como puntos cruciales de mejora para futuros estudios la selección de un comparador adecuado (o un placebo) y mejorar la evaluación de las puntuaciones.

Resultados

En este estudio Shih y colaboradores analizan el posible efecto terapéutico de Xiang-Sha-Liu-Jun-Zi tang (XSLJZT), una fórmula de la medicina tradicional china a la que los autores atribuyen el efecto de modular las molestias gastrointestinales en los pacientes con Síndrome de Intestino Irritable (SII). El principal resultado fue la disminución de la diarrea de estos sujetos del grupo experimental de manera significativa en comparación con el grupo control. En general a lo largo del estudio se realizan diferentes comparaciones entre el grupo control y el grupo intervención que, de una forma inequívoca reflejan la ausencia de resultados estadísticamente significativos más allá del reflejado previamente.

Discusión

Si bien los autores en la sección de discusión del manuscrito ponen de manifiesto como el tamaño de muestra seleccionado en este estudio puede afectar a los resultados del mismo, nos gustaría incidir en un análisis pormenorizado del proceso de cálculo del tamaño de muestra realizado por los autores ya que creemos que puede ayudar a entender mejor los resultados de este estudio. Así mismo consideramos que el realizar este apunte ayudará a comprender por qué se han producido algunos errores que han derivado en resultados en conclusiones incorrectas atendiendo a los datos mostrados, y que ya eran previsible incluso antes de realizar este estudio.

Los autores describen de manera metódica y precisa el proceso de aleatorización y cálculo del tamaño de muestra, es en este último, donde queremos centrarnos para intentar, de alguna manera, comprender los resultados obtenidos en el estudio. La falta de estudios previos hizo que los autores prefijaran unas condiciones en el tamaño de muestra, que necesariamente iban a necesitar de un efecto muy potente por parte del tratamiento con XSLJZT. Del manuscrito se desprende que puede que algunos conceptos relacionados con el cálculo del tamaño de muestra a priori no estén muy claros. Las condiciones prefijadas en el estudio de Shih y colaboradores ($\alpha=0.05$ and $\beta=0.1$) establecen una potencia estadística tal y como se indica en el artículo del 90%. Esa potencia estadística en términos sencillos indica la probabilidad de que un estudio detecte un efecto cuando hay un efecto que hay que detectar. En términos del estudio de Shih y colaboradores

significa que con el tamaño de muestra calculado tendríamos un 90% de posibilidades de detectar un efecto terapéutico del tratamiento con XSLJZT en pacientes con SII. Más concretamente y como bien hacen los autores indicaría un 90% de posibilidades de detectar un efecto en una variable de interés concreta que estemos determinado (primary outcome) en este caso el GSRs-IBS.

El problema fundamental, que a su vez condiciona el tamaño de muestra, es representado por la siguiente pregunta ¿cómo de potente es ese efecto que queremos medir? El problema frecuente al que otros autores, y también Shih y colaboradores se han enfrentado, es la no existencia de estudios previos que permitan cuantificar cuál sería ese tamaño del efecto. En tales casos es necesario anticipar un tamaño del efecto, y también anticipar una diferencia en el GSRs-IBS entre los grupos control y experimental de 0.5, con una desviación estimada de 0.5, atendiendo a que el tamaño del efecto asociado es 1.

Es en este momento en el que creemos que Shih y colaboradores cometen el primer error en la interpretación de estos parámetros. Ellos indican que “para obtener este efecto, el tamaño de muestra requerido fue de 22 en cada grupo”, una afirmación que no es correcta. Para obtener un efecto de 1, es necesario que la intervención (tratamiento con XSLJZT) tenga un tamaño del efecto de 1 para el parámetro que se quiere estimar (GSRs-IBS). O, dicho de otra manera, con un tamaño de muestra de 22 personas por grupo, lo que estamos garantizando es que si la intervención (tratamiento con XSLJZT) tiene un tamaño del efecto de 1, podremos observar diferencias estadísticamente significativas en el parámetro de interés GSRs-IBS con un 90% de seguridad.

El problema surge, cuando la intervención no alcanza ese tamaño del efecto de 1. En ese caso, no quiere decir que el tratamiento no tenga un efecto sobre la variable de interés, lo que sucederá es que el tamaño de muestra seleccionado no permitirá detectarlo y nos encontraremos con una situación de error de tipo II. En la práctica, dado que Shih y colaboradores han fijado la potencia estadística en un nivel tan alto, y han anticipado un efecto tan alto, solamente podrán detectar resultados estadísticamente significativos si el efecto del tratamiento con XSLJZT tiene un tamaño del efecto muy elevado. Una forma habitual de calcular el tamaño del efecto es la propuesta por Cohen². Cohen sugirió que $d = 0.2$ se considere un tamaño de efecto 'pequeño', 0.5 representa un tamaño de efecto 'medio' y 0.8 un tamaño de efecto 'grande'. Así que las suposiciones a priori de Shih et al asumieron un tamaño de efecto bastante grande del tratamiento con XSLJZT.

Importancia de los resultados

Solamente en el caso de que el efecto esperado fuera muy alto, probablemente al nivel del fármaco utilizado rutinariamente en la clínica, hubiera habido posibilidades de obtener resultados estadísticamente significativos en este estudio. En cualquier otro caso, los resultados reflejarían ausencia de significancia estadística, pero seríamos incapaces de saber si esta es debida a la ausencia de efecto del tratamiento con XSLJZT o a que el tamaño del efecto del tratamiento con XSLJZT era menor de $d=1$. En la práctica y anticipando una potencia estadística del 90% y suponiendo un efecto medio al tratamiento con XSLJZT ($d=0.5$), hubiese sido necesario disponer de un tamaño de muestra de aproximadamente 172

participantes (dos grupos de n=86) y suponiendo efectos pequeños ($d=0.2$) se hubieran necesitado al menos 1054 personas (dos grupos de n=527 aproximadamente).³

Por tanto, sería adecuado llevar a cabo futuros ensayos controlados enmascarados, preferiblemente a doble o triple ciego, en grupos muestrales adecuados y comparar su efectividad frente a un placebo.

Nivel de evidencia

Aunque los autores concluyen que el uso de XSLJZT para disminuir las molestias gástricas del SII puede ser efectivo, la calidad de la evidencia de las pruebas es baja⁴; por lo que, los resultados del estudio se han de interpretar con mucha cautela. Es necesario disponer de pruebas con un nivel de evidencia más sólido para poder recomendar la utilización de este producto en los pacientes con SII.

Bibliografía

1. López de Argumedo M, Reviriego E, Andrió E, Rico R, Sobradillo N, Hurtado de Saracho I. Revisión externa y validación de instrumentos metodológicos para la Lectura Crítica y la síntesis de la evidencia científica. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco (Osteba); 2006. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: OSTEBA N° 2006/02
2. Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences - 1st Edition [Internet]. Disponible en: <https://www.elsevier.com/books/statistical-power-analysis-for-the-behavioral-sciences/cohen/978-0-12-179060-8> [acceso: 02/07/2019]
3. Faul F, Erdfelder E, Lang A-G, Buchner A. G*Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. Behav Res Methods. 1 de mayo de 2007; 39(2):175-91.
4. Schünemann H, Brožek J, Oxman A editores. Handbook for grading the quality of evidence and the strength of recommendations using the GRADE approach. Ontario: McMaster University and Evidence Prime Inc; 2013. Disponible en: <http://gdt.guidelinedevelopment.org/app/handbook/handbook.html> [acceso: 02/07/2019]