

# CARTAS AL DIRECTOR

## Lectura crítica de la bibliografía científica

**Sr. Director:** Consideramos que es de gran interés y muy necesario abordar temas que hasta ahora no se han tenido suficientemente en cuenta, como el tratado en su Revista por Pulido sobre las obligaciones éticas de los autores<sup>1</sup>.

En la parte del artículo en la que se indican las responsabilidades de los autores respecto a las referencias bibliográficas, nos hemos encontrado con dos aspectos que creemos que no han quedado suficientemente claros y que nos gustaría puntualizar.

En primer lugar, creemos que hay que ser prudentes a la hora de otorgar más validez a los artículos que se publican en las llamadas por la autora «revistas periódicas», por el hecho de haber sido revisados por expertos (*peer review*) para ser aceptados en las mismas. Si bien estas revistas suelen publicar mayor proporción de artículos de calidad, la aparición de un artículo en ellas no es sinónimo de buena investigación. Algunos autores<sup>2,3</sup>, olvidándose o quizá dudando de este supuesto, han analizado estudios publicados en revistas de prestigio, y se han encontrado con un porcentaje importante de estudios de baja calidad.

Precisamente, en un editorial del *British Medical Journal*<sup>4</sup> del mes de septiembre del año 1997 se plantea el papel de los revisores. Entre otras cosas, el editor de esta revista hace referencia a un estudio que invita a reflexionar: se envió a 420 posibles revisores un artículo en el que se habían insertado deliberadamente ocho errores; sólo un 53% de los revisores respondieron y, de ellos, ninguno descubrió más de 5 errores; además, un 16% no detectó ningún error.

La segunda puntualización que queremos hacer es la siguiente: puede haber estudios de investigación que no han sido publicados, pero que pueden ser de interés. Revistas con factores de impacto no elevados y sin indexar en las bases de datos más utilizadas también publican artículos de calidad. Así, por ejemplo, *La Colaboración Cochrane*<sup>5</sup>, iniciativa científica internacional que tiene por objetivo «preparar, mantener y divulgar revisiones sistemáticas de los efectos de la asistencia sanitaria», establece una estrategia de búsqueda exhaustiva para identificar el mayor número de estudios, publicados o no, y de esta manera disminuir la probabilidad de sesgo de publicación.

Por tanto, cuando se lee un artículo científico, hay que realizar una evaluación crítica de su validez y de su utilidad, independientemente de si ha sido publicado o no, y de quién lo ha escrito. Creemos que es necesaria una lectura crítica como la que nos propone el Evidence-Based Medicine Working Group en el *Journal of the American Medical Association*<sup>6</sup>.

Por último, aprovechamos la ocasión para pedir que se publiquen más artículos relacionados con una investigación bien desarrollada y, en consecuencia, suponga una ayuda para lograr una práctica médica mejor.

Iraida Hurtado de Saracho,  
José Asua y Rosa Rico

Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Dirección de Ordenación y Evaluación Sanitaria. Departamento de Sanidad. Gobierno Vasco. Vitoria-Gasteiz.

1. Pulido M. Obligaciones éticas de los autores: referencias bibliográficas, criterios de originalidad y publicación redundante y derechos de la propiedad intelectual. *Med Clin (Barc)* 1997; 109: 673-676.
2. Moher D, Fortin P, Jadad AR, Juni P, Klassen T, Le Lorier J et al. Completeness of reporting of trials published in languages other than English: implications for conduct and reporting of systematic reviews. *Lancet* 1996; 347: 363-366.
3. Schulz KF, Chalmers I, Grimes DA, Altman DG. Assessing the quality of randomization from reports of controlled trials published in obstetrics and gynecology journals. *JAMA* 1994; 272: 125-128.
4. Smith R. Peer review: reform or revolution? Time to open up the black box of peer review [editorial]. *Br Med J* 1997; 315: 759-760.
5. López JM, Qizilbash N. La medicina basada en pruebas: revisiones sistemáticas. La colaboración Cochrane. *Med Clin (Barc)* 1996; 107: 581-585.
6. Users' Guides to the Medical Literature [editorial]. *JAMA* 1993; 270: 2.096-2.097.

**Sr. Director:** La calidad de los artículos científicos como condición intrínseca no depende, obviamente, del filtro de la revisión por expertos, sino del grado de excelencia de las correspondientes investigaciones. El *peer review*, aunque imperfecto, es un rasgo distintivo de un determinado colectivo de revistas, aquellas cuyos equipos editoriales entienden que su última responsabilidad frente a los autores y los lectores consiste en obtener críticas competentes y objetivas en la etapa previa a la publicación. Es innegable, pues, que la cualidad de válidas cuando se aplica a las referencias bibliográficas se deriva precisamente del cumplimiento de esta exigencia por parte de las revistas.

En referencia a las consideraciones de Hurtado de Saracho et al acerca de que algunos autores<sup>1,2</sup> han encontrado un porcentaje importante de estudios de baja calidad en revistas de prestigio, convendría puntualizar que el estudio de Moher et al<sup>1</sup> justifica la necesidad de incluir toda la evidencia posible en las revisiones sistemáticas, concretamente de ensayos clínicos aleatorizados que se publican tanto en revistas anglosajonas como en otros idiomas. El estudio de Schulz et al<sup>2</sup> señala que la información contenida en ensayos clínicos publicados en cuatro revistas anglosajonas de obstetricia y ginecología sobre de método de asignación aleatoria es a menudo insuficiente. Por otra parte, la credibilidad del estudio sobre la ineficacia del *peer review*, argumentado por Smith<sup>3</sup> en su editorial del *British Medical Journal*, es más que cuestionable. Se trata de datos no publicados, aparentemente presentados en el último Congreso Internacional de *Peer Review*, que casualmente, además, tampoco constan en el libro de resúmenes distribuido entre los asistentes. Así mismo, el factor de impacto es una medida bibliométrica que atañe a las revistas y no a la calidad de los artículos publicados en ellas<sup>4</sup>, y el que revistas sin indizar en las bases de datos más utilizadas también publiquen artículos de calidad es un concepto de difícil generalización. La propuesta Cochrane de combinar la búsqueda informatizada en las bases de datos con una búsqueda manual exhaustiva es casi menos que imposible para muchos profesionales ordinarios, y eliminar el sesgo global de la bibliografía

biomédica en favor de estudios con resultados positivos, casi inalcanzable.

Entre tanto, insistir en la importancia de desarrollar estrategias para usar eficazmente la bibliografía es tan conveniente como irremediable la influencia de ¿en qué revista se ha publicado?, ¿quiénes son los autores?, ¿dónde trabajan?, etc., al emitir un juicio de valor cuando cada uno de nosotros lee un artículo concreto.

Marta Pulido

Institut Municipal d'Investigació Mèdica (IMIM). Barcelona.

1. Moher D, Fortin P, Jadad AR, Juni P, Klassen T, Le Lorier J et al. Completeness of reporting of trials published in languages other than English: implications for conduct and reporting of systematic reviews. *Lancet* 1996; 347: 363-366.
2. Schulz KF, Chalmers I, Grimes DA, Altman DG. Assessing the quality of randomization from reports of controlled trials published in obstetrics and gynecology journals. *JAMA* 1994; 272: 125-128.
3. Smith R. Peer review: reform or revolutions? Time to open up the black box of peer review. *Br Med J* 1997; 315: 759-760.
4. Camí J. Impactolatría: diagnóstico y tratamiento. *Med Clin (Barc)* 1997; 109: 515-524.

## Toxicidad del éxtasis

**Sr. Director:** En un reciente número de su Revista, Ávila<sup>1</sup> comentó algunos aspectos sobre el éxtasis y su falsamente supuesta seguridad. En su carta se hacen aseveraciones que creemos deberían matizarse.

En principio, existe un error en la descripción del caso de intoxicación que cita. Así, en el artículo original<sup>2</sup> se informa que las dosis supuestamente ingeridas por la paciente oscilaban entre 100 y 150 mg, mientras que Ávila refiere 60 mg. Por otro lado, esta supuesta dosis de 100-150 mg de 3,4-metilendioximetanfetamina (MDMA) ya fue cuestionada por Verebey et al<sup>3</sup>, a raíz de las concentraciones plasmáticas que obtuvieron tras la administración de una dosis única de 50 mg de MDMA a un voluntario, incluso los propios autores del caso de intoxicación reconocen, en una réplica al comentario de Verebey et al<sup>4</sup>, que la dosis debía ser mayor que la descrita inicialmente, dadas las concentraciones plasmáticas determinadas en el paciente (7 mg/l).

Según la información de la que disponemos, no existen publicaciones específicas sobre la relación entre dosis ingerida y concentraciones plasmáticas, la posible linealidad farmacocinética o la relación entre dosis administrada y respuesta farmacológica de la MDMA. De hecho, no existen prácticamente estudios de sus efectos farmacológicos en humanos. En los pocos estudios experimentales y ensayos clínicos con MDMA citados en la bibliografía<sup>5-7</sup>, en el rango de dosis utilizadas parece existir una cierta relación entre la dosis y el efecto, y la dosis y las concentraciones en el plasma. Aun así, los datos posiblemente no son extrapolables a dosis mayores de las estudiadas, por ejemplo las referidas en algunos casos de intoxicación.

También creemos conveniente mencionar que es difícil determinar si los efectos indeseables de la MDMA tienen una base idiosincrásica. Se entiende como reacción idiosincrásica la peculiar reactividad a un fármaco, motivada

por la singular dotación enzimática de un individuo (base genética). Observando algunas de las manifestaciones típicas de la toxicidad aguda de la MDMA, es obvio que algunas de éstas son claramente efectos colaterales, reacciones de hipersensibilidad o sobredosificaciones. En todo caso, existe al menos una posible base para reacciones idiosincrásicas, como es la posibilidad de distintos fenotipos en la metabolización de la MDMA a dihidroximetanfetamina (DHMA), que depende de la actividad de la isoenzima 2D6 del citocromo P450 (CYP2D6). Existen en la población de raza blanca entre un 5-10% de metabolizadores lentos, que presentarían una menor capacidad para transformar la MDMA a este metabolito hidroxilado. Algunos autores han sugerido la posible influencia de esta base idiosincrásica como explicación de algunos episodios de intoxicaciones<sup>8</sup>.

Finalmente, estamos completamente de acuerdo con el autor en el denominador común observado en muchos de los casos de intoxicaciones descritas por MDMA, en concreto, su consumo en lugares cerrados, con aglomeración de gente y bajo condiciones de ejercicio físico intenso. En animales de experimentación, se conoce que las condiciones de hacinamiento potencian los efectos tóxicos de ciertos fármacos. Este fenómeno, conocido como «toxicidad por agregación», ha sido bien estudiado con la anfetamina en las ratas<sup>9</sup>. En el caso del éxtasis existe también alguna evidencia de este fenómeno. Por ejemplo, en un estudio con ratones albinos se demostró que en condiciones de agregación la dosis letal 50 era unas cinco veces menor que la necesaria en condiciones de aislamiento<sup>10</sup>. En humanos, De Wit et al<sup>9</sup> reprodujeron este fenómeno en un estudio en el que se administró anfetamina a voluntarios sanos aislados o en grupo. En este ensayo clínico, los autores observaron un mayor aumento de la temperatura (principal efecto que se potencia también en animales) y de la frecuencia cardíaca en los voluntarios cuando se encontraban en grupo. Respecto a la MDMA, la hipertermia es una de las principales complicaciones en casos de intoxicación. Sin embargo, en condiciones de laboratorio, la MDMA no ha producido elevaciones significativas de la temperatura, aunque se observa una tendencia al aumento de la misma<sup>6,7</sup>. Estas evidencias permiten indicar una posible analogía entre el fenómeno de la toxicidad por agregación descrito en animales y los efectos producidos por la MDMA en condiciones experimentales (aislamiento), comparados con los producidos en los ambientes habituales de consumo (agregación). Además de los efectos sobre la temperatura, también los efectos cardiovasculares evidenciados experimentalmente podrían verse potenciados por las condiciones de consumo antes mencionadas. Esta potenciación de los efectos de la MDMA en condiciones de «agregación» podrían contribuir a explicar algunos de los cuadros de intoxicación descritos en la literatura.

Marta Mas, Magí Farré,  
Pere N. Roset y Jordi Carní

Unitat de Farmacologia. Institut Municipal d'Investigació Mèdica (IMIM). Universitat Autònoma. Universitat Pompeu Fabra. Barcelona.

1. Ávila JF. Éxtasis: una droga falsamente segura. *Med Clin (Barc)* 1998; 110: 156.
2. Brown C, Osterloch J. Multiple severe complications from recreational ingestion of MDMA («ecstasy»). *JAMA* 1987; 258: 780-781.
3. Verebey K, Alrazi J, Jaffe JH. The complications of «ecstasy» (MDMA). *JAMA* 1988; 259: 1.649-1.650.

4. Osterloch J, Brown C. The complications of «ecstasy» (MDMA). *JAMA* 1988; 259: 1.650.
5. Downing J. The psychological and physiological effects of MDMA on normal volunteers. *J Psychoactive Drugs* 1986; 18: 335-340.
6. Grob CS, Poland RE, Chang L, Ernst T. Psychobiologic effects of 3,4-methylenedioxyamphetamine in humans: methodological considerations and preliminary observations. *Behav Brain Res* 1996; 73: 103-107.
7. Mas M, Farré M, San L, Roset PN, Mas A, Poudevida S et al. Pharmacological effects of ecstasy (MDMA) in humans. *Eur J Pharmacol* 1997; 52 (Supl): 166.
8. Tucker GT, Lennard MS, Ellis SW, Woods HF, Cho AK, Lin LY et al. The demethylation of methylenedioxyamphetamine («ecstasy») by debrisoquine hydroxylase (CYP2D6). *Biochem Pharmacol* 1994; 47: 1.151-1.156.
9. De Wit H, Clark M, Brauer LH. Effects of d-amphetamine in grouped versus isolated humans. *Pharmacol Biochem Behav* 1997; 57: 333-340.
10. Davis WM, Hatoum HT, Waters IW. Toxicity of MDA (3,4-methylenedioxyamphetamine) considered for relevance to hazards of MDMA (ecstasy) abuse. *Alcohol Drug Res* 1987; 7: 123-134.

### Éxtasis: ¿idiosincrasia, sobredosificación o efectos colaterales?

**Sr. Director:** La relación existente entre la dosis administrada y la concentración plasmática de 3,4-metilendioximetanfetamina (MDMA) es un tema discutido en la bibliografía científica. Los escasos estudios realizados en seres humanos<sup>1,2</sup> se han planteado en condiciones de laboratorio y administrando la sustancia (MDMA) pura.

Por otro lado, existen también numerosas descripciones de efectos tóxicos<sup>3</sup> de éxtasis en forma de casos clínicos aislados o series de casos. En estos últimos, las condiciones de consumo son reales y la sustancia ingerida no es MDMA pura.

Los casos clínicos han sido utilizados en algunas ocasiones, según sus conclusiones, para apoyar las tesis tanto de los defensores como de los detractores de la legalización de esta sustancia. Éste es el caso de la tristemente manipulada muerte de Beth por parte de ciertos grupos sociales británicos sin ningún tipo de interés científico y ampliamente recogido por la prensa local y nacional de Gran Bretaña. En estos artículos, se presentaba a una adolescente que en la fiesta de su dieciocho cumpleaños consumió por primera vez una única dosis de éxtasis que le produjo la muerte. La realidad era que Beth era una consumidora habitual de éxtasis y que en esta ocasión ingirió una elevada cantidad de pastillas junto con otras drogas (anfetaminas, alcohol y marihuana).

Ambos tipos de estudios, independientemente de que tras éstos pueda existir o no algún tipo de influencia no científica, son difícilmente comparables. Hago referencia directa a los artículos de Brown y Osterloch<sup>4</sup> y Verebey et al<sup>5</sup>, en cuyo diseño hay numerosas diferencias a tener en cuenta:

1. El artículo de Brown es un caso clínico en condiciones reales, donde es imposible conocer la dosis real de MDMA ingerida. Se puede realizar una aproximación a la misma a partir del número de comprimidos o cápsulas ingeridos, aunque este dato nunca será fiable ya que, por un lado, procede de la información proporcionada a través de la anamnesis y, por otro, se puede desconocer la cantidad real de

MDMA en cada una de las dosis ingeridas. En el artículo de Verebey et al, la dosis administrada de MDMA era conocida.

2. En el segundo caso el individuo permanece en condiciones de reposo, mientras que en el primero la paciente se encontró en una situación ambiental de agregación.

3. En el segundo caso no se consumen otras sustancias, afirmación que no podemos realizar en el primero de ellos, ya que no consta la determinación de concentraciones plasmáticas de otros productos (alcohol u otras drogas ilegales).

Debido a las diferentes condiciones de consumo que se presentan en los individuos de ambos artículos, los resultados son difícilmente comparables. Cabe destacar que un acompañante de la paciente, al que se hace referencia en el artículo de Brown, presentó concentraciones plasmáticas muy inferiores de MDMA y declaró haber ingerido la misma cantidad de comprimidos de éxtasis (aunque tampoco se puede afirmar que sea la misma dosis). Este hecho ha dejado la puerta abierta a la posibilidad de reacciones idiosincrásicas con relación a esta sustancia.

Esta posibilidad se ve apoyada por la demostración de la intervención del citocromo P450 en el metabolismo hepático de la MDMA<sup>6</sup>, como bien citan Mas et al, en su réplica al artículo previo publicado en *MEDICINA CLÍNICA*<sup>7</sup>.

Hay, por lo tanto, apoyo científico para sospechar la posibilidad de reacciones idiosincrásicas en el caso de la MDMA. Esto no quiere decir que sean las únicas responsables de las manifestaciones tóxicas, y parece ser que la dosis real ingerida, otras sustancias consumidas y las condiciones ambientales desempeñan un papel muy importante en el desarrollo de las mismas.

Entre todos estos factores, puede que las condiciones ambientales de consumo sean las que tengan un mayor peso específico.

Mas et al, en su réplica, hacen referencia a la «toxicidad por agregación» que se presenta en ciertas condiciones de consumo. Además del efecto sobre el aumento de la temperatura corporal, que exponen de manera muy acertada, cabe destacar la acción de la deshidratación en la aparición de efectos tóxicos.

En los consumidores de éxtasis aparece sed como manifestación, posiblemente directa, del consumo de MDMA<sup>8</sup>. Esta sensación es multifactorial: por un lado, el posible efecto directo de la molécula sobre el centro de la sed y, por otro, la deshidratación inducida por las condiciones de consumo (aumento de la temperatura corporal, ejercicio físico intenso, temperatura ambiental elevada, etc.).

En algunas situaciones no se ingiere una cantidad suficiente de líquidos (altos precios de las bebidas en las discotecas o ausencia de agua corriente apta para su ingestión) y, por lo tanto, se pueden producir alteraciones hidroelectrolíticas que pueden intervenir en la patogenia de las arritmias y el fracaso renal agudo, principales causas de muerte tras el consumo de estas sustancias.

José Francisco Ávila de Tomás

Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. C.S. Virgen de la Guía. Humanes de Madrid. INSALUD. Área 9. Madrid.

1. Downing J. The psychological and physiological effects of MDMA on normal volunteers. *J Psychoactive Drugs* 1986; 18: 335-340.
2. Grob CS, Poland RE, Chang L, Ernst T. Psycho-