

Lectura crítica de un artículo científico V: La valoración de la relevancia clínica

Critical reading of a scientific paper V: Assessing the clinical significance

Autora: Raquel Luengo González (1).

(1) Profesora Escuela Universitaria de Enfermería de la Cruz Roja. Madrid

Fecha del trabajo: 16/01/2013

Valoración de los resultados obtenidos en la investigación

Al realizar la lectura crítica de un artículo científico, como vimos en el número anterior, debemos primero valorar el diseño y los sesgos que hayan podido producirse en la realización del mismo y a continuación valorar los resultados obtenidos y la significación de los datos a nivel estadístico para posteriormente considerar la validez externa del estudio.

Nos centraremos en este número en la valoración de los resultados de la investigación, la forma clásica de expresar los resultados ha sido mediante la realización de distintas pruebas de significación estadística ($p \leq 0.05$). Además es necesario determinar la precisión con que se ha realizado la estimación puntual de las medidas descritas mediante el cálculo de sus correspondientes intervalos de confianza (se tiene estandarizado como válido un intervalo de confianza del 95 %).

No obstante es necesario considerar que sin olvidar la diferencia estadísticamente significativa, es importante valorar la relevancia clínica. Esta relevancia la vamos a evaluar a través de diversas medidas epidemiológicas. Las cuales varían en función del tipo de estudio, a continuación detallamos las medidas más utilizadas para estudios experimentales, longitudinales y estudios diagnósticos.

Medidas de relevancia clínica en estudios experimentales

En los ensayos clínicos es muy frecuente expresar los resultados como:

- 1) Reducción Relativa del Riesgo (RRR)
- 2) Reducción Absoluta del Riesgo (RAR)
- 3) Número necesario de pacientes que es necesario tratar para evitar un evento desfavorable (NNT) (1-3).

Reducción Relativa del Riesgo (RRR)

Es la diferencia entre la incidencia de eventos desfavorables en el grupo control (IE_c) y la incidencia de eventos desfavorables en el grupo de intervención (IE_i), dividido por la incidencia de efectos desfavorables en el grupo control (IE_c).

$$RRR = \frac{IE_c - IE_i}{IE_c}$$

Normalmente se expresa en porcentaje, así un RRR de 16% en un estudio para evaluar la efectividad de un tratamiento con antibiótico durante una semana en niños con otitis nos indica que redujo el riesgo de presentar persistencia de los síntomas al cuarto día en un 0,16 o 16% en comparación con los que no lo recibieron.

Reducción Absoluta del Riesgo (RAR)

Es la diferencia entre la IE_c y la IE_i .

$$RAR = IE_c - IE_i$$

También se expresa en porcentaje, ejemplo, una RAR de 12%, nos indica que de cada 100 individuos tratados con antibiótico, 12 no padecerán los síntomas al cuarto día.

Número de pacientes que es necesario tratar para evitar un evento desfavorable (NNT)

Es igual a 1/ RAR.

$$\text{NNT} = \frac{1}{\text{RAR}}$$

Nos indica que número es necesario tratar para evitar la sintomatología, ejemplo, con un NNT de 6 nos indica que es necesario tratar a 6 personas para evitar la presencia de sintomatología negativa. Por tanto, cuanto más reducido es un NNT, mayor es el efecto de la magnitud de la intervención evaluada.

Pongamos un ejemplo ilustrativo de las diferentes interpretaciones de los resultados de un mismo estudio, cuyo objetivo era comparar las tasas de reacción local asociada al tamaño de las agujas usadas para la administración de vacunas infantiles, los resultados obtenidos indicaban (4):

- 1) Incidencia de eritema local a los tres días en los niños vacunados con aguja de 16mm: 28%
- 2) Incidencia de eritema local a los tres días en los niños vacunados con aguja de 25mm: 4%

Las medidas epidemiológicas serían:

- RRR = IEC-IEE/IEC

$$\text{RRR} = 0,857 \text{ (en porcentaje: 85,7\%)}$$

La interpretación clínica del valor obtenido sería que los niños vacunados con aguja de 25 mm presentan una reducción en el porcentaje de eritema del 85,7%.

- RAR = IEC-IEE

$$\text{RAR} = 28\% - 4\% = 24\%$$

Lo cual nos indica que de cada 28 reacciones eritematosas locales que se producen con el uso de la aguja de 16 mm, 24 podrían ser evitadas si se utilizara la aguja de 25 mm.

- NNT = 1/RAR

$$\text{NNT} = \frac{100}{24} = 4,16 \text{ (o bien } \frac{1}{0,24} \text{)}$$

Es necesario por tanto vacunar a 4 niños con aguja de 25 mm para que uno de ellos no presente eritema local a las 72 h de la administración de la vacuna.

Como vemos en la interpretación del NNT uno de los inconvenientes que podemos encontrar es el común redondeo de la cifra que se realiza ya que estamos hablando, en este caso, de niños. Este redondeo puede ser pequeño como es el caso del ejemplo anterior, pero en otros casos nos encontramos con cifras que pueden redondear de 4,5 a 5 lo que puede suponer una sobreestimación del efecto. En cualquier caso es un estimador con un valor pragmático muy importante, lo que hace que se esté estandarizando su uso entre los clínicos (5,6).

Medidas de relevancia clínica en estudios de valoración de riesgos

Estos estudios son fundamentalmente los estudios de seguimiento longitudinales de cohorte y casos y controles.

Las medidas de asociación o efecto que determinan con qué fuerza un determinado evento se asocia a un determinado factor son el Riesgo Relativo (RR) o el Odds Ratio (OR).

Riesgo Relativo

El Riesgo Relativo estima el riesgo de los sujetos expuestos de presentar la enfermedad en relación a los no expuestos, es decir indica el número de veces que es más probable que la enfermedad se desarrolle en el grupo de expuestos en relación con el grupo de no expuestos. Se utiliza en los estudios de cohorte.

RR es el cociente entre la incidencia en el grupo expuesto (I_e) y la incidencia en el grupo no expuesto (I_{eo}).

$$\text{RR} = \frac{I_e}{I_{eo}}$$

Tabla 1. Tabla de contingencia estudio de cohortes.

	Enfermedad	No enfermedad	Total
Exposición	a	b	a + b
No exposición	c	d	c + d
Total	a + c	b + d	a + b + c + d

(Fuente: Elaboración propia)

El cálculo del RR, según lo expuesto en la **Tabla 1**, sería:

$$RR = \frac{I_e}{I_{eo}}$$

$$I_e = (a/a) + b$$

$$I_{eo} = (c/c) + d$$

$$RR = \frac{(a/a) + b}{(c/c) + d}$$

Es necesario considerar que la estimación puntual del RR debe acompañarse de su correspondiente intervalo de confianza.

Su resultado se interpreta:

- RR = 1, cuando no hay asociación entre factor y evento.
- RR > 1, hay asociación positiva, es decir, la presencia del factor se asocia a mayor ocurrencia del evento.
- RR < 1, hay asociación negativa.

Pongamos por ejemplo para facilitar su comprensión un estudio de cohorte que pretende analizar la influencia del tabaquismo en la mortalidad tras un infarto agudo de miocardio en 152 fumadores:

		Seguimiento	
		Muertos	Supervivientes
Tabaquismo	Continúan	25	52
	Abandonan	12	63

$$RR = \frac{\text{Incidencia en el grupo expuesto}}{\text{Incidencia en el grupo no expuesto}}$$

$$\text{Incidencia en el grupo expuesto: } \frac{25}{77} = 0,33$$

$$\text{Incidencia en el grupo no expuesto: } \frac{12}{75} = 0,16$$

$$RR \text{ será: } \frac{0,33}{0,16} = 2,07$$

La interpretación sería que los sujetos que continúan fumando tiene una probabilidad 2 veces mayor de fallecer que los sujetos que han dejado de fumar.

Odds ratio

El Odds ratio, o razón de ventaja, es el cociente entre la probabilidad de que un evento suceda y la probabilidad de que no suceda (1-3). Se utiliza fundamentalmente en los estudios de casos-controles, en este tipo de estudio la población se selecciona a partir de los individuos que ya han desarrollado la enfermedad, por lo que no se puede conocer la incidencia de la enfermedad en los expuestos y no expuestos y por tanto no se puede calcular el Riesgo Relativo.

$$OR = \frac{\text{Odds en el grupo expuesto}}{\text{Odds en el grupo no expuesto}}$$

Tabla 2. Tabla de contingencias estudio de casos-controles.

	Expuestos	No expuestos	Total
Casos	a	b	a + b
Controles	c	d	c + d
Total	a + c	b + d	a + b + c + d

(Fuente: Elaboración propia)

Así pues el Odds Ratio en la población, o razón de ventaja según lo expuesto en la **Tabla 2**, sería:

$$OR = \frac{(a/c)}{(b/d)} = \frac{ad}{bc}$$

La estimación puntual del OR debe acompañarse, al igual que indicábamos en el RR, de su correspondiente intervalo de confianza.

Su resultado se interpreta igual que el RR:

- **OR = 1**, cuando no hay asociación entre factor y evento.
- **OR > 1**, hay asociación positiva, es decir, la presencia del factor se asocia a mayor ocurrencia del evento.
- **OR < 1**, hay asociación negativa.

Hay que tener en cuenta que el factor de exposición no siempre es un factor de riesgo sino que podemos estar evaluando un factor de protección como por ejemplo una vacuna.

Supongamos un estudio de 100 casos de mujeres con cáncer de mama y 100 controles de mujeres sin cáncer de mama en las que se evalúa su exposición al humo del tabaco:

	Casos	Controles
Expuestas	80	58
No expuestas	30	42
Total	100	100

$$\text{Odds en el grupo expuesto: } \frac{80}{30} = 2,67$$

$$\text{Odds en el grupo no expuesto: } \frac{58}{42} = 1,38$$

$$OR = \frac{2,67}{1,38} = 1,94$$

Lo que nos indica que el riesgo de enfermar entre los expuestos es casi el doble (1,94) que entre los no expuestos.

La OR se utiliza frecuentemente como medida de la magnitud del efecto tanto en los estudios de casos controles, como de cohortes, ensayos clínicos y metaanálisis, utilizándose en ocasiones como equivalente al RR pero es necesario considerar que el OR es una aproximación al RR en aquellos casos en los que la frecuencia de resultados en la población de estudio es baja (inferior al 10%).

Medidas de relevancia clínica en estudios de diagnóstico

En los estudios que evalúan la utilidad de una prueba diagnóstica los resultados se miden según los conceptos de (7):

- 1) Sensibilidad:** la probabilidad de que un sujeto enfermo obtenga un resultado positivo.
- 2) Especificidad:** la probabilidad de que un sujeto sano obtenga un resultado negativo en la prueba.

- 3) **Valor predictivo positivo (VPP):** la probabilidad de padecer la enfermedad si se obtiene un resultado positivo en el test.
- 4) **Valor predictivo negativo (VPN):** la probabilidad de que un sujeto con un resultado negativo en la prueba esté realmente sano.
- 5) **Cociente o Razón de probabilidad positivo (CPP):** es el cociente entre la sensibilidad y la fracción de falsos positivos.

$$CPP = \frac{\text{Sensibilidad}}{1 - \text{Especificidad}}$$

- 6) **Cociente o Razón de probabilidad negativo (CPN):** es el cociente entre la fracción de falsos negativos (1-sensibilidad) y la especificidad.

$$CPN = \frac{1 - \text{Sensibilidad}}{\text{Especificidad}}$$

Los cocientes de probabilidad son útiles para ajustar la probabilidad que tiene un paciente de padecer la enfermedad de estudio antes y después de aplicar la prueba diagnóstica. Estos miden cuánto más probable es un resultado concreto (positivo o negativo) según la presencia o ausencia de enfermedad.

Exponemos las tablas de contingencia de 2 x 2 y en base a ellas el cálculo de las diferentes medidas expuestas anteriormente (8) (**Figuras 1 y 2**).

De tal forma que cuanto más se acerque una prueba diagnóstica al 100% en los valores anteriores mejor calidad tendrá. Si la sensibilidad y el VPP se acercan al 100% eliminaremos los falsos negativos. Sería una buena prueba de cribado por ejemplo ya que aunque tendríamos falsos positivos, al menos, nos aseguramos que todos los enfermos han dado positivo.

Si la especificidad y el VPN están cerca del 100% la prueba ha eliminado los falsos positivos, con lo que sería una buena prueba de diagnóstico diferencial tras un primer nivel de cribado.

Figura 1. Tablas de contingencia primaria.

		Estado respecto a la enfermedad según el estándar de referencia	
Resultado de la prueba en estudio		Presente	Ausente
Positivo		a (enfermos con prueba +)	b (no enfermos con prueba +)
Negativo		c (enfermos con prueba -)	d (no enfermos con prueba -)

		Estado respecto a la enfermedad según el estándar de referencia	
Resultado de la prueba en estudio		Enfermo	Sano
Positivo		Verdadero positivo (VP)	Falso positivo (FP)
Negativo		Falso negativo (FN)	Verdadero negativo (VN)

(Fuente: Manterola, 2009)

Figura 2. Fórmulas derivadas de las tablas anteriores (8).

$\text{Sensibilidad} = \frac{a}{a + c}$	$\text{Especificidad} = \frac{d}{b + d}$
$\text{VPP} = \frac{a}{a + b}$	$\text{VPP} = \frac{d}{c + d}$
$\text{RPP} = \frac{\text{Sensibilidad}}{1 - \text{Especificidad}}$	$\text{RPN} = \frac{1 - \text{Sensibilidad}}{\text{Especificidad}}$

(Fuente: Manterola, 2009)

Referencias

1. Argimon, J. M. . Métodos Para la Investigación Clínica y Epidemiológica, 3rd Edition. Elsevier España, 2004.
2. Hernández AM, Garrido LF, López MS. Diseño de estudios epidemiológicos. Salud Pública Med. 2000. 42(2):144-54.
3. Pita Fernández S, López de UllibarriGalparsoro I. Número necesario de pacientes a tratar para reducir un evento. Metodología de la Investigación. Fisterra.com. [Consultado: 1/12/12]. Disponible en: <http://www.fisterra.com/mbe/investiga/5nnt/5nnt.htm>
4. Diggle L, Deeks J. Effect of needlelengthon incidence of local reactionstoroutineimmunisation in infantsaged 4 months: randomisedcontrolled trial. Br Med J 2000; 321: 931-933.
5. Buñuel Álvarez J.C. Medicina basada en la evidencia: una nueva manera de ejercer la pediatría. AnEspPediatr 2001; 55: 440-452.
6. Gálvez Alcalá L. ¿Qué es un NNT? Medicina de Familia (And) 2001; 2: 174-178.
7. Pita Fernández, S., Pértegas Díaz, S. Pruebas diagnósticas: Sensibilidad y especificidad. Metodología de la Investigación. Cad Aten Primaria 2003; 10: 120-124.[Consultado: 1/12/12]. Disponible en: http://www.fisterra.com/mbe/investiga/pruebas_diagnosticas/pruebas_diagnosticas.asp
8. Manterola C. Cómo interpretar un artículo sobre pruebas diagnósticas. REV. MED. CLIN. CONDES.2009; 20(5):708-717.