

Resúmenes epistemonikos

Medwave 20015;15(2):e6082 doi: 10.5867/medwave.2015.02.6082

¿Es efectivo el iloprost en el fenómeno de Raynaud secundario?

Is iloprost effective in secondary Raynaud's phenomenon?

Autores: Nicole Lustig[1,2], Gabriel Rada[1,2,3,4,5]

Filiación:

[1] Programa de Salud Basada en Evidencia, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile

[2] Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile

[3] GRADE working group

[4] The Cochrane Collaboration

[5] Fundación Epistemonikos

E-mail: radagabriel@epistemonikos.org

Citación: Lustig N, Rada G. Is iloprost effective in secondary Raynaud's phenomenon?. Medwave 20015;15(2):e6082 doi: 10.5867/medwave.2015.02.6082

Fecha de publicación: 9/3/2015

Resumen

Los pacientes con esclerodermia presentan con frecuencia fenómeno de Raynaud asociado y úlceras digitales isquémicas. El iloprost, un análogo sintético de prostaciclina, podría ser efectivo en estos casos. Utilizando la base de datos Epistemonikos, la cual es mantenida mediante búsquedas en 20 bases de datos, identificamos tres revisiones sistemáticas que en conjunto incluyen siete estudios aleatorizados. Realizamos un metanálisis y tablas de resumen de los resultados utilizando el método GRADE. Concluimos que iloprost podría disminuir poco o nada la frecuencia y gravedad de los episodios de Raynaud secundario, y se asocia a efectos adversos y costos importantes.

Abstract

Patients with systemic sclerosis frequently have Raynaud's phenomenon and digital ischemic ulcers. Iloprost, a synthetic prostacyclin analogue, may be effective in these cases. Searching in Epistemonikos database, which is maintained by screening 20 databases, we identified three systematic reviews including seven randomized trials. We combined the evidence using meta-analysis and generated a summary of findings table following the GRADE approach. We concluded iloprost may lead to little or no difference in the frequency or severity of secondary Raynaud, and it is associated to adverse effects and important costs.

Problema

La esclerodermia es una enfermedad del tejido conectivo que se caracteriza por fenómenos de fibrosis y alteraciones vasculares que afectan con frecuencia la piel y otros órganos. Cerca del 90% de los pacientes con esclerodermia sufre además fenómeno de Raynaud secundario, que en estos casos es más grave y puede acompañarse de úlceras digitales de origen isquémico, las cuales conllevan riesgo de infección, gangrena, osteomielitis y amputación. El Iloprost, un análogo

sintético de prostaciclina, dado su efecto vasodilatador, se ha planteado como un posible tratamiento del fenómeno de Raynaud en pacientes con esclerodermia.

Métodos

Utilizamos la base de datos Epistemonikos, la cual es mantenida mediante búsquedas en 20 bases de datos, para identificar revisiones sistemáticas y sus estudios primarios incluidos. Con esta información generamos un resumen estructurado, siguiendo un formato preestablecido, que

incluye mensajes clave, un resumen del conjunto de evidencia (presentado como matriz de evidencia en Epistemonikos), metanálisis del total de los estudios, tablas

de resumen de resultados con el método GRADE, y tabla de otras consideraciones para la toma de decisión.

Mensajes clave

- Iloprost podría disminuir poco o nada la frecuencia y gravedad de los episodios de Raynaud secundario, y produce efectos adversos.
- Existe incertidumbre sobre el efecto de iloprost en la curación de úlceras digitales porque la certeza de la evidencia fue estimada como muy baja.
- Existe incertidumbre sobre la relación beneficio/riesgo, y la relación beneficio/costo es probablemente desfavorable.

Acerca del conjunto de evidencia para esta pregunta

Cuál es la evidencia. Véase matriz de evidencia en Epistemonikos más abajo.	Encontramos tres revisiones sistemáticas [1],[2],[3] que incluyen siete estudios controlados aleatorizados comparando iloprost vs placebo [4],[5],[6],[7],[8],[9],[10]. Uno de los estudios no reportó ningún dato utilizable en nuestro análisis, por lo que no es considerado en esta tabla ni en el resumen de resultados [5].
Qué tipo de pacientes incluyeron los estudios.	Todos los estudios incluyeron solamente pacientes con esclerodermia, a excepción de uno que incluyó también pacientes con Raynaud primario grave [6], pero que presentaba los datos de tal manera que fue posible utilizar la información del grupo con esclerodermia. Los pacientes incluidos en los estudios presentaban en promedio entre 18 y 28 ataques por semana [4],[7],[9],[10]. Dos estudios incluyeron pacientes con más de doce episodios por semana [6], pero no reportaron la frecuencia basal promedio y un estudio no reportó ningún dato al respecto [8].
Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios.	Dos estudios evaluaron iloprost oral [4],[7], y el resto evaluó iloprost administrado por vía endovenosa. La duración del tratamiento fue variable, desde tres días a seis semanas en los distintos estudios.
Qué tipo de desenlaces midieron.	Frecuencia, gravedad y duración de los ataques; evaluación global por el paciente y por el médico, del impacto del fenómeno de Raynaud; curación de las úlceras digitales; Score de Raynaud, etcétera.

Resumen de los resultados

La información sobre los efectos de iloprost está basada en seis de los siete estudios aleatorizados identificados, que incluyen 595 pacientes en total. Cinco estudios reportaron la frecuencia [4],[6],[7],[9],[10] y cuatro la gravedad de los ataques [4],[6],[8],[9]. Tres estudios midieron la curación de úlceras digitales [6],[8],[9], pero solo dos reportaron los datos adecuadamente [8],[9]. Los efectos adversos fueron reportados en cuatro estudios [4],[7],[8],[9].

- Iloprost podría disminuir poco o nada la frecuencia y gravedad de los episodios de Raynaud secundario.
- Existe incertidumbre sobre el efecto de iloprost en la curación de úlceras digitales porque la certeza de la evidencia fue estimada como muy baja.

Iloprost para Raynaud secundario				
Pacientes	Fenómeno de Raynaud secundario a esclerodermia			
Intervención	Iloprost			
Comparación	Placebo			
Desenlaces	Efecto absoluto*		Efecto relativo (IC 95%)	Certeza de la evidencia (GRADE)
	SIN Iloprost	CON Iloprost		
	Diferencia: pacientes por 1000			
Frecuencia de los ataques	La frecuencia de ataques disminuyó en un 11,2%		DM -11,17 (-24,52 a 2,18)	⊕⊕○○ ^{1,2,3} Baja
	(Margen de error: 24,52% menos a 2,18% más)			
Gravedad de los ataques	La gravedad de los ataques disminuyó en un 2,3%		DM -2,32 (-6,27 a 1,63)	⊕⊕○○ ^{1,2,3} Baja
	(Margen de error: 6,27% menos a 1,63% más)			
Curación de úlceras digitales	190 por 1000	322 por 1000	RR 1,69 (0,81 a 3,51)	⊕○○○ ^{1,2,3} Muy baja
	Diferencia: 132 pacientes más por 1000 (Margen de error: 36 menos a 478 más)			
Efectos adversos asociados	205 por 1000	440 por 1000	RR 2,15 (1,72 a 2,68)	⊕⊕⊕⊕ Alta
	Diferencia: 235 pacientes más por 1000 (Margen de error: 137 a 344 más)			

DM=Diferencia de medias
RR: Riesgo relativo.
Margen de error = Intervalo de confianza del 95%.
GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group (ver última página).
*Los riesgos SIN iloprost están basados en los riesgos del grupo control en los estudios. El riesgo con iloprost (y su margen de error) está calculado a partir del efecto relativo (y su margen de error).
**Efectos adversos que llevan a discontinuación del tratamiento.
¹Existe inconsistencia muy importante entre los estudios. Algunos muestran un gran efecto y otros muestran ausencia de efecto. El I² es 97% para frecuencia y 98% para gravedad.
² El estimador del efecto es impreciso, e incluye tanto la posibilidad de beneficio como de riesgo. Se disminuyó dos niveles en el desenlace de curación de úlceras digitales, y uno en los otros.
³ Si bien identificamos estudios que no han sido publicados, estos probablemente apoyan nuestra conclusión, por lo que no se disminuyó la certeza de la evidencia por este aspecto, excepto en el desenlace de curación de úlceras.

Matriz de evidencia: Iloprost vs placebo en Raynaud secundario

Otras consideraciones para la toma de decisión

A quién se aplica y a quién no se aplica esta evidencia

- Los estudios incluyeron pacientes con Raynaud grave secundario a esclerodermia. Es muy probable que si existe algún beneficio, este sea de menor magnitud en pacientes menos graves.
- Ninguno de los estudios evaluó pacientes con Raynaud secundario a otras patologías, y solo un estudio incluyó unos pocos pacientes con Raynaud primario, por lo que es discutible aplicar esta evidencia a estos grupos.

Sobre los desenlaces incluidos en este resumen

- Los desenlaces utilizados en este resumen son aquellos sobre los que existe más información, y los que se han utilizado en las revisiones sistemáticas individuales y guías. Sin embargo, la investigación sobre qué desenlaces son los de mayor importancia para los pacientes sugiere que podrían ser otros, poco investigados hasta ahora [11],[12].

Balance riesgo/beneficio y certeza de la evidencia

- No es posible realizar un balance riesgo/beneficio, debido a que existe incertidumbre sobre los últimos.
- La utilización de iloprost en estos pacientes no parece sustentada en la evidencia y se asocia a efectos adversos y costos. Sin embargo, en escenarios en que no existan limitaciones de recursos, algunos pacientes podrían inclinarse por la utilización de una terapia no probada. En estos casos, es particularmente relevante informar al paciente sobre la certeza de la evidencia.

Qué piensan los pacientes y sus tratantes

- Este resumen, al igual que las principales guías, considera los desenlaces más frecuentemente utilizados. Sin embargo, estos no parecen ser los más importantes para la toma de decisión, por lo que los pacientes y sus tratantes enfrentarán un nivel importante de incertidumbre.

Consideraciones de recursos

- Iloprost es un medicamento de alto costo, y si bien existe variabilidad en el tiempo de administración, suele ocuparse por periodos prolongados.
- Debido a la incertidumbre sobre los beneficios, en especial sobre los desenlaces más importantes para los pacientes Escuela de Ciencias de la Actividad Física, Deporte y Salud es, no es posible realizar un análisis sobre costo/beneficio. Sin embargo, dada la escasa magnitud del beneficio y el elevado costo de este fármaco, el balance es muy probablemente desfavorable a la utilización de iloprost en este tipo de pacientes.

Diferencias entre este resumen y otras fuentes

- Nuestro resumen difiere de manera sustantiva con las revisiones sistemáticas individuales identificadas. La revisión Cochrane [2] constituye la revisión más completa, sin embargo no incluye un estudio que evaluó más pacientes que todos los otros estudios combinados [7]. De las otras revisiones, la primera no realiza un metanálisis de todos los estudios, por lo que reproduce los resultados de la revisión Cochrane y el estudio publicado posteriormente, pero no los combina, lo limita sus posibilidades de ponderarlos adecuadamente [1]. La tercera revisión solo se centra en los desenlaces relacionados a úlceras digitales [3].
- Nuestro resumen difiere de la principal guía identificada, la cual recomienda fuertemente la intervención [13].

¿Puede que cambie esta información en el futuro?

- Debido al nivel de certeza de la evidencia actual, la probabilidad de que futuros estudios sobre el efecto de iloprost en Raynaud secundario cambien lo que sabemos, es alta.
- Identificamos al menos cuatro estudios aleatorizados evaluando esta pregunta que se encuentran registrados pero que no entregan información sobre sus resultados ni han sido publicados hasta la fecha [14],[15],[16],[17], por lo que una nueva revisión sistemática sobre esta pregunta tiene una alta probabilidad de entregar información discordante con el conjunto de evidencia evaluado en este resumen.

Cómo realizamos este resumen

Mediante métodos automatizados y colaborativos recopilamos toda la evidencia relevante para la pregunta de interés y la presentamos en una matriz de evidencia.

	Wigley FM 1998	Belch JJ 1995	Wigley FM 1994	Wigley FM 1992	Kyle MV 1992	McHugh NJ 1988	Yardumian DA 1988
Tingey T 2013							
Huisstede BM 2011							
Janet Pope 1998							

Comenzando desde cualquier revisión sistemática, Epistemonikos construye una matriz basada en las conexiones existentes en la base de datos (la revisión desde la cuál se construyó la matriz aparece resaltada).
El autor de la matriz puede seleccionar la información pertinente para una pregunta específica de salud (típicamente en formato PICO) de manera de desplegar el conjunto de información para esa pregunta.
Las *filas* representan las revisiones sistemáticas que comparten al menos un estudio primario, y las *columnas* muestran los estudios.
Los recuadros en verde corresponden a estudios incluidos en las respectivas revisiones.

Siga el enlace para acceder a la versión interactiva [Iloprost vs placebo en Raynaud secundario](#)

Acerca de la certeza de la evidencia (GRADE)*



Alta: La investigación entrega una muy buena indicación del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es baja.



Moderada: La investigación entrega una buena indicación del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es moderada.



Baja: La investigación entrega alguna indicación del efecto probable. Sin embargo, la probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es alta.



Muy baja: La investigación no entrega una indicación confiable del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es muy alta.

* Esto es también denominado 'calidad de la evidencia' o 'confianza en los estimadores del efecto'.

† Sustancialmente distinto = una diferencia suficientemente grande como para afectar la decisión

Notas

Si con posterioridad a la publicación de este resumen se publican nuevas revisiones sistemáticas sobre este tema, en la parte superior de la matriz se mostrará un aviso de "nueva evidencia". Si bien el proyecto contempla la actualización periódica de estos resúmenes, los usuarios están invitados a comentar en *Medwave* o contactar a los autores mediante correo electrónico si creen que hay evidencia que motive una actualización más rápida.

Luego de crear una cuenta en Epistemonikos, al guardar las matrices recibirá notificaciones automáticas cada vez que exista nueva evidencia que potencialmente responda a esta pregunta. El detalle de los métodos para elaborar este resumen están descritos aquí:

<http://dx.doi.org/10.5867/medwave.2014.06.5997>.

La Fundación Epistemonikos es una organización que busca acercar la información a quienes toman decisiones en salud, mediante el uso de tecnologías. Su principal desarrollo es la base de datos Epistemonikos (www.epistemonikos.org).

Los resúmenes de evidencia siguen un riguroso proceso de revisión por pares interno.

Declaración de conflictos de intereses

Los autores han completado el formulario de conflictos de intereses del ICMJE, y declaran no haber recibido financiamiento para la realización del artículo, y no tener conflictos de intereses asociados a la materia del mismo. Los formularios pueden ser solicitados al autor responsable o a la dirección editorial de la *Revista*

Referencias

- Huisstede BM, Hoogvliet P, Paulis WD, van Middelkoop M, Hausman M, Coert JH, et al. Effectiveness of interventions for secondary Raynaud's phenomenon: a systematic review. *Arch Phys Med Rehabil*. 2011 Jul;92(7):1166-80. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
- Pope J, Fenlon D, Thompson A, Shea B, Furst D, Wells G, et al. Iloprost and cisaprost for Raynaud's phenomenon in progressive systemic sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2):CD000953. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
- Tingey T, Shu J, Smuczek J, Pope J. Meta-analysis of healing and prevention of digital ulcers in systemic sclerosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013 Sep;65(9):1460-71. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
- Belch JJ, Capell HA, Cooke ED, Kirby JD, Lau CS, Madhok R, et al. Oral iloprost as a treatment for Raynaud's syndrome: a double blind multicentre placebo controlled study. *Ann Rheum Dis*. 1995 Mar;54(3):197-200. | [PubMed](#) | [Link](#) |
- Kyle MV, Belcher G, Hazleman BL. Placebo controlled study showing therapeutic benefit of iloprost in the treatment of Raynaud's phenomenon. *J Rheumatol*. 1992 Sep;19(9):1403-6. | [PubMed](#) |
- McHugh NJ, Csuka M, Watson H, Belcher G, Amadi A, Ring EF, et al. Infusion of iloprost, a prostacyclin analogue, for treatment of Raynaud's phenomenon in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 1988 Jan;47(1):43-7. | [PubMed](#) | [Link](#) |
- Wigley FM, Korn JH, Csuka ME, Medsger TA Jr, Rothfield NF, Ellman M, et al. Oral iloprost treatment in patients with Raynaud's phenomenon secondary to systemic sclerosis: a multicenter, placebo-controlled, double-blind study. *Arthritis Rheum*. 1998 Apr;41(4):670-7. | [PubMed](#) |
- Wigley FM, Seibold JR, Wise RA, McCloskey DA, Dole WP. Intravenous iloprost treatment of Raynaud's phenomenon and ischemic ulcers secondary to systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 1992 Sep;19(9):1407-14. | [PubMed](#) |
- Wigley FM, Wise RA, Seibold JR, McCloskey DA, Kujala G, Medsger TA Jr, et al. Intravenous iloprost infusion in patients with Raynaud phenomenon secondary to systemic sclerosis. A multicenter, placebo-controlled, double-blind study. *Ann Intern Med*. 1994 Feb 1;120(3):199-206. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
- Yardumian DA, Isenberg DA, Rustin M, Belcher G, Snaith ML, Dowd PM, et al. Successful treatment of Raynaud's syndrome with Iloprost, a chemically stable prostacyclin analogue. *Br J Rheumatol*. 1988 Jun;27(3):220-6. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
- Khanna D, Lovell DJ, Giannini E, Clements PJ, Merkel PA, Seibold JR, et al. Development of a provisional core set of response measures for clinical trials of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2008 May;67(5):703-9. | [PubMed](#) |
- Gladue H, Maranian P, Paulus HE, Khanna D. Evaluation of test characteristics for outcome measures used in Raynaud's phenomenon clinical trials. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013 Apr;65(4):630-6. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
- Kowal-Bielecka O, Landewé R, Avouac J, Chwiesko S, Miniati I, Czirjak L, et al. EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR). *Ann Rheum Dis*. 2009 May;68(5):620-8. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
- Aberer E. Offene, monozentrische, randomisierte, placebo-kontrollierte, einfach blinde und Observer-blinde klinische Studie bei PatientInnen mit Raynaud Syndrom mit / ohne progressiver systemischer Sklerodermie zur systemischen Therapie mit Iloprost versus Placebo - iloprost in raynaud. 2006. | [Link](#) |
- (NCRR) NCFRR. Phase III Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Oral Iloprost for Raynaud's Phenomenon Secondary to Systemic Sclerosis. 2000. [on line] | [Link](#) |
- ITALFARMACO. Chronic iloprost administration in scleroderma patients effect on disease progression, as assessed by skin fibrosis evaluation. A randomized, controlled, blind-observer, multicenter phase III study. 2005. [on line] | [Link](#) |
- (UK) UoD. Cardiovascular events and mortality in systemic sclerosis (SSc): a study of the effect of iloprost on these and on disease progression. ISRCTN Registry 2002. [on line] | [Link](#) |

Correspondencia a:

[1] Facultad de Medicina
Pontificia Universidad Católica de Chile
Lira 63,
Santiago Centro,
Chile



Esta obra de Medwave está bajo una licencia Creative Commons Atribución-No Comercial 3.0 Unported. Esta licencia permite el uso, distribución y reproducción del artículo en cualquier medio, siempre y cuando se otorgue el crédito correspondiente al autor del artículo y al medio en que se publica, en este caso, Medwave.