



Revista Española de Nutrición Humana y Dietética

Spanish Journal of Human Nutrition and Dietetics

ANÁLISIS METODOLÓGICO – *versión post-print*

Esta es la versión aceptada. El artículo puede recibir modificaciones de estilo y de formato.

Consumo de café como factor protector contra cáncer oral y faríngeo: análisis crítico de la literatura.

Coffee consumption as a protective factor against oral and pharyngeal cancer: critical analysis of the literature

Brenda Yuliana Herrera-Serna^{a*}, Olga Patricia López-Soto^a, Raúl Alberto Aguilera-Eguía^b.

^a Universidad Autónoma de Manizales. Manizales, Colombia.

^b Departamento de Ciencias Clínicas y Pre Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad Católica de la Santísima Concepción. Concepción, Chile.

* bherrera@autonoma.edu.co

Recibido: 07/09/2018; Aceptado: 21/06/2019; Publicado: 21/06/2019

CITA: Herrera-Serna BY, López-Soto OP, Aguilera-Eguía RA. Consumo de café como factor protector contra cáncer oral y faríngeo: análisis crítico de la literatura. Rev Esp Nutr Hum Diet. 2019; 23(3). doi: 10.14306/renhyd.23.3.650 [ahead of print]

La Revista Española de Nutrición Humana y Dietética se esfuerza por mantener a un sistema de publicación continua, de modo que los artículos se publiquen antes de su formato final (antes de que el número al que pertenecen se haya cerrado y/o publicado). De este modo, intentamos poner los artículos a disposición de los lectores/usuarios lo antes posible.

The Spanish Journal of Human Nutrition and Dietetics strives to maintain a continuous publication system, so that the articles are published before its final format (before the number to which they belong is closed and/or published). In this way, we try to put the articles available to readers/users as soon as possible.

RESUMEN

La alta y desigual prevalencia de cáncer oral y faríngeo, junto al alto consumo de café a nivel mundial, hacen que se realicen estudios para analizar cómo contribuye el consumo de estas bebidas que contienen metilxantinas, en el riesgo de estas neoplasias, aunque con resultados contradictorios. El objetivo del presente estudio fue comprobar la validez y la aplicabilidad de los resultados con respecto a la efectividad del alto consumo de café en adultos como factor protector del cáncer oral y faríngeo y responder al siguiente interrogante: ¿puede un alto consumo del café en bebida ser un factor protector contra el cáncer oral y faríngeo? Se analizó el artículo de Miranda et al (2017): "El café es protector contra el cáncer oral y faríngeo: una revisión sistemática y meta-análisis". Se encontró una asociación protectora significativa entre el consumo de café y el riesgo de cáncer oral, y faríngeo especialmente ($z=2.34$, $p=0.019$, $OR=0.72$), infiriendo que el desarrollo del cáncer oral en individuos que consumen grandes cantidades de café es 1.45 veces menor que en individuos que consumen poca cantidad o no consumen ($OR = .69$; 95% $IC=.57-.84$). No obstante, con las limitaciones metodológicas de los estudios primarios incluidos en la revisión sistemática con metaanálisis, no consideramos suficiente la evidencia actual moderada para recomendar el consumo de altas cantidades de la bebida de café para prevenir cáncer oral o faríngeo en personas adultas.

Palabras clave: Café; Cafeína; Neoplasias de la Boca; Neoplasias Faríngeas; Riesgo.

ABSTRACT

The high and unequal prevalence of oral and pharyngeal cancer, together with the high consumption of coffee worldwide, make studies to analyze how the consumption of these drinks containing methylxanthines contributes, in the risk of these neoplasms, although with contradictory results. The objective of the present study was to verify the validity and applicability of the results regarding the effectiveness of high coffee consumption in adults as a protective factor for oral and pharyngeal cancer and answer the following question: ¿can a high consumption of coffee in drink be a protective factor against oral and pharyngeal cancer? The article by Miranda et al (2017) was analyzed: "Coffee is protective against oral and pharyngeal cancer: a systematic review and meta-analysis". A significant protective association was found between coffee consumption and the risk of oral cancer, and especially pharyngeal ($z = 2.34$, $p = 0.019$, $OR = 0.72$), inferring that the development of oral cancer in individuals who consume large amounts of coffee is 1.45 times lower than in individuals who consume small quantities or do not consume ($OR = .69$; $95\% CI = .57-.84$). However, with the methodological limitations of the primary studies included in the systematic review with meta-analysis, we do not consider the current moderate evidence sufficient to recommend the consumption of high quantities of the beverage of coffee to prevent oral or pharyngeal cancer in adults.

Keywords: Coffee; Caffeine; Mouth Neoplasms; Pharyngeal Neoplasms; Risk.

INTRODUCCIÓN

El cáncer oral y de orofaringe, incluye los tumores de labios, mucosa bucal, paladar blando y duro, lengua y subsitios de la orofaringe como amígdalas, pared posterior de la faringe, y base de la lengua; juntos son la sexta neoplasia maligna más común en el mundo (1). Las incidencia anual a nivel mundial es de 275.000 casos (2). Esta patología tiene una distribución mundial desigual, así los países con las tasas más altas de incidencia son India, Sri Lanka, Pakistán y Taiwán (sur y sudeste asiático). En América Latina, las tasas más altas se registran en Brasil y Uruguay(3).

Este tipo de cáncer es diagnosticado en estadios clínicos avanzados, hasta el 70% de los casos se detectan en estadio III y IV, resultando en peor pronóstico(4), y con una mortalidad a cinco años entre 50 y 62% (5). Estas neoplasias malignas, afectan especialmente a los hombres, son multifactoriales; lo que incluye la influencia del consumo de tabaco y alcohol, infecciones virales en especial por VPH subtipos 16 y 18, y algunas exposiciones ocupacionales (6,7). Además de estos factores, se ha sugerido que la dieta y nutrición juegan papeles importantes(8).

El alto consumo de café a nivel mundial hace que se realicen muchos estudios para tratar de analizar cómo contribuye el consumo de bebidas que contienen metilxantinas, especialmente la bebida de café, en el riesgo de cáncer oral, aunque con resultados contradictorios (9–11). Algunos estudios reportan una asociación entre el consumo alto de café con un riesgo aumentado de cáncer oral (12,13), y otros muestran una asociación inversa con el riesgo de cáncer (9,10); especialmente a mayor consumo de café con ≥ 3 tazas al día (OR 0.25, 0.6, y 0.85)(10,11,14). Inclusive hay dos meta-análisis recientes que reportan un efecto protector del consumo frecuente de café sobre la ocurrencia del cáncer oral (15,16).

La Agencia Internacional de Investigación en Cáncer (IARC sigla en inglés) en 1991 clasificó el café como un posible carcinógeno para los humanos (Grupo "B"). La cantidad de publicaciones científicas disponible hoy sobre el tema, hicieron que la IARC reevaluara la carcinogenicidad de la bebida de café, concluyendo que la evidencia para catalogar el café como una bebida carcinogénica no era adecuada, pero no hace referencia a efectos protectores del consumo de café sobre el cáncer oral o de faringe (17).

La asociación inversa entre el café y el riesgo de cáncer puede tener un soporte biológico plausible, dado que los granos de café contienen varios componentes fenólicos con propiedades antioxidantes, tales como el ácido cafeíco y ácido clorogénico, los cuales se pierden parcialmente durante el tostado (18). Sin embargo, el proceso de tostado tiene un efecto complejo sobre las propiedades antioxidantes y pro-oxidantes del grano de café, ya que durante el tostado, aunque se forman algunos radicales reactivos pro-oxidantes, las propiedades antioxidantes generales de las infusiones de café se mantienen o mejoran mediante la reacción de Maillard (10,19) cuyos productos tienen fuertes propiedades reductoras, aumentando con la intensidad del proceso de calentamiento. Además, la cafeína, los polifenoles, y la hidroxihidroquinona, pueden suprimir la progresión de células quiescentes (fase G0) en el ciclo celular, al inhibir la activación inducida por señal de crecimiento celular de la quinasa 4 dependiente de ciclina (20), clasificando el café como

un agente anti-cancer (21). Se ha sugerido que el cafestol y el kahweol inhiben el daño en el ADN inducido por algunos procarcinógenos como el 7,12-dimetilbenz [a] antraceno y la aflatoxina B1 (22). Cafestol y kahweol son 2 diterpenos específicos del café presentes en cantidades considerables en granos de café, así como en bebidas no filtradas, que pueden aislarse del aceite de café (23).

Dado que el café es una de las bebidas más consumidas en el mundo y que llama la atención la información que sustenta su identificación como un factor protector, cobra relevancia analizar la evidencia disponible sobre su efecto en una neoplasia de alta prevalencia y gran impacto en la calidad de vida de las personas.

Objetivo:

El objetivo del presente estudio fue comprobar la validez y la aplicabilidad de los resultados con respecto a la efectividad del alto consumo de café en adultos como factor protector del cáncer oral y faríngeo y responder al siguiente interrogante: ¿puede un alto consumo del café en bebida ser un factor protector contra el cáncer oral y faríngeo?

LECTURA CRÍTICA

Para dar respuesta a esta pregunta, se ha analizado el trabajo de Miranda et al (2017) (24). Se trata de una revisión sistemática (RS) con meta-análisis de casos y controles, y estudios de cohorte sobre el consumo de café y el desarrollo de cáncer oral y faríngeo.

La búsqueda de bibliografía de la RS con meta-análisis de Miranda et al. se realizó en las bases de datos PubMed, Embase, Science Direct y el Registro Central de Cochrane; utilizando palabras claves y términos de control. Además, se seleccionaron otras fuentes relevantes, incluida la lista de referencias del conjunto de estudios incluidos y documentos de revisión relevantes sobre el tema. Se usaron los idiomas inglés, portugués, francés y español. Si un resumen o artículo se escribió en un idioma diferente, se llevó a cabo una solicitud de traducción del artículo al inglés antes de permitir una evaluación adicional. La búsqueda electrónica se realizó hasta agosto de 2016, y se identificaron 22.515 artículos inicialmente, de los cuales se revisaron a texto completo 25 artículos relevantes, para seleccionar finalmente 17 artículos.

Los criterios de inclusión y exclusión fueron claros, definidos y apropiados. El artículo debía dar información del odds ratio (OR) o el riesgo relativo (RR) e incluir el correspondiente intervalo de confianza al 95% (CI) o la información para calcularlos.

Respecto a la reproducibilidad de la búsqueda, selección y evaluación de los estudios, estas fueron realizadas por los siete investigadores de manera independiente y en caso de desacuerdo, se buscó un consenso final. Se evaluó la calidad metodológica de los estudios seleccionados usando la escala Newcastle-Ottawa (NOS) para los estudios observacionales. La lista de chequeo contenía nueve ítems (incluyendo la población y selección de los pacientes, comparabilidad de los estudios, y la exposición), y cada ítem sumaba un punto. Se incluyeron los artículos con un puntaje final de cinco o más puntos.

El meta-análisis fue realizado por un estadístico experimentado e independiente, considerando el Odds Ratio (ORs) y el Intervalo de Confinaza al 95% de cada estudio. Para los estudios en los cuales los efectos se presentaban separadamente para los diferentes subgrupos (p.ej sujetos hombres y sujetos mujeres), se estimaron promedios ponderados.

Validez.

Se realizó la evaluación de la RS según AMSTAR 2(25) (tabla 1).

Tabla 1. Resumen de evaluación AMSTAR2 del artículo.

Consideraciones	Incluye	No incluye
Pregunta de investigación	Intervención y resultados	Población, comparación con la ingesta de diferentes bebidas, ni el tiempo de evaluación de cada estudio
Condiciones explícitas que sustentan que los métodos de revisión fueron establecidos antes de la realización de la revisión	Sí	-
Estrategia de búsqueda	Bases de datos reconocidas y suficientes	La consulta con expertos en el área ni en la literatura gris
Selección y la extracción de los datos por duplicado	Sí	-
Lista de artículos excluidos y explicación respectiva	Número de artículos excluidos. Se probó estadísticamente la estimación de posibles estudios omitidos con el método "para recortar y rellenar" no paramétrico de Duval y Tweedie.	La lista de los artículos y la explicación del porqué de su exclusión.
Técnica satisfactoria para determinar los riesgos de sesgo	Gráfico de embudo de asimetría y método de correlación de Rango de Begg y Mazumdar	-
Consideración de las fuentes de financiamiento de los estudios utilizados	No	No se incluye el comentario
El meta-análisis incluyó métodos estadísticos para la combinación de resultados	Sí	-
Se investigó el impacto potencial de los riesgos de sesgo en los resultados de los estudios	Sí	-
Discusión de los resultados según los riesgos de sesgo y un comentario sobre la heterogeneidad encontrada	Sí	-
Los investigadores presentaron un gráfico estadístico de los sesgos	Sí	-
Se reportó no tener conflictos de interés.	Sí	-

La RS presenta un nivel bajo de sesgo. Aunque, debido al diseño de los estudios individuales incluidos, existe la posibilidad de que dos factores pudieran sesgar las estimaciones y que quizás no fueron consideradas por los autores: sesgo de selección (cohortes de supervivientes) y, que de forma natural, aquellas personas que se "sienten enfermas" inclusive antes de ser diagnosticadas, suelen disminuir el consumo de sustancias que habitualmente se retiran ante enfermedad (como el café).

Aplicabilidad.

Esta RS muestra en los estudios de cáncer en cavidad oral, que no hay una asociación estadísticamente significativa entre el consumo de altos niveles de café y el riesgo de cáncer oral ($z= 1.13$, $p=0.257$, $OR=0.82$). Entre los estudios que analizaron el cáncer faríngeo exclusivamente, se observó una asociación significativa (protectora) entre el consumo de café y el riesgo de cáncer ($z=2.34$, $p=0.019$, $OR=0.72$). Estos datos, junto a los test de inconsistencia y heterogeneidad se muestran en la tabla 2. El meta-análisis encontró una asociación significativamente protectora entre el consumo de café y el riesgo de cáncer oral y faríngeo, los estudios incluidos por los autores en el análisis mostraron una asociación inversa entre el consumo de café y el cáncer oral y faríngeo, infiriendo que el desarrollo del cáncer oral en individuos que consumen grandes cantidades de café es 1.45 veces menor que en individuos que consumen poca cantidad o no consumen.

Tabla 2. Resultados sobre la la incidencia de cáncer oral y faríngeo de la RS de Miranda et al.

OUTCOME	ESTIMACIÓN DEL RIESGO (IC 95%)	HETEROGENEIDAD
Total	0.69 (0.57 – 0.84)	$I^2=50.3\%$ $X^2 = p = 0.009$
Cáncer en cavidad oral	0.82 (0.58 – 1.16)	$I^2=53.6\%$ $X^2 = p = 0.056$
Cáncer Faríngeo	0.72 (0.54 – 0.95)	$I^2=37.3 \%$ $X^2 = p = 0.188$

IC: Intervalo de Confianza. I^2 : Test de inconsistencia; X^2 : Test estadístico Chi-cuadrado

Sin embargo, en los estudios revisados para la RS con meta-análisis, y según lo reportado por Miranda et al, existían diferentes categorías de consumo de café, lo que no permitió la cuantificación de la asociación entre el cáncer oral y la cantidad de tazas de café consumidas. Esto significa que sólo se extrajo el valor de OR para la siguiente comparación: Alto consumo de café versus bajo consumo, donde se pudo encontrar un OR= 0,69 (IC 95% 0.57 a 0.84; $p < 0,001$), presentando una heterogeneidad moderada ($I^2 = 50,3\%$; $p = 0,009$). Por tanto, es el alto consumo de café (mayor o igual a tres tazas diarias), el que podría presentar un rol protector contra estos tipos de cánceres.

El meta-análisis contenía métodos estadísticos para la combinación de resultados. La presencia de heterogeneidad significativa se probó estadísticamente con la prueba Q de Cochran y la estadística I^2 . Los valores I^2 de 25, 50 y 75 significaron una heterogeneidad baja, moderada y alta respectivamente para cada estudio. En presencia de heterogeneidad, se realizaron análisis de subgrupos para explorar si el diseño del estudio, el país y el número de casos tuvieron un impacto en los niveles de heterogeneidad. Se usaron los modelos de efectos aleatorios DerSimonian Laird para determinar las estimaciones generales.

Según el análisis de inconsistencia de GRADE(26) realizado, las estimaciones puntuales varían ampliamente entre los diferentes estudios, los intervalos de confianza muestran superposición sólo en 7 de los 14 estudios considerados, el test estadístico para heterogeneidad muestra un p valor bajo (0,009) y el I^2 es de 50.3 % (moderado), lo que podría bajar el nivel de consistencia en la magnitud del efecto. Pero debido a que la intervención considerada es consumo de café, el nivel de inconsistencia no significaría un riesgo en la toma de decisiones relacionadas. Debido a las limitaciones metodológicas de los estudios incluidos en la RS, es claro para los autores de la RS que se requieren más estudios cohortes para poder abordar cualquier efecto de otros posibles co-factores; como consumo de tabaco y alcohol.

Es importante mencionar que en la RS evaluada, no fue posible determinar el grupo de edad al cual son aplicables los resultados, puesto que al revisar algunos de los estudios utilizados como fuente, los intervalos de edad son amplios, aunque si se refieren especialmente a adultos.

La evaluación de la imprecisión se determinó usando la guía GRADE (27). Para determinar el OIS (optimal information size), se usó en el cálculo: el número de eventos dados con un alfa de 0,05 y un Beta de 0.20 para una tasa de eventos en el grupo control y un RRR (reducción relativa de riesgo) de 20% para un total de muestra requerida de 3500 y un número de eventos de 580. De los 17 estudios considerados en la RS, cinco cumplían este requerimiento de precisión y de éstos cinco sólo el de Naganuna tuvo un intervalo de confianza del 95% estadísticamente significativo, que negaba el café como factor protector. Por tanto, en los estudios donde se cumplió el criterio OIS, el efecto no excluyó el 1.0, entonces se requeriría considerar una disminución en el rango de precisión. El tercer punto de imprecisión que evalúa GRADE no se consideró porque los estudios no incluían los eventos adversos.

CONCLUSIONES

A pesar de las limitaciones metodológicas de los estudios primarios incluidos en la revisión sistemática con metaanálisis, actualmente la evidencia es moderada, por tanto, no sería suficiente para recomendar el consumo de altas cantidades de la bebida de café para prevenir el cáncer oral o faríngeo en personas adultas.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no poseen conflictos de intereses al redactar el manuscrito.

REFERENCIAS

- (1) Siegel R, Miller K, Jemal A. Cancer statistics 2015. *CA Cancer J Clin.* 2015;65(1):5–29.
- (2) Warnakulasuriya S. Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer. *Oral Oncol.* 2009;45(4–5):309–16.
- (3) Strasser-Weippl K, Chavarri-Guerra Y, Villarreal-Garza C, Bychkovsky B, Debiassi M, Liedke P, et al. Progress and remaining challenges for cancer control in Latin America and the Caribbean. *Lancet Oncol.* 2015;16(14):1405–38.
- (4) Siegel R, Miller K, Jemal A. Cancer statistics, 2017. *Cancer J Clin.* 2017;67(1):7–30.
- (5) Macedo da Silva, Bonfante Gisele Machado CJ, Alencar de Souza PE, Gurgel Andrade EI, de Assis Acurcio F, Cherchiglia Leal M. Specific 5-year oral cancer survival and associated factors in cancer outpatients in the Brazilian Unified National Health System. *Cad Saúde Pública.* 2014;30(5):983–97.
- (6) Hashibe M, Brennan P, Chuang sc Boscia S, Castellsague X, Chen C. Interaction between tobacco and alcohol use and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the international head and cancer epidemiology consortium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009;18:541–50.
- (7) de Menezes R, Bergmann A, Sales de Aguiar S, Santos Thuler L. Alcohol consumption and the risk of cancer in Brazil: A study involving 203,506 cancer patients. *Alcohol.* 2015;49(7):747–51.
- (8) Garavello W, Lucenteforte E, Bosetti C, La Vecchia C. The role of foods and nutrients on oral and pharyngeal cancer risk. *Minerva Stomatol.* 2009;58(1–2):25–34.
- (9) Naganuma T, Kuriyama S, Kakizaki M, Sone T, Nakaya N, Ohmori-Matsuda K, et al. Coffee Consumption and the Risk of Oral, Pharyngeal, and Esophageal Cancers in Japan: The Miyagi Cohort Study. *Am J Epidemiol.* 2008;168(12):1425–32.
- (10) Tavani A, Bertuzzi M, Talamini R, Gallus S, Parpinel M, Franceschi S, et al. Coffee and tea intake and risk of oral, pharyngeal and esophageal cancer. *Oral Oncol.* 2003;39(7):695–700.
- (11) Ren JS, Freedman ND, Kamangar F, Dawsey SM, Hollenbeck AR, Schatzkin A, et al. Tea, coffee, carbonated soft drinks and upper gastrointestinal tract cancer risk in a large United States prospective cohort study. *Eur J Cancer.* 2010;46(10):1873–81.
- (12) Franco E, Kowalski L, Oliveira B, Curado M, Pereira R, Silva M, et al. Risk factors for oral cancer in Brazil: a case-control study. *Int J Cancer.* 1989;43:992–1000.
- (13) Bundgaard T, Wildt J, Frydenberg M, Elbrønd O, Nielsen J. Case-control study of squamous cell cancer of the oral cavity in Denmark. *Cancer Causes Control.* 1995;6:57–67.

- (14) Rodriguez T, Altieri A, Chatenoud L, Gallus S, Bosetti C, Negri E, et al. Risk factors for oral and pharyngeal cancer in young adults. *Oral Oncol.* 2004;40(2):207–13.
- (15) Zhang Y, Wang X, Cui D. Association between coffee consumption and the risk of oral cancer: a meta-analysis of observational studies. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8:11657–65.
- (16) Li Y, Peng J, Li L. Coffee consumption associated with reduced risk of oral cancer: a meta-analysis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2016;121:381–9.
- (17) Loomis D, Guyton KZ, Grosse Y, Lauby-Secretan B, El Ghissassi F, Bouvard V, et al. Carcinogenicity of drinking coffee, mate, and very hot beverages. *Lancet Oncol.* 2016;17(7):877–8.
- (18) Daglia M, Papetti A, Gregotti C, Bertè F, Gazzani G. In Vitro Antioxidant and ex Vivo Protective Activities of Green and Roasted Coffee. *J Agric Food Chem.* 2000 May 1;48(5):1449–54.
- (19) Pischetsrieder M, Rinaldi F, Gross U, Severin T. Assessment of the Antioxidative and Prooxidative Activities of Two Aminoreductones Formed during the Maillard Reaction: Effects on the Oxidation of β -Carotene, $N\alpha$ -Acetylhistidine, and cis-Alkenes. *J Agric Food Chem.* 1998 Aug 17;46(8):2945–50.
- (20) Hashimoto T, He Z, Ma W-Y, Schmid PC, Bode AM, Yang CS, et al. Caffeine Inhibits Cell Proliferation by G₂M Phase Arrest in JB6 Cells. *Cancer Res.* 2004 May 1;64(9):3344 LP – 3349.
- (21) Ludwig I, Clifford M, Lean M, Ashihara H, Crozier A. Coffee: biochemistry and potential impact on health. *Food Funct.* 2014;5:1695–717.
- (22) Cavin C, Holzhaeuser D, Scharf G, Constable A, Huber WW, Schilter B. Cafestol and kahweol, two coffee specific diterpenes with anticarcinogenic activity. *Food Chem Toxicol.* 2002;40(8):1155–63.
- (23) Gross G, Jaccaud E, Huggett AC. Analysis of the content of the diterpenes cafestol and kahweol in coffee brews. *Food Chem Toxicol.* 1997;35(6):547–54.
- (24) Miranda J, Monteiro L, Albuquerque R, Pacheco J, Khan Z, Lopez-Lopez J, et al. Coffee is protective against oral and pharyngeal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2017;22(5):e554-61.
- (25) Shea B, Reeves B, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ.* 2017;21(358):j4008.
- (26) Guyatt GH, et al. GRADE guidelines: 7. Rating the quality of evidencedi nconsistency. *J Clin Epidemiol.* 2011;64:1294–320.

(27) Guyatt GH, Al. E. GRADE guidelines 6. Rating the quality of evidenced imprecision. J Clin Epidemiol. 2011;64:1283e1293.