

segura. La evidencia disponible en la actualidad sobre la profilaxis de una CC es escasa, y la recomendación de los SSA de acción rápida se apoya en el mecanismo fisiopatológico del SC, ya que los estudios disponibles son inconcluyentes⁵. La profilaxis recomendada es iniciar la perfusión de octeótride la noche antes de la intervención, a 50-100 $\mu\text{g}\cdot\text{h}^{-1}$, un bolo en la inducción de 50-100 μg , bolos extra de 20-100 μg durante el BCP, en caso de vasoplejía no explicada, con perfusión continua posterior de 100-500 $\mu\text{g}\cdot\text{h}^{-1}$, hasta 24 h después. En casos de inestabilidad hemodinámica, la administración de catecolaminas debe ir acompañada de tratamiento con octeótride, para prevenir una CC⁶.

En el caso que proponemos, la persistencia de datos de hipoperfusión tisular y la necesidad de soporte con aminas, nos pone en alerta acerca de la posibilidad de una complicación postoperatoria, que requiere la reintervención del paciente y la reintroducción del tratamiento con octeótride, que, finalmente, se suspende una vez interrumpido el tratamiento vasopresor, y de acuerdo a la evolución adecuada del paciente en los siguientes días. Podemos concluir que pese a lo infrecuente de esta enfermedad y su baja mortalidad global, cuando hablamos de enfermedad cardíaca carcinoide, el manejo anestésico y hemodinámico será complejo, por el riesgo de una CC y la hipoperfusión secundaria a la disfunción ventricular que presentan estos pacientes.

Agradecimientos

Por su ayuda, consejo y colaboración a los médicos residentes y facultativos especialistas del Servicio de Anestesiología y Reanimación del Complejo Asistencial Universitario de León.

Bibliografía

1. Mancuso K, Kaye AD, Boudreaux JP, Fox CJ, Lang P, Karalickal PL, et al. Carcinoid syndrome and perioperative anesthetic considerations. *J Clin Anesth*. 2011;23:329-41.
2. Rinke A, Müller HH, Schade-Brittinger C, Klose KJ, Barth P, Wied M, et al. Placebo-controlled, double-blind, prospective randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumour growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumours: A report from the PROMID Study Group. *Clin Oncol*. 2009;27:4656-63.
3. Ramage JK, Ahmed A, Ardill J, Bax N, Breen DJ, Caplin ME, et al. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours (NETs). *Gut*. 2012;61:6-32.
4. Manoly I, Mc Anelly SL, Sriskandarajah S, McLaughlin KE. Prognosis of patients with carcinoid heart disease after valvular surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2014;19:302-5.
5. Guo LJ, Tang CW. Somatostatin analogues do not prevent carcinoid crisis. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15:6679-83.
6. Castillo JG, Silvay G, Solis J. Current concepts in diagnosis and perioperative management of carcinoid heart disease. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*. 2013;17:212-23.

S.M. Rey Vázquez*, J.M. Marcos Vidal,
N. Echevarría Blasco y R. González de Gastro

*Servicio de Anestesiología y Reanimación,
Complejo Asistencial Universitario de León,
León, España*

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: saletarey@yahoo.es (S.M. Rey Vázquez).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.redar.2015.06.005>

Comentario a la carta «Cuidado con los problemas de multiplicidad en ensayos clínicos»



Commentary to the letter "Beware of multiplicity problems in clinical trials"

Sr. Director:

Compartimos en gran medida las reflexiones realizadas por el Dr. Touma-Fernández en su carta dirigida a esta revista acerca de los problemas por comparación múltiple en trabajos en los cuales se realiza inferencia estadística¹. La multiplicidad de comparaciones no deja de ser una «enfermedad estadística», fruto del deseo de análisis y conocimiento exhaustivo de una materia, que probablemente se origine desde el momento de la concepción del estudio. Pero, sinceramente, hoy en día es impensable plantear un estudio con una sola variable a investigar². El único tratamiento preventivo posible está en la fase de diseño, en el mismo inicio del desarrollo del estudio.

Desafortunadamente casi nadie dispone de un «estadístico de cabecera» que nos ayude en esa labor,

incluso aquellos que «juegan en ligas mayores». Imberger et al. describieron que el 72% de las revisiones no Cochrane y el 58% de las revisiones Cochrane sobre Anestesiología publicadas hasta octubre de 2009 no habían valorado la multiplicidad como posible motivo de sesgo, y que el riesgo de multiplicidad de la revisión solo había sido declarada en el 6% de los trabajos incluidos³. De forma similar, una valoración de los estudios publicados en 3 de las más importantes revistas sobre terapia del dolor (*European Journal of Pain*, *The Journal of Pain* y *PAIN®*) mostró que solo 15 de 156 ensayos clínicos aleatorizados publicados entre 2006 y 2015 habían definido tanto objetivos primarios a estudio como medidas para evitar datos espurios por multiplicidad de comparaciones⁴.

En cuanto al artículo de Olmos Rodríguez et al.⁵ al cual Touma-Fernández hace referencia¹, si obviamos los valores de la tabla 4, que al realizar mediciones seriadas en el tiempo probablemente se hubieran beneficiado más de otros tipos de análisis más apropiados para datos longitudinales⁶, y aplicamos un test de Bonferroni clásico donde $p \text{ ajustada} = p \text{ inicial} / \text{número de comparaciones}$ sobre las 19 inferencias realizadas, se reduciría el valor de p hasta 0,002696. Este es un valor de p muy conservador, pero seguiría dando validez a gran número de los resultados hallados en el estudio, como las diferencias en aporte de cristaloides intraopera-

torio, el balance en circulación extracorpórea, el balance hídrico postoperatorio o el balance final. Si fuésemos algo más liberales y aplicásemos un ajuste mediante el test de Sidak, y diéramos como cierto un grado de correlación entre variables, por ejemplo, de $r=0,7$, el valor de p que tomaríamos como referencia sería de $p=0,0209$. Este valor otorgaría significación a todas las diferencias descritas por Olmos Rodríguez et al.⁵ como estadísticamente significativas de la tabla 3 sobre balances hidroelectrolíticos y fluidoterapia, y atribuiría al azar las encontradas en la tabla 2 sobre transfusión. Y si bien es verdad que los autores no realizaron un ajuste para comparación múltiple, concluyeron que la intervención realizada no disminuía el sangrado ni el número de pacientes transfundidos, pero facilitaba la menor positividad de los balances hídricos y que, secundariamente, reducía la hemodilución, los requerimientos transfusionales y acortaba la estancia en cuidados críticos⁵. Con el ajuste por comparación múltiple puede que tengamos que eliminar los resultados sobre transfusión y estancia, pero el resto de la frase sigue teniendo sentido.

Tampoco debemos olvidar que existe la posibilidad de que sí exista esa reducción de requerimiento transfusional, pero que la estimación de la reducción del 30% de sangrado que determinó el tamaño muestral del estudio fuera demasiado optimista frente al 17,98% hallado, es decir, que al estudio le falte potencia estadística por falta de tamaño muestral. Si aplicamos los datos de media y desviación estándar hallados sobre sangrado mostrados en la tabla 2 (884 ± 650 vs. 725 ± 532 ml), y tomamos los mismos niveles de error alfa y beta aplicados en el estudio⁵, el tamaño muestral teórico aumentaría a 173 pacientes por cohorte, lejos de los 67 pacientes por grupo del estudio.

Para acabar, coincidimos plenamente con el Dr. Touma-Fernández en la necesidad de tener en cuenta los análisis para evitar errores por comparación múltiple. Desde el investigador que diseña el estudio, pasando por el autor y los revisores, e incluyendo al lector final deben ser conscientes del problema que supone el análisis múltiple y tomarlo en consideración a la hora de inferir conclusiones tras la escritura o lectura de un trabajo.

Bibliografía

1. Touma-Fernández Á. Beware of multiplicity problems in clinical trials. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*. 2015;62:477–80.
2. Brasher PM, Brant RF. Problems of multiplicity. *Can J Anaesth*. 2008;55:259–64.
3. Imberger G, Damgaard Vejlbj A, Bohnstedt Hansen S, Møller AM, Wetterslev J. Statistical multiplicity in systematic reviews of anaesthesia interventions: A quantification and comparison between Cochrane and non-Cochrane reviews. *PLoS One* [Internet]. 2011;6:e28422. [consultado 15 Jun 2015]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3229598/>
4. Gewandter JS, Smith SM, McKeown A, Burke LB, Hertz SH, Hunsinger M, et al. Reporting of primary analyses and multiplicity adjustment in recent analgesic clinical trials: ACTTION systematic review and recommendations. *Pain*. 2014;155:461–6.
5. Olmos Rodríguez M, Ballester Hernández JA, Arteta Bárcenas MT, Rodríguez Cerezo A, Vidarte Ortiz de Artiñano MA, Veiga Alameda C. [Effect of priming solution and ultrafiltration on post-operative bleeding and blood transfusion in cardiac surgery. Randomized controlled trial] Spanish. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*. 2015;62:81–9.
6. Matthews JN, Altman DG, Campbell MJ, Royston P. Analysis of serial measurements in medical research. *BMJ*. 1990;300:230–5.

A.T. Roberto Alcácer^{a,*}, J. Ripollés Melchor^b,
A.C. García Lecina^c y R. Casans Francés^c

^a Servicio de Urología, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, España

^b Servicio de Anestesiología, Reanimación y Terapia del Dolor, Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid, España

^c Servicio de Anestesiología, Reanimación y Terapia del Dolor, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: anaalcacer@hotmail.com
(A.T. Roberto Alcácer).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.redar.2015.07.003>