

ESTUDIOS RETROLECTIVOS SOBRE LA SUPERVIVENCIA DE PACIENTES CON CÁNCER TRATADOS CON EXTRACTOS DE MUÉRDAGO: UN META-ANÁLISIS

RETROLECTIVE STUDIES ON THE SURVIVAL OF CANCER PATIENTS TREATED WITH MISTLETOE EXTRACTS:A META-ANALYSIS

Thomas Ostermann, PhD, MSc,^{1#} and Arndt Büssing, PhD, MD1

¹ Center for Integrative Medicine, Department of Health, Witten/Herdecke University, Herdecke, Germany The study was supported with a financial grant of the Verein für Krebsforschung, Arlesheim.

Corresponding Author. Address: Center for Integrative Medicine, Witten/Herdecke University, 58313 Herdecke, Germany
e-mail: thomas.ostermann@uni-wh.de

Background: Studies reveal that patients with cancer are actively seeking supportive treatments and may use distinct coping strategies that might be helpful to extend survival time. In this respect, retrolective studies have been applied to examine the therapeutic potential of adjuvant mistletoe treatment.

Material and Methods: The databases PubMed, EMBASE, AMED, and CAMbase were used to identify retrolective studies in mistletoe treatment. In addition to a review, we also performed a meta-analysis with respect to cancer patients' survival time by a random effects model. Overall estimates of treatment effects were displayed with a forest plot.

Results: A total of 17 articles met the inclusion criteria. From these, 10 duplicates and 3 descriptive literature and popular articles had to be removed, leaving 4 retrolective studies on mistletoe preparations and patients' survival conducted between 1985 and 2002, with a total of

3.324 patients (2.454 per protocol) recruited in 17 to 35 German and Swiss hospitals, wards, and private practices. Meta-analysis revealed a moderate overall effect of hazard ratios 0.59 (95% confidence interval 0.50-0.70) in favor of mistletoe treatment.

Discussion: Although we found a positive treatment effect, there are several methodological limitations with respect to the retrospective study design

Keywords: Mistletoe, survival, cancer, retrospective studies.

(Explore 2012; 8:277-281. © 2012 Elsevier Inc.)

ESTUDIO RETROLECTIVO SOBRE LA SUPERVIVENCIA DE PACIENTES CON CÁNCER TRATADOS CON EXTRACTOS DE MUÉRDAGO: UN META-ANÁLISIS

Thomas Ostermann, PhD, MSc,^{1#} and Arndt Büsing, PhD, MD¹

¹ Center for Integrative Medicine, Department of Health, Witten/Herdecke University, Herdecke, Germany

El estudio fue financiado por Verein für Krebsforschung, Arlesheim (Asociación para la investigación sobre el cáncer, Arlesheim).

Corresponding Author. Address: Center for Integrative Medicine, Witten/Herdecke University, 58313 Herdecke, Germany
e-mail: thomas.ostermann@uni-wh.de

Antecedentes: Diferentes estudios revelan que los pacientes con cáncer buscan activamente todo tipo de tratamientos asistenciales, pudiendo llegar a emplear distintas estrategias siempre que cuenten con la posibilidad de ser útiles para prolongar su tiempo de supervivencia. A este respecto, se han aplicado estudios retrospectivos para examinar el potencial terapéutico del tratamiento complementario con muérdago.

Materiales y métodos: Se han empleado las bases de datos PubMed, EMBASE, AMED y CAMbase para identificar estudios retrolectivos en el tratamiento del cáncer mediante muérdago. Además de una revisión, también se llevó a cabo un metaanálisis con respecto al tiempo de supervivencia de los pacientes con cáncer mediante un modelo de efectos aleatorios. Las estimaciones generales de los efectos del tratamiento se mostraron mediante un diagrama de efectos (forest plot).

Resultados: Un total de 17 artículos cumplieron con los criterios de inclusión. De estos, tuvieron que ser eliminados: 10 por encontrarse duplicados y 3 que resultaron ser divulgativos. Resultaron finalmente elegidos 4 estudios retrolectivos sobre preparaciones de muérdago y la supervivencia de los pacientes realizados entre 1985 y 2002, con un total de 3.324 pacientes (2.454 por protocolo) reclutados en de 17 a 35 Hospitales alemanes y suizos, salas, y consultorios privados. El metaanálisis reveló un efecto general moderado de las relaciones de riesgo de 0,59 (intervalo de confianza del 95%: 0,50 a 0,70) a favor del tratamiento con muérdago.

Comentarios Aunque Se halló un efecto de tratamiento positivo, existen varias limitaciones metodológicas con respecto al diseño del estudio retrolectivo.

Palabras clave: Muérdago, supervivencia, cáncer, estudios retrolectivos.

(Explore 2012; 8:277-281. © 2012 Elsevier Inc.)

INTRODUCCIÓN

Los estudios revelan que los pacientes con cáncer buscan activamente tratamientos de apoyo con diferentes estrategias para

afrontar su enfermedad siempre que pudieran ser útiles para prolongar el tiempo de supervivencia, obtener una mejor calidad de vida, o aliviar el dolor.^{1,2}

Junto con los tratamientos convencionales, se han desarrollado enfoques integradores y complementarios para ayudar a los pacientes a lograr estos mencionados objetivos. En varios estudios, los investigadores han explorado los efectos de los programas de yoga basados en la atención plena para mejorar el estado de ánimo y la calidad de vida de los pacientes con cáncer.³⁻⁵ Respecto a las terapias farmacológicas, el tratamiento con extractos de muérdago, *Viscum album* europeo (VA-E) se emplea ampliamente como tratamiento adyuvante en pacientes con cáncer, particularmente en Alemania y Suiza.⁶

Rudolf Steiner (1861-1925), el fundador de la medicina antroposófica, fue un firme defensor del uso de extractos de muérdago como tratamiento para el cáncer,⁷. En los últimos 20 años, existe un aumento de evaluaciones clínicas respecto a los extractos de muérdago como adyuvante en el tratamiento del cáncer, quedando esto documentado en varios estudios sobre su uso y sus efectos clínicos, particularmente midiendo la supervivencia y calidad de vida.⁸⁻¹²

Sin embargo, el reclutamiento de pacientes para los ensayos controlados aleatorios (ECA) sigue siendo un problema importante en todos los ejemplos mencionados anteriormente. Esto resulta del hecho de que algunos médicos están convencidos de los efectos terapéuticos beneficiosos del VA-E y, como resultado a sus consideraciones éticas se oponen a que sus pacientes sean aleatorizados. Además, los pacientes prefieren ser tratados con VA-E al haber escuchado que los extractos de muérdago poseen efectos beneficiosos. Por esta mencionada inclinación de los pacientes a tratarse con VA-E, la aleatorización se ve frustrada en muchos casos.¹³

La cuestión que debe ser abordada es la de cómo se puede probar la efectividad del tratamiento con muérdago en un estudio controlado prospectivo sin depender estrictamente del supuesto "estándar de oro, gold standard" de un ensayo clínico controlado y aleatorizado .

Un intento, descrito por primera vez por Feinstein en 1985, fue realizar los llamados estudios "retroelectivos".¹⁴

Estos estudios "retroelectivos" definidos por Feinstein, significan que el tratamiento ya se ha iniciado antes del comienzo del estudio, y los datos se recogen prospectivamente. Por lo tanto, el tratamiento individual no se ve perturbado por la asignación al azar del tratamiento (en contra de las preferencias de los pacientes), y la posibilidad para ser comparado este grupo se logra mediante algoritmos de análisis.

Particularmente en enfermedades crónicas a largo plazo como la diabetes tipo II,¹⁵ este tipo de estudio se ha convertido en una alternativa eficaz a los esquemas de estudios convencionales. Con respecto al tratamiento del cáncer, se han aplicado estudios retroelectivos en la evaluación de la estimación del riesgo de enfermedad de los cánceres hereditarios no poliposos relacionados con el cáncer colorrectal¹⁶, para demostrar la eficacia del tratamiento neoadyuvante en el cáncer de esófago de células escamosas localmente avanzado¹⁷, o en la evaluación del impacto complementario aplicación de enzimas orales en varios tipos de cáncer en los resultados del tratamiento postoperatorio.¹⁸⁻²⁰ En la terapia integradora del cáncer, los estudios retroelectivos se han aplicado al tratamiento del muérdago adyuvante con bastante frecuencia.²¹⁻²⁴ En este artículo, se revisan y analizan los resultados de dichos estudios en un metaanálisis.

MÉTODOS

Estrategia de búsqueda

Las bases de datos electrónicas PubMed, EMBASE, AMED y CAMbase fueron empleadas para identificar estudios retroelectivos de

tratamientos de muérdago en los últimos 25 años. Los términos de búsqueda fueron "Mistletoe y "Retrolectivo", y sus respectivas traducciones al alemán.

En todos los artículos encontrados de esta manera, se verificaron las referencias y si habían sido publicadas de manera relevante. La búsqueda completa se realizó entre enero de 2010 y febrero de 2011.

Criterios de selección

Se recopilaron todos los estudios potencialmente elegibles y se revisaron completamente los textos de los artículos para determinar si cumplían con los criterios de inclusión. Estos criterios de inclusión fueron el tratamiento del cáncer y los extractos de muérdago, por un lado y un diseño de estudio retrolectivo, por otro lado. Se excluyeron los artículos que duplicaban los resultados de otros trabajos anteriores y también los artículos de divulgación y otros artículos que no se respaldaban en lo experimental.

Análisis de los datos

Los autores de la revisión evaluaron los ensayos para su inclusión en la revisión. Participaron en la extracción de datos y evaluación de la calidad metodológica. Los desacuerdos fueron resueltos por consenso. La calidad metodológica de los estudios se clasificó según la siguiente lista de verificación derivada de los criterios CONSORT (disposición del evaluador): descripción adecuada del diseño (prospectivo, estudio multicéntrico, etc.), devengo (doble ciego, aleatorización, prueba de pares, abandonos, etc.), descripción de la intervención (aplicación, duración y frecuencia, intervención del grupo de control), características del paciente y descripción del grado del cáncer y la localización del tumor.

Análisis estadístico

Además de una revisión de la evidencia publicada, también se llevó a cabo un metaanálisis con respecto al tiempo de supervivencia de los pacientes con cáncer. Al encontrar un ensayo elegible, se procedió a extraer los datos de supervivencia para ser introducidos en un formulario de datos y se convirtieron en tasas de riesgo (Hazard ratio, HR) y sus errores estándar mediante el empleo de las fórmulas estándar proporcionadas en Borenstein y Hedges²⁵ con el uso de Review-Manager Versión 5. Un HR menor a 1 indicó la superioridad del tratamiento con extractos de muérdago, mientras que un HR mayor a 1 indicó la superioridad del tratamiento de control. La heterogeneidad entre los ensayos se evaluó mediante test de chi cuadrado y el coeficiente de chi cuadrado que mide el porcentaje de variación total entre los estudios debido a la verdadera heterogeneidad en lugar del azar. Las estimaciones globales del efecto del tratamiento se obtuvieron a partir de un metaanálisis de efectos aleatorios. Los resultados se mostraron con un diagrama forest plot. Debido al pequeño número esperado de estudios elegibles, se omitió el análisis adicional mediante metarregresión.

RESULTADOS

Se hallaron un total de 17 artículos que cumplieron con los criterios de inclusión. Después de eliminar los duplicados (n=10) y excluyendo la literatura descriptiva y los artículos de divulgación (n=3), se seleccionaron cuatro artículos relevantes. Estos estudios fueron estudios controlados de cohortes multicéntricos realizados entre 1985 y 2002 con un total de 3.324 pacientes (2.454 por protocolo) reclutados en de 17 a 35 hospitales alemanes y suizos, ambulatorios y consultorios privados. Tanto los grupos de control como los de intervención, según las descripciones de los artículos originales, recibieron un tratamiento oncológico estándar, mientras que los grupos de intervención recibieron además el VA-E Iscador® fermentado comercialmente disponible

(Weleda AG, Basilea, CH - 4052 , Suiza).

En el primer estudio, Bock y colaboradores (2004)²¹ evaluaron la eficacia terapéutica y la seguridad de las inyecciones subcutáneas de VA-E en tratamientos de, al menos, tres meses en pacientes con cáncer de mama primario y no metastásico (Union for International Cancer Control [UICC] etapa I-III) aplicado además de la terapia oncológica adyuvante convencional de quimioterapia, radio y hormonas. De 1988 a 2000, se inscribieron un total de 1.442 pacientes de 16 centros en Alemania y Suiza; Nueve de los centros eran clínicas u hospitales. El tiempo de supervivencia global estimado fue significativamente más largo en el grupo de tratamiento, lo que llevó a una HR baja de 0,46 (intervalo de confianza del 95% [IC del 95%] 0.22-0.96, P =.038). Las reacciones adversas sistémicas atribuidas al tratamiento con VA-E se contabilizaron en un 0,8% y en las reacciones adversas locales en el 17,3% de los pacientes. La gravedad de las reacciones adversas fue de leve a intermedia (Según los Criterios de toxicidad comunes de la Organización Mundial de la Salud, grado 1-2). No se observaron reacciones adversas graves relacionadas con la terapia con extracto de muérdago, ni, tampoco, aumento de tumores.

Un año más tarde, en 2005, Augustin y colaboradores²² realizaron un estudio que incluyó a 686 pacientes con un diagnóstico de melanoma maligno primario de intermedio a alto (Unión para el Control Internacional del Cáncer / American Joint Committee on Cancer estadios II y III) entre 1985 y 2001. En este caso el número de centros se duplicó a 35. Después de ajustar los posibles factores de confusión, encontramos una HR baja de 0,41 (IC del 95%: 0,23-0,71, P = 0.002) a favor del VA-E.

En 2009, Friedel y colaboradores²³ realizaron un estudio retrolectivo basándose en el mismo conjunto de datos, esta vez reclutando a 804 pacientes con cáncer colorrectal no metastásico tratados entre 1993 y 2002. Nuevamente, el régimen de tratamiento adyuvante con Iscador fue comparable con el estudio de Block y

colaboradores (2004)²¹. En el estudio de Friedel y colaboradores²³ se obtuvo una HR moderada de 0,68 (IC del 95%: 0,51 a 0,92, $p < 0,013$) indicó un período más largo sin enfermedad y un beneficio de supervivencia para los pacientes tratados con VA-E.

Finalmente, Matthes y colaboradores²⁴ publicaron un estudio retrolectivo realizado entre 1993 y 2002 con 396 pacientes con cáncer de páncreas con estadios I-IV de la UICC que se sometieron a resección de intento curativo y quimioterapia adyuvante en 2010. La HR ajustada 0,52 (IC del 95%: 0,40-0,68, $p = .001$) indicó un efecto moderado a favor del tratamiento VA-E.

La tabla 1 resume las características de todos los estudios.

El metaanálisis de estos cuatro estudios indica una alta homogeneidad en los efectos del tratamiento del muérdago en varios tipos de cáncer (chi cuadrado = 2.38; I2 menor de 0.001). Además, el efecto general moderado de 0,59 (IC del 95%: 0,50 a 0,70) favorece el tratamiento con muérdago (Figura 1). El efecto sigue siendo estable con tamaños de efecto entre 0,51 y 0,69 si se elimina uno de los estudios.

COMENTARIOS

Los hallazgos de los estudios retrolectivos (que tuvieron una alta homogeneidad en los efectos del tratamiento con VA-E en varios tipos de cáncer) indican que la aplicación complementaria de extractos de muérdago resulta un tratamiento eficaz (efecto general de HR 0,59; IC del 95%: 0,50 a 0,70).

Una revisión sistemática de la aplicación VA-E halló una tasa de supervivencia significativamente mayor en pacientes con cáncer de diversos tipos de estudios¹¹ con una HR general de 0,59 (IC del 95%: 0,53 a 0,66, P menor a 0001), que resulta similar a los datos del presente estudio. La revisión, sin embargo, también demostró que los efectos pueden ser influidos por el diseño de los estudios, por ejemplo,

los estudios aleatorizados mostraron menos efectos que los estudios no aleatorizados (proporción de HR 1,24; IC del 95%: 0,79-1.92, P=0.35), y las pruebas de pares dieron significativamente mejores resultados que otros (proporción de HR 0,33; IC del 95%: 0,17 a 0,65, P=0.0012). Los estudios en este metaanálisis tienen un diseño de cohorte

Tabla 1 Características de los estudios retrolectivos de muérdago

| | Bock 2004 ²¹ | Augustin 2005 ²² | Friedel 2009 ²³ | Matthes 2010 ²⁴ |
|--|-------------------------|-----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| Número de pacientes (VA-E vs control) | 1442 (710/732) | 686 (329/357) | 804 (429/375) | 396 (201/195) |
| Número de centros | 16 | 35 | 26 | 17 |
| Periodo del ensayo | 1998-2000 | 1985-2001 | 1993-2002 | 1993-2002 |
| Tipo de cáncer | Cáncer de mama | Melanoma | Colorrectal | Pancreático |
| Intervención % (Iscador/Control) | | | | |
| Radiación | 43,9/75,7 | 7,9/5,9 | 17,8/16,5 | 4,5/18,5 |
| Quimioterapia | 32,8/23,2 | 10,0/5,9 | 53,3/53,6 | 71,6/43,6 |
| Cirugía | Todos | Todos | Todos | Todos |
| Otros | 50,1/50,3 (hormonas) | 12,1/19,8 (Inmunoterapia) | - | - |
| UICC | I-III | I-III | I-III | I-IV |
| Seguimiento (meses) | | | | |
| Iscador | 66 | 81 | 58 | 15 |
| Control | 60 | 51 | 51 | 10 |
| Árbol hospedador del Iscador % | | | | |
| Pinus | 31,4 | 83,3 | - | - |
| Quercus | - | - | 52,7 | 37,3 |
| Malus | 44,9 | - | 37,8 | 36,8 |
| Combinaciones | 23,7 | 16,7 | 9,5 | 25,9 |
| Duración media (meses) | | | | |
| Reacciones adversas a los medicamentos | | | | |
| Iscador | 25,3 | - | 19,1 | 13,7 |

| | | | | |
|---------|------|---|------|------|
| Control | 63,1 | - | 48,3 | 48,9 |
|---------|------|---|------|------|

epidemiológico y multicéntrico con grupos paralelos sin intervención en el grupo control. Todos los datos (futuros) fueron evaluados sin conocimiento real del curso de la enfermedad; El inicio teórico del estudio se remonta al momento del diagnóstico del tumor e intervención quirúrgica (pasado). Finalmente, los datos del grupo de los pacientes tratados se compararon con un grupo de control no tratado. El plan de inspección describe los criterios de inclusión o exclusión de los pacientes (ver Augustin y colaboradores²² para más detalles). Por lo tanto, varias limitaciones de estos resultados han de ser analizados.

Limitaciones al estudio

Existen diferentes limitaciones teóricas debidas al diseño del estudio, por ejemplo, selección de centros, selección de pacientes, no comparación de cohortes (tratamiento versus control), etc. Con respecto al proceso de asignación de pacientes, Bock y colaboradores²¹ describieron una muestra aleatoria de centros dispuestos a participar; sin embargo, los criterios finales siguieron sin estar claros (es decir, nueve clínicas / hospitales de atención primaria y postoperatoria y siete centros de atención de tratamiento oncológico). Además, en los estudios de Bock y colaboradores²¹ y Augustin y colaboradores²², los autores afirmaron que “se obtuvieron registros médicos de todos aquellos pacientes tratados de 1988 a 2000 como parte de la atención posquirúrgica del cáncer de mama en los centros ”²¹ y entre 1985 y 2001 para los pacientes con melanoma.²² Con respecto a la selección de los pacientes, declararon además: "Los datos del paciente se incluyeron en el estudio cronológicamente y sin ningún tipo añadido de mayor selección. ^{21,22}

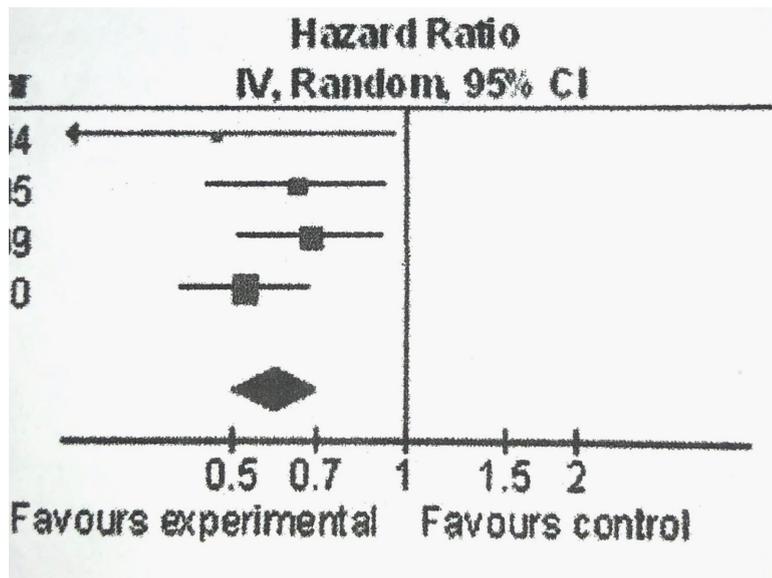
Particularmente en Bock y colaboradores²¹, sabían que la asignación al grupo de estudio o de control no fue aleatoria, y, por lo tanto, los grupos podrían diferir con respecto a la línea de base y

condiciones de tratamiento. Para aminorar este efecto, realizaron "ajustes multivariados para evitar la falta de homogeneidad en la base de referencia, así como medidas de tratamiento y otros factores influyentes (como los factores de confusión) [. . .] mediante regresión logística (para Reacciones adversas y síntomas) o siguiendo el modelo Cox proporcional de riesgos proporcionales para la supervivencia. Sin embargo, en Bock y colaboradores²¹ el grupo de estudio y el de control difirió con respecto a varias características relevantes, siendo algunas a favor de los controles, y otras a favor del grupo de estudio. Curiosamente los pacientes en el estudio de Augustin y colaboradores²² estuvieron mucho mejor equilibrados. Desafortunadamente, estas observaciones fueron solo discutidas en parte en el artículo original.

Figura 1 Forest Plot de los estudios retrolectivos

| Estudio | Log (Hazard Ratio) | SE | % | Hazard Ratio IV Aleatorizado, 95%, CI | Año |
|-----------------------|--------------------|-------|------|---------------------------------------|------|
| Bock 2004 | -0,777 | 0,376 | 5,3 | 0,46 (0,22; 0,96) | 2004 |
| Augustin 2005 | -0,446 | 0,188 | 21,1 | 0,64 (0,44; 0,93) | 2005 |
| Friedel 2009 | -0,386 | 0,151 | 32,7 | 0,68 (0,51; 0,91) | 2009 |
| Metthes 2010 | -0,654 | 0,135 | 40,9 | 0,52 (0,40; 0,68) | 2010 |
| | | | | | |
| Total (95% CI) | | | 100% | 0,59 (0,50; 0,70) | |

Hazard Ratio IV
Aleatorizado, 95%, CI



Heterogeneidad Tau=0,00 Chi²=2,38 df=3 (P=0,50) I^{*}=0%

Prueba del efecto general

Augustin y colaboradores²² criticaron los posibles riesgos de sesgo y describieron los intentos de evitarlos en su estudio. Realizaron un ajuste multivariado y varios análisis de sensibilidad para excluir un modelo o sesgo dependiente de la covariable.

Sin embargo, no se puede excluir la posibilidad de que los tratamientos en los que se utilizaron en los centros en los que se empleó VA-E formen parte integral de estrategias de intervención complejas. Los autores afirman que “en los centros el extracto de muérdago se empleó como tratamiento complementario además de la terapia convencional o el tratamiento convencional.

Otras opciones de tratamiento de apoyo (que son empleadas de manera rutinaria en los centros antroposóficos como tratamientos de fondo) podrían haber sido aplicados y, por tanto, podrían haber influido en los resultados. Además, los autores mencionaron que “No hubo restricciones sobre el tipo de tratamiento convencional u otras medidas adicionales, como la fisioterapia”.²²

Desafortunadamente, a excepción de la fisioterapia, los tratamientos adicionales no se registraron sistemáticamente. Por lo tanto, no se puede excluir la posibilidad de que otros tratamientos hayan contribuido a los efectos atribuidos al VA-E.

Varias limitaciones fueron reportadas también en otros estudios retrolectivos. Kopciuk y colaboradores¹⁶ mencionaron críticamente las posibilidades de inexactitudes en el diagnóstico de cáncer o en el historial de detección. Similar a los estudios incluidos en este análisis, casos o fechas de entrada en los programas de detección no pudieron ser confirmados. Esta fue también una limitación importante en otro estudio de Wiese y colaboradores²⁶ del 2010, en donde no se empleó una hoja de solicitud para la investigación de datos de médicos tanto de los equipos de servicios médicos de emergencia como los de medicina regular.

Otros estudios epidemiológicos prospectivos en el campo del cáncer complementario informaron limitaciones similares: En 2001, Grossarth-Maticek y colaboradores²⁷ señalaron que en su estudio de 10.226 pacientes de cáncer "los trabajadores del estudio responsables conocían los pacientes que fueron tratados con Iscador" y, por lo tanto, pudo introducirse un sesgo al emparejar a dichos pacientes. En este estudio de Grossarth-Maticek y colaboradores²⁷ llevado a cabo desde 2006, los autores afirmaron que la extrapolación de los datos podría haber quedado comprometida por el hecho de que los criterios de inclusión y exclusión no fueron ni muy precisos ni siempre explícitamente formulados de antemano".²⁸

Actualmente existen esfuerzos entre los clínicos para examinar los datos clínicos existentes como fuente de información sobre la eficacia del tratamiento VA-E. Para elevar el nivel de evidencia se ha implementado el uso de diseños retrolectivos que, cumplen con los criterios de la medicina basada en la evidencia, (MBE), como estudios de cohorte epidemiológicos con un grupo paralelo de diseños que

pueden considerarse como estudios con un nivel de evidencia clase IIb y, como tal, son aceptables para la Unión Europea como demostraciones de eficacia.

Sin embargo, según el sesgo de selección e información de Edler a favor del tratamiento mediante muérdago y en desventaja del grupo de control no se puede descartar en algunos casos. ”²⁹

De hecho, aparte de problemas metodológicos específicos ya conocidos en metaanálisis (es decir, desigualdad en las indicaciones, regímenes terapéuticos, marcos de tiempo y efectos centrales) los estudios retrolectivos también poseen parámetros tales como diferentes puntos de partida, fallos y desigualdades en la documentación y en la monitorización. Aunque no todos los factores influyen en el resultado terapéutico se puede determinar a priori, mediante métodos estadísticos como el ajuste de la puntuación de propensión para confundidores conocidos se pueden compensar sus efectos hasta un cierto punto como se mostró en el estudio de Augustin y colaboradores ²². Extender este procedimiento debido a la intercorrelación de los factores de confusión puede también posibilitar el hecho de controlar los "sesgos ocultos" como lo propone Schneider³⁰ o puede influir en la relación de riesgo al plantearse la hipótesis.

Desde un punto de vista legal, sin embargo, el Instituto Federal de Medicamentos y dispositivos médicos (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte [BfArM]) en su notificación del 12/04/1998 declara que "Siempre y cuando sea científicamente planificado y cuidadosamente llevado a cabo un estudio de vigilancia posterior a la comercialización puede incorporarse a la evaluación del beneficio-riesgo como "otros hallazgos científicos" de acuerdo al Artículo 22, Párrafo 3 de la Ley de Medicamentos de Alemania (AMG) "(citado por Schneider³⁰). Por lo tanto, un estudio retrolectivo adecuadamente planificado y realizado puede no sólo proporcionar información sobre la práctica clínica diaria de terapias establecidas, sino que también puede afirmar su evidencia sin interferir con la rutina diaria clínica. Esto

también fue confirmado en este metaanálisis, lo que demuestra que el tamaño del efecto global de los estudios retrolectivos no difirieron de los efectos encontrados en un metaanálisis anterior en el que se incluyeron todos los estudios de extractos de Iscador VA-E. Por lo tanto, este metaanálisis demostró principalmente la comparabilidad de los efectos, pero no puede comentar sobre la idoneidad o superioridad de los ensayos clínicos aleatorizados frente a los estudios retrolectivos. Esto también fue señalado por Schneider y colaboradores ³⁰ al afirmar que los estudios retrolectivos "no deben considerarse ni sustitutos ni alternativas" a los ensayos clínicos controlados ".

CONCLUSIONES

Aunque los hallazgos de los estudios retrolectivos en el tratamiento del muérdago muestran efectos comparables con los hallazgos de un metaanálisis reciente, incluidos estudios con varios diseños, existen varias limitaciones en el diseño retrolectivo actual. Desde un punto de vista metodológico, estas limitaciones indican que el concepto de estudios retrolectivos debe volver a investigarse extremando las precauciones frente a posibles fuentes de sesgo. Aunque la idea original de Feinstein¹⁴ a primera vista parece ser una opción metodológica interesante para realizar estudios clínicos con la ayuda de un registro de datos, se mantienen varias dudas sobre la calidad del estudio permaneciendo fallos supuestos.

Agradecimientos

Agradecemos a Rainer Lüdtkke, de Karl y Veronika Carstens Fundación, por su asesoramiento estadístico.

BIBLIOGRAFÍA

¹. Büssing A, Ostermann T, Neugebauer EA, Heusser P. Adaptive coping strategies in patients with chronic pain conditions and their interpretation of disease. BMC Public Health. 2010;10:507.

2. Radina ME, Ginter AC, Brandt J, Swaney J, Longo DR. Breast cancer patients' use of health information in decision making and coping. *Cancer Nurs*. 2011;34:E1-E12.
3. Matchim Y, Armer JM, Stewart BR. Mindfulness-based stress reduction among breast cancer survivors: a literature review and discussion. *Oncol Nurs Forum*. 2011;38:E61-E71.
4. Musial F, Büssing A, Heusser P, Choi KE, Ostermann T. Mindfulness-based stress reduction (MBSR) for integrative cancer care: a summary of evidence. *Forschende Komplementärmedizin*. 2011;18:192-202.
5. Smith KB, Pukall CF. An evidence-based review of yoga as a complementary intervention for patients with cancer. *Psychooncology*. 2009;18:465-475.
6. Büssing A. Overview on *Viscum album* L. products, Büssing A, ed. Mistletoe. *The Genus Viscum. Medicinal and Aromatic Plants—Industrial Profiles*. Amsterdam: Harwood Academic Publishers; 2000, p. 209- 221.
7. Leva E, Ephraim M, Ben-Ayre E. European and oriental mistletoe: from mythology to contemporary integrative cancer care. *Eur J Integr Med*. 2011;3:e133-e137.
8. Ernst E, Schmidt K, Steuer-Vogt MK. Mistletoe for cancer? A systematic review of randomised clinical trials. *Int J Cancer*. 2003;107:262-267.
9. Kienle GS, Kiene H. Complementary cancer therapy: a systematic review of prospective clinical trials on anthroposophic mistletoe extracts. *Eur J Med Res*. 2007;12:103-119.
10. Horneber MA, Bueschel G, Huber R, Linde K, Rostock M. Mistletoe therapy in oncology. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;16: CD003297.

11. Ostermann T, Raak C, Büssing A. Survival of cancer patients treated with mistletoe extract (Iscador): a systematic literature review. *BMC Cancer*. 2009;9:451.
12. Büssing A, Raak C, Ostermann T. Quality of life and related dimensions in cancer patients treated with mistletoe extract (Iscador): a meta-analysis. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2012;Article ID: 219402.
13. Brewin CR, Bradley C. Patient preferences and randomised clinical trials. *BMJ*. 1989;299:313-315.
14. Feinstein AR. *Clinical Epidemiology. The Architecture of Clinical Research*. Philadelphia: WB Saunders Co; 1985.
15. Martin S. Retrolektives Studiendesign-ein neues Werkzeug der evidenzbasierten Medizin. *DMW*. 2005;130(suppl 2):86-90.
16. Kopciuk KA, Choi YH, Parkhomenko E, et al. Penetrance of HNPCCrelated cancers in a retrolective cohort of 12 large Newfoundland families carrying a MSH2 founder mutation: an evaluation using modified segregation models. *Hered Cancer Clin Pract*. 2009;7:16.
17. Papp A, Cseke L, Farkas R, et al. Chemo-radiotherapy in locally advanced squamous cell oesophageal cancer—are upper third tumours more responsive? *Pathol Oncol Res*. 2010;16:193-200.
18. Popiela T, Kulig J, Hanisch J, Bock PR. Influence of a complementary treatment with oral enzymes on patients with colorectal cancers—an epidemiological retrolective cohort study. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2001;47 suppl:S55-S63.
19. Beuth J, Ost B, Pakdaman A, et al. Impact of complementary oral enzyme application on the postoperative treatment results of breast

cancer patients—results of an epidemiological multicentre retrospective cohort study. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2001;47 suppl:S45- S54.

^{20.} Sakalová A, Bock PR, Dedík L, et al. Retrospective cohort study of an additive therapy with an oral enzyme preparation in patients with multiple myeloma. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2001;47 suppl:S38- S44.

^{21.} Bock PR, Friedel WE, Hanisch J. Efficacy and safety of long-term complementary treatment with standardised European mistletoe extract (*Viscum album L.*) in addition to the conventional adjuvant oncological therapy in patients with primary non-metastatic breast cancer. *Drug Res.* 2004;54:456-466.

^{22.} Augustin M, Bock PR, Hanisch J, Karasmann M, Schneider B. Safety and efficacy of the long-term adjuvant treatment of primary intermediate-to high-risk malignant melanoma (UICC/AJCC stage II and III) with a standardized fermented European mistletoe (*Viscum album L.*) extract: results from a multicenter, comparative, epidemiological cohort study in Germany and Switzerland. *Drug Res.* 2005;55:38-49.

^{23.} Friedel WE, Matthes H, Bock PR, Zänker KS. Systematic evaluation of the clinical effects of supportive mistletoe treatment within chemo- and/or radiotherapy protocols and long-term mistletoe application in nonmetastatic colorectal carcinoma: multicenter, controlled, observational cohort study. *J Soc Integr Oncol.* 2009;7:137- 145.

^{24.} Matthes H, Friedel WE, Bock PR, Zänker KS. Molecular mistletoe therapy: friend or foe in established anti-tumor protocols? A multicenter, controlled, retrospective pharmaco-Epidemiological study in pancreas cancer. *Curr Mol Med.* 2010;10:430-439.

^{25.} Borenstein M, Hedges LV. *Introduction to Meta-Analysis.* Chichester: John Wiley and Sons; 2009.

- ^{26.} Wiese CH, Bartels UE, Zausig YA, Pfirstinger J, Graf BM, Hanekop GG. Prehospital emergency treatment of palliative care patients with cardiac arrest: a retrolective investigation. *Support Care Cancer*. 2010; 18:1287-1292.
- ^{27.} Grossarth-Maticek R, Keine H, Baumgartner S, Ziegler R. Use of Iscador, an extract of European mistletoe (*Viscum album*), in cancer treatment: prospective nonrandomized and randomized matchedpairstudies nested within a cohort study. *Altern Ther Health Med*. 2001;7:57-78.
- ^{28.} Grossarth-Maticek R, Ziegler R. Prospective controlled cohort studies on long-term therapy of breast cancer patients with a mistletoe preparation (Iscador). *Forschende Komplementarmed*. 2006;13:285-292.
- ^{29.} Edler L. Chemotherapy with complementary mistletoe therapy. How evident is its effectiveness really? *Internist Prax*. 2003;43:895- 904.
- ^{30.} Schneider B. On the retrolective Studies: Augustin, et al; 2005; Bock, et al; 2004. In reply to L. Edler. Chemotherapy with complementary mistletoe therapy. How evident is its effectiveness really? In: Kiene H, Albonico HU, Kienle G, eds. *Anthroposophic Medicine. Effectiveness, Utility, Costs, Safety*. Stuttgart: Schattauer-Verlag, 2008, p. 293-296.