

Medicina Basada en la evidencia

Dr Alberto Velazquez

Nota del autor

El siguiente capítulo no intenta ser un completo y acabado material sobre medicina basada en la evidencia. Contiene, según el autor, herramientas básicas para entender los principales trabajos de investigación que los alumnos de medicina suelen leer.

Introducción

La Medicina Familiar es quizás una de las especialidades más jóvenes dentro de la medicina y se ocupa de la atención de pacientes dentro del primer nivel.

En ese contexto, tiene un core de conocimientos propios que se fue construyendo a partir de la investigación científica. Es difícil aplicar la investigación de los especialistas porque tienen una población con un nivel de enfermedad mayor (estadios de enfermedad más avanzados) y con complicaciones poco vistas en atención primaria. Por lo que es importante que los médicos de familia permanentemente se actualicen e investiguen para construir un perfil distinto al de otras especialidades. Algunos médicos indican prontamente medicamentos nuevos y poco probados en la población. Eso no puede pasar con nuestra población que es muy grande poblacionalmente y donde los efectos adversos se multiplican.

La definición de la MBE es el uso de la investigación (estudio sistemático que genera nuevo conocimiento) en la población para ayudarnos a tomar decisiones individuales con los pacientes.

La evidencia siempre va a ser un norte para la acción de los médicos ya que mucha información que uno aprende siendo estudiante de medicina tiende a cambiar rápidamente. Es necesario ser críticos pero para ello es necesario entender un artículo médico.

Los buenos médicos utilizan tanto la experiencia clínica individual y la mejor evidencia externa disponible. Sin experiencia clínica, los riesgos de basarse sólo en la evidencia externa aunque sea muy buena puede ser inaplicable o inadecuada para un paciente individual.

Tampoco es bueno actuar sin la mejor evidencia actual, las prácticas que uno conoció pueden quedar en desuso o ser perjudiciales para los pacientes. (6,7,8)

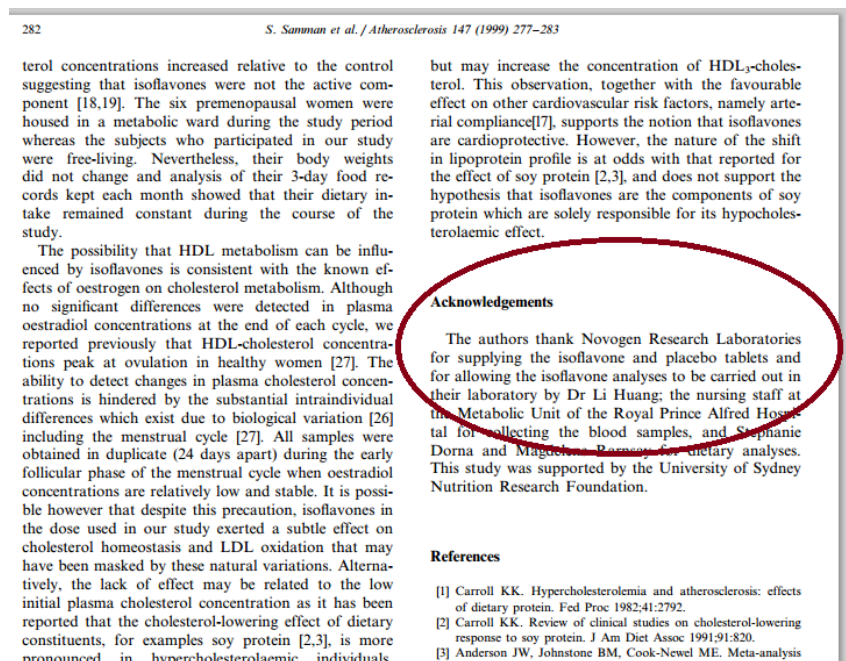
Algunos problemas en aplicar la MBE:

a. La barrera del idioma es problemática pero por suerte cada vez hay más canales de búsqueda en español que ayudan a esa situación. (1,2, 3, 4).

b. La información de empresas con fines lucrativos son perjudiciales en la búsqueda de la evidencia. Cada vez más la intervención de la industria farmacéutica se mete en el consultorio, en becas para estudiar o para un congreso y también en la investigación. Si un estudio o uno de sus autores fue financiado por una empresa con fines de lucro habrá que tener cuidado con sus

conclusiones. Los intereses creados de los financiadores y los autores seguramente tenderán a influir en los resultados de la investigación. Ver Figura 1

Fig. 1. Ejemplo de trabajo publicado y subvencionado por la industria farmacéutica.



c. La falta de publicaciones de estudios que no resultaron como se esperaban. Sólo la mitad de los resultados de los ensayos clínicos se publican. En muchos casos esto se da porque la investigación se sustenta con sponsors que esperan ciertos resultados y no otros y si no se da esa situación tienden a no publicarse.

d. Tiempo para leer. Es importante reservar un tiempo en la agenda para leer y actualizarse. Esto debería ser rutinario en el médico.

Tipos de estudio

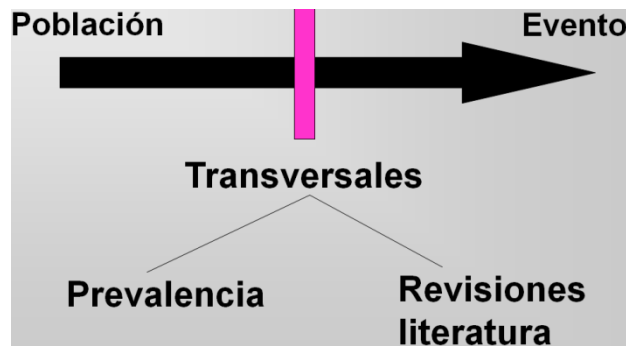
Los estudios se pueden dividir según la Los estudios se pueden dividir en dos categorías, transversales y longitudinales, según las mediciones que se realizan en la población estudiada.

En un estudio transversal, los datos se obtienen a partir de una población de pacientes en un solo punto en el tiempo, mientras que en un estudio longitudinal, los datos se obtienen a partir de una población de pacientes durante un período de tiempo.

Estudios Transversales

Muchos estudios epidemiológicos son de sección transversal (estudios de prevalencia, incidencia y revisiones de la literatura). Ver Figura 2

Fig. 2 Ejemplo de estudios transversales



Aunque un estudio transversal no puede demostrar una relación causal entre un factor de riesgo o un tratamiento y un resultado, fuertes asociaciones entre variables identificadas en los estudios transversales son sugerentes de tales efectos.

Por ej. Se puede estudiar la incidencia de asma en el período invernal y comparar con la incidencia de asma en el verano.

Muchas observaciones importantes sólo pueden hacerse mediante el uso de los estudios transversales, ya que, por razones prácticas y éticas, algunas variables no pueden ser manipuladas artificialmente para determinar su efecto sobre los resultados del paciente. Además, el efecto puede ser tan retrasado que un estudio longitudinal es poco práctico.

Estudios longitudinales

En un estudio longitudinal, o cohorte, corresponde a una población de pacientes que se inscribieron en el estudio y las mediciones se realizan durante un período de tiempo. Los estudios longitudinales pueden ser observacionales, si no se realiza ninguna intervención: Cohortes , o pueden ser intervencionistas: Ensayo clínico controlado.

Pueden ser prospectivos o retrospectivos.

Prospectivos

En un estudio observacional prospectivo los datos se recogen en forma prospectiva en el tiempo. Son valiosos para definir el curso de una enfermedad particular tratada con terapias estándar y para identificar subgrupos de pacientes con diferentes pronósticos. Si una asociación se observó entre el tratamiento y el resultado en un estudio observacional prospectivo, la asociación debe ser verificada en un ensayo clínico aleatorizado prospectivo de intervención. Ver Figura 3

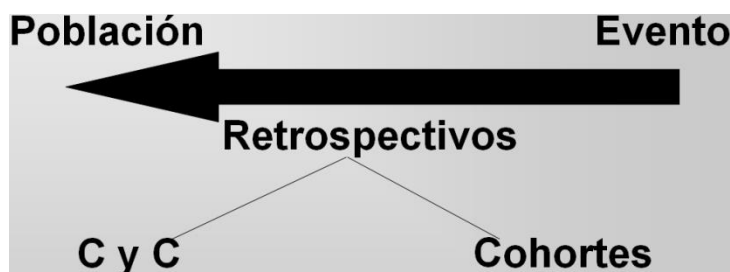
Fig. 3 Estudios prospectivos: Ensayos clínicos controlados y cohortes.



Retrospectivos

En un estudio observacional retrospectivo, se revisan las historias clínicas de pacientes con ciertas características iniciales y se analizan los datos. Al igual que con todos los estudios retrospectivos, estudios observacionales retrospectivos están sujetos a sesgo de registro de los datos y a problemas con la información que falta, y otras limitaciones metodológicas. Ver Figura 4

Fig. 4 Estudios retrospectivos: Cohortes retrospectivas y casos-controles (en el gráfico CyC).



Niveles de Evidencia

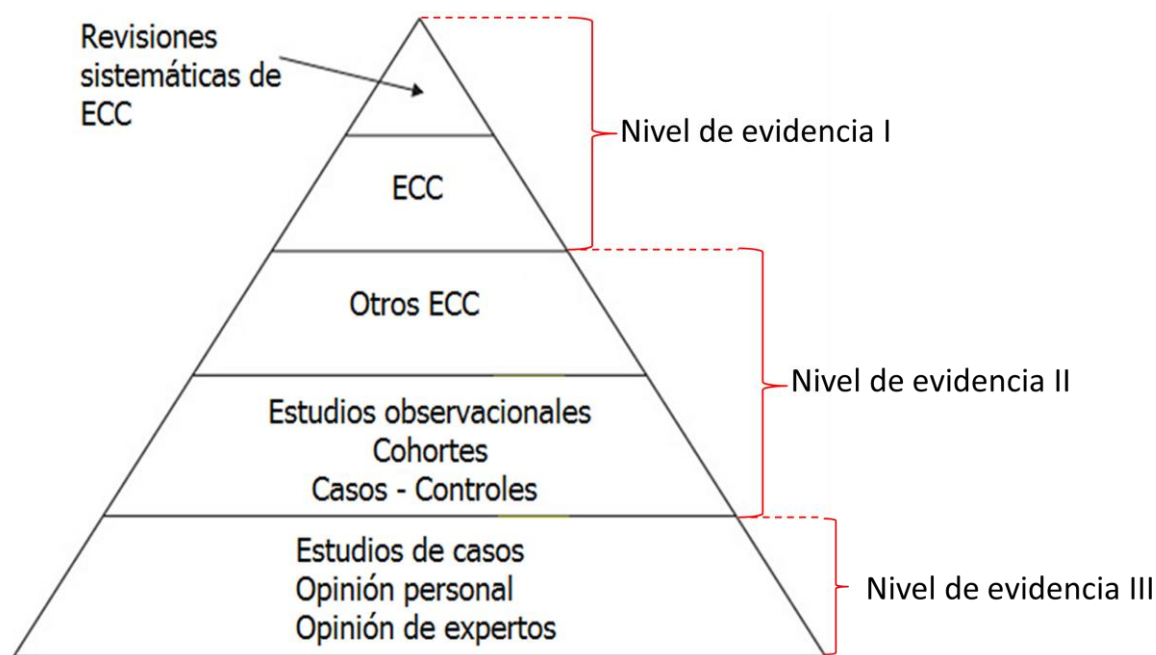
El término niveles de evidencia se refiere al grado en que la información es confiada basada en el diseño de estudio realizado. Tradicionalmente se consideró el tipo más común de pregunta (relacionado a tratamiento). Los niveles de evidencia son representados como una pirámide donde en la punta están las revisiones sistemáticas de ensayos clínicos controlados (ECC), seguido por los ECC, luego los estudios observacionales (cohortes y caso-control) y los estudios de caso, anecdóticos u opinión de expertos que forman la base. (11,12)

El meta-análisis y el ECC randomizado doble ciego corresponde el más alto nivel de evidencia: I

Otros ensayos no randomizados, estudios de cohortes o de casos y controles corresponden al nivel de evidencia II.

La descripción de casos u opinión de expertos corresponde al nivel de evidencia III. Ver Figura 5

Fig. 5 Estructura jerárquica de la evidencia según el tipo de evidencia.



Si pensamos la información en base a la pirámide, el mensaje es claro: No todos los tipos de estudios son equivalentes.

Este esquema se puede descomponer en varios otros niveles de evidencia como observamos en la tabla 1.

Tabla 1. Niveles de evidencia definido por el Centro de MBE de Oxford

Nivel	Tipo de Evidencia
1 ^a	Meta-análisis de ECC homogéneos.
1a-	Meta-análisis de ECC que muestran cierta heterogeneidad.
1b	Ensayos clínicos randomizados individuales (con intervalo de confianza estrecho).
1b-	Ensayos clínicos randomizados individuales (con intervalo de confianza amplio).
1c	Todo o ningún ensayos clínicos controlados.
2 ^a	Revisiones sistemáticas (homogéneas) de estudios de cohortes.
2a-	Revisiones sistemáticas (muy heterogéneas) de estudios de cohortes.

Nivel	Tipo de Evidencia
2b	Estudios de cohortes individuales o ensayos controlados randomizados de baja calidad (<80% de seguimiento).
2b–	Estudios de cohortes individuales o ensayos controlados randomizados de baja calidad (<80% de seguimiento con amplios intervalos de confianza).
2c	Investigaciones de “resultados (‘Outcomes’ research); Estudios ecológicos.
3 ^a	Revisiones sistemáticas (con homogeneidad) de estudios caso-control.
3a–	Revisiones sistemáticas (heterogéneos) de estudios caso-control.
3b	Estudio caso-control individual
4	Series de casos (incluye cohortes y casos-contrroles de pobre calidad)
5	Opinión de expertos sin buena crítica, o basado en principios fisiológicos, o “principios primarios”

Como puede verse por los niveles enumerados en la Tabla 1, la fuerza de la evidencia mejora significativamente por la aplicación de datos prospectivos. En ciertas áreas de la medicina clínica o quirúrgica, muchos aspectos del diseño de los ensayos no son factibles, como el cegamiento, los tratamientos con placebo, el seguimiento independiente, etc.

Sin embargo, si uno acepta estas limitaciones y lleva a cabo un estudio con evaluación prospectiva, los resultados siguen siendo notablemente significativos.

Grados de Recomendación

La calidad de las pruebas tal como se define en las Tablas 1 genera un grado de recomendación en las guías de práctica. Una gran ayuda de los médicos de familia es la Fuerza de tareas preventivas americana (5) que agrupa toda la información publicada y a partir de todo lo existente en un tema genera recomendaciones para que los médicos de familia puedan guiarse en su accionar. No son leyes sino recomendaciones.

La fuerza o el grado de recomendación indica el grado en que uno puede estar seguro de que la adhesión a la recomendación hará más bien que mal. Al igual que con los niveles de evidencia,

existen múltiples escalas de calificación publicadas. El formato de clasificación utilizado por el Centro de Oxford para la Medicina Basada en la Evidencia se resume en la Tabla 2.

Tabla 2

Grados de Recomendación definidos por el Centro para la Medicina Basada en la Evidencia de Oxford.

Grado de Recomendación	Nivel de evidencia
A	Estudios que corresponden al nivel 1 de evidencia
B	Estudios que corresponden al nivel 2-3 de evidencia o extrapolación del nivel 1
C	Estudios que corresponden al nivel 4 de evidencia o extrapolación del nivel 2-3
D	Estudios que corresponden al nivel 5 o estudios inconsistentes o no concluyentes de cualquier nivel.

Los niveles de evidencia se evalúan con más facilidad, ya que cada contribución cae en un determinado nivel basado en el diseño del estudio. Sin embargo, el grado de recomendación puede ser más complejo dado que existen invariablemente múltiples niveles de evidencia de diferentes marcos de tiempo sobre cualquier tema clínico determinado. Además, cada opción de tratamiento puede afectar a diferentes resultados en formas independiente que deben equilibrarse contra el riesgo o la toxicidad de cada tratamiento.

Un ejemplo:

Actualmente un método diagnóstico que se utiliza cuando hay discrepancias entre las cifras de presión tomadas en el consultorio y en el hogar es solicitar un monitoreo ambulatorio de presión arterial (MAPA) de 24 hs.

Las siguientes son las recomendaciones para solicitarlo y el nivel de evidencia
Recomendaciones del MAPA (o holter de 24 hs)

Recomendación A Nivel de evidencia 1

- Sospecha de hipertensión de guardapolvo blanco
- Sospecha de hipertensión enmascarada u oculta

Recomendación B Nivel de evidencia 1

- Diagnóstico de hipertensión arterial con PA limítrofe
- Diagnóstico de hipertensión refractaria
- Sospecha de ausencia de descenso nocturno de la PA
- Discrepancias entre las mediciones del consultorio y el domicilio
- Episodios de hipotensión (especialmente en ancianos o diabéticos)
- Disfunción autonómica
- Progresión o falta de regresión de daño de órgano blanco
- Embarazadas con sospecha de hipertensión gestacional o preeclampsia

Recomendación C Nivel de evidencia 1

- Diagnóstico de hipertensión arterial en HTA nivel 1 en consultorio

Recomendación A Nivel de evidencia 2a

- Para evaluar la respuesta terapéutica.

Reportes de un Caso y Series De Casos

Los reportes de casos (la mayoría sobre un único caso) constituyeron la mayor parte de los escritos de la bibliografía médica y siguen integrando frecuentemente la mayoría de las publicaciones periódicas y comunicaciones en congresos de diferentes especialidades.

Puede tratarse del reporte de "un caso" (p. ej. un paciente con meningitis tuberculosa enmascarada por un síndrome confusional) o de una "serie de casos" con alguna característica semejante, generalmente el mismo diagnóstico. Ver Figura 6

Fig. 6 Ejemplo de estudios de casos clínicos neurológicos en epilepsia.



Suelen tener un lenguaje sencillo fácilmente comprendido por toda la comunidad científica.

En ocasiones, las series de casos permiten establecer secuencias temporales entre la exposición a un determinado factor "causal" o de riesgo y el desarrollo de alguna manifestación clínica, enfermedad o resultado.

Cuando es confiable el sistema de reporte de casos es posible calcular la incidencia del evento en cuestión.

Desventajas:

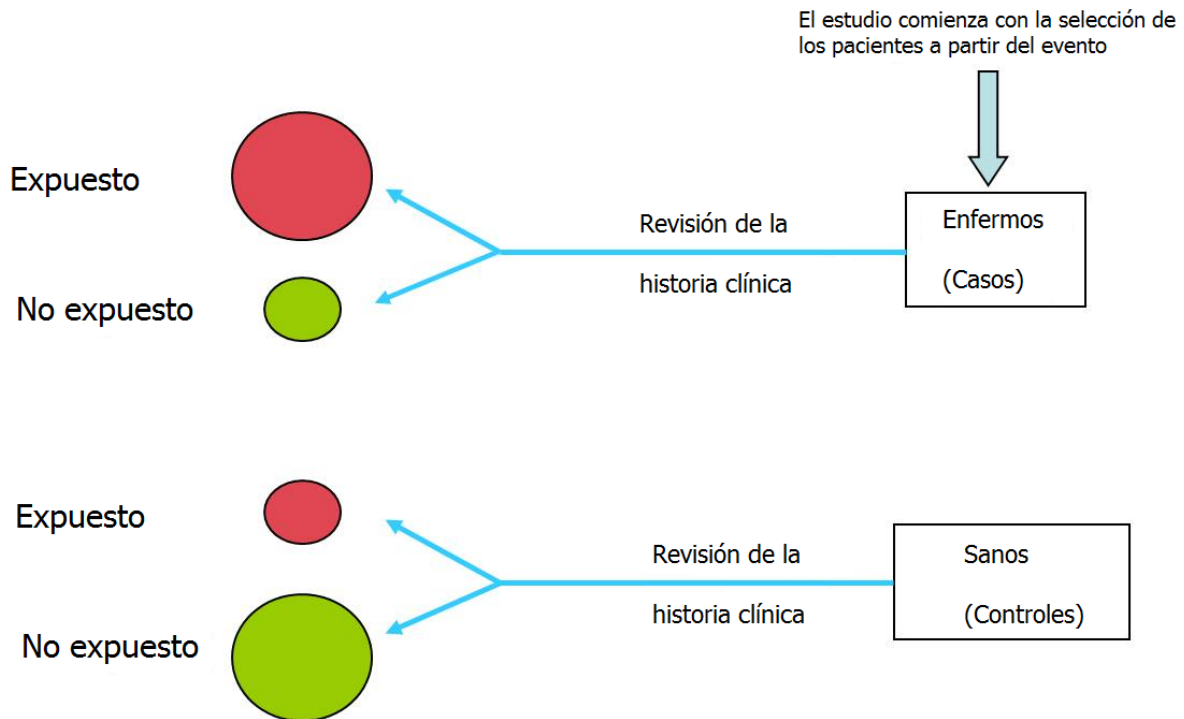
La principal desventaja y factor limitante de los estudios de series de casos es que, al ser trabajos descriptivos, no permiten probar una asociación estadística, debido a la ausencia de un grupo de comparación. Si este existiera estaríamos hablando de estudios analíticos como los de casos y controles, los estudios de cohortes o los ensayos clínicos controlados.

Estudio de casos y controles

Es de los estudios que se conocen como retrospectivos. Parte de un evento (habitualmente una enfermedad y se dirigen “hacia atrás” buscando factores de riesgo.

En un estudio caso-control, las personas con enfermedad (casos) son comparadas con las personas que no la tienen (controles). Ver Figura 7

Fig. 7 Cómo se confecciona un estudio de Casos y controles



Su objetivo es valorar la frecuencia de características encontradas en ambos grupos en un intento de establecer una fuerza de la asociación entre esas características (exposición) y enfermedad, aunque no se disponga de seguimiento temporal. Por ejemplo, los fumadores tienen diez veces más chances de padecer cáncer de pulmón que los no fumadores.

Los estudios caso-control son relativamente rápidos y económicos. Pueden ser realizados muchas veces en diferentes poblaciones. Son particularmente útiles para el estudio de enfermedades infrecuentes porque el investigador primero reúne los casos, pudiendo concentrarse en este grupo.

Desventajas

Los estudios de casos y controles tienen falta de representatividad y la ausencia de relaciones de temporalidad. Por otro lado, en los casos, las exposiciones pueden ser más recordadas que en los controles, lo que puede sobrestimar ciertas asociaciones (sesgo de recuerdo).

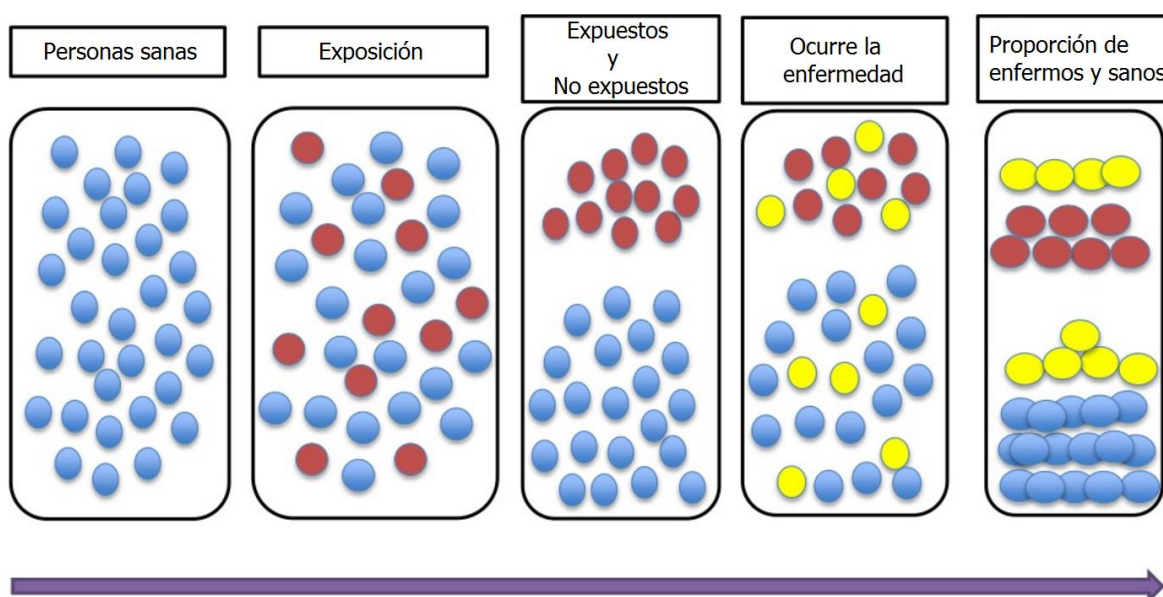
Otro inconveniente es que en un estudio caso-control, los investigadores no pueden examinar múltiples enfermedades que podrían estar asociados con esa exposición. La selección de controles apropiados puede ser un reto.

Los datos recogidos en un estudio de casos y controles normalmente no se pueden utilizar directamente para calcular el riesgo absoluto para la enfermedad después de una exposición.

Estudios de cohorte

El estudio de cohortes es el más complicado y difícil de los estudios observacionales. Aquí, una población es reclutada y medida en el punto de partida para asegurarnos que nadie tenga el evento que queremos estudiar. Un grupo estará expuesto a una determinada condición mientras que el otro no lo está. Ver Figura 8.

Fig. 8. Estudios de cohorte



Las características de salud pueden ser reevaluadas y medidas muchas veces durante el tiempo en búsqueda de la asociación entre la exposición y el evento de interés (en general una enfermedad). La relación temporal es clara, lo que incrementa la fuerza de las observaciones.

Los estudios de cohorte admiten la determinación directa del riesgo absoluto y relativo y permiten el cálculo del intervalo entre la exposición o el factor de riesgo y la enfermedad. Tabla 3

Tabla 3. Tabla para realizar los cálculos de riesgo (ver más adelante) en estudios de cohorte.

	Enfermos	Sanos	Total
Expuestos	A	B	A+B
No expuestos	C	D	C+D
Total	A+C	B+D	A+B+C+D

Como siempre dependiendo de las características de la población de la cohorte, los hallazgos pueden ser generalizados a otros grupos.

Debido a que en la “entrada” en un estudio de cohorte comienza con estado de exposición, los investigadores pueden controlar la aparición de múltiples enfermedades potencialmente causadas por la misma exposición. Son particularmente apropiados cuando un grupo pequeño, bien definido ha sido expuesto a un agente de la enfermedad (por ejemplo, huéspedes de una boda).

Debilidades

Debido a que en la entrada al estudio de cohorte se basa en el estado de exposición, los estudios de cohorte pueden examinar una sola exposición o conjunto de exposiciones relacionadas. Además, no se pueden utilizar estudios de cohortes si no se conoce la población en riesgo (es decir, como sucede con las epidemias).

Otra desventaja es la necesidad de largos períodos de seguimiento para que se acumulen suficientes eventos o desenlaces de la enfermedad. Son costosos, constituyendo las pérdidas en el seguimiento un serio problema. De la misma manera que estudios de corte transversal, los estudios de cohorte son en general una mala elección para enfermedades infrecuentes.

Ensayo clínico controlado

Un ensayo clínico consiste en investigación con voluntarios (participantes).

En un ensayo clínico, los participantes reciben intervenciones específicas de acuerdo con el plan de investigación o protocolo creado por los investigadores. Estas intervenciones pueden ser productos médicos: medicamentos o dispositivos; procedimientos; o cambios en el comportamiento: dieta, actividad física, abstinencia de alcohol o de sal, etc.

Pueden comparar un nuevo enfoque médico vs uno estándar que ya está disponible, con un placebo que no contiene ingredientes activos, o con ninguna intervención.

Algunos ensayos clínicos comparan intervenciones que ya están a disposición de la otra.

Cuando se está estudiando un nuevo producto o enfoque, no se sabe por lo general si será útil, dañino, o no es diferente de las alternativas disponibles (incluyendo aquella sin intervención). Los investigadores tratan de determinar la seguridad y la eficacia de la intervención mediante la

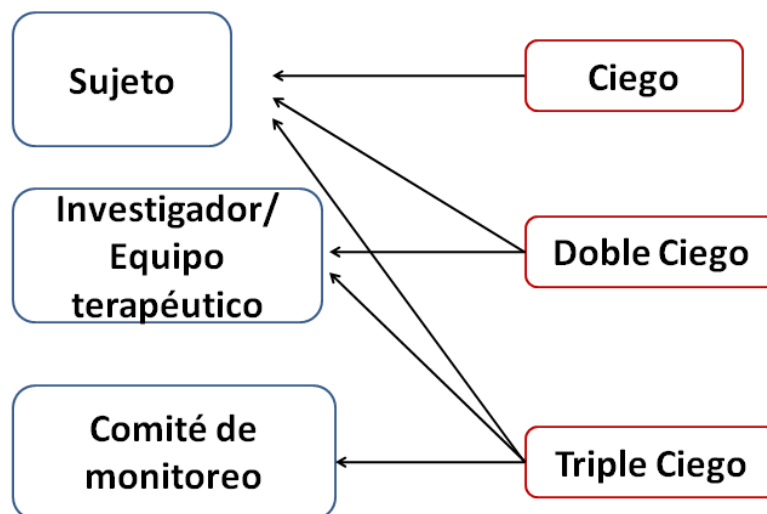
medición de ciertos resultados de los participantes. Por ejemplo, los investigadores pueden dar un medicamento o tratamiento a los participantes que tienen presión arterial alta para ver si su presión arterial disminuye. (11,15)

El ensayo clínico controlado debe ser

1) Aleatorizado que quiere decir que la posibilidad de entrar a un tratamiento u otro fue por azar. La aleatorización garantiza la misma posibilidad de ingresar a un lado u otro de manera tal que la única diferencia que exista sea precisamente la intervención.

2) Ciego. Es decir que los sujetos (o a veces el investigador o los supervisores del estudio) no sepan si está recibiendo el tratamiento o el placebo. Esto garantiza que no influyan en los resultados finales. (Fig. 9) (16)

Fig. 9 Distribución del ciego en los ensayos controlados



Diseños de los ECC (16, 19)

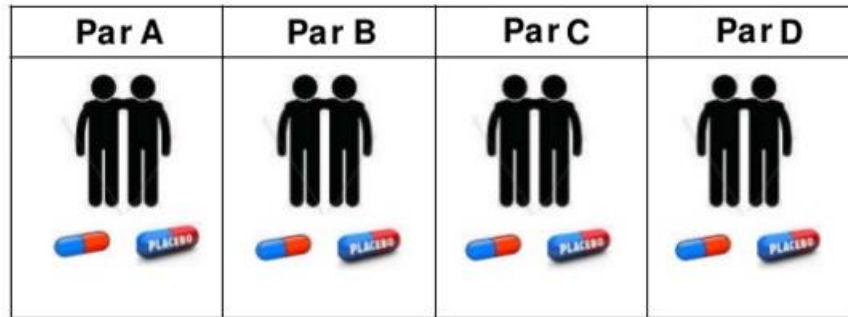
A: Grupo comparación. Se aleatoriza la población. Algunos recibirán el tratamiento y otros el placebo. (Fig. 10)

Fig. 10 Asignación aleatoria de las diferentes intervenciones



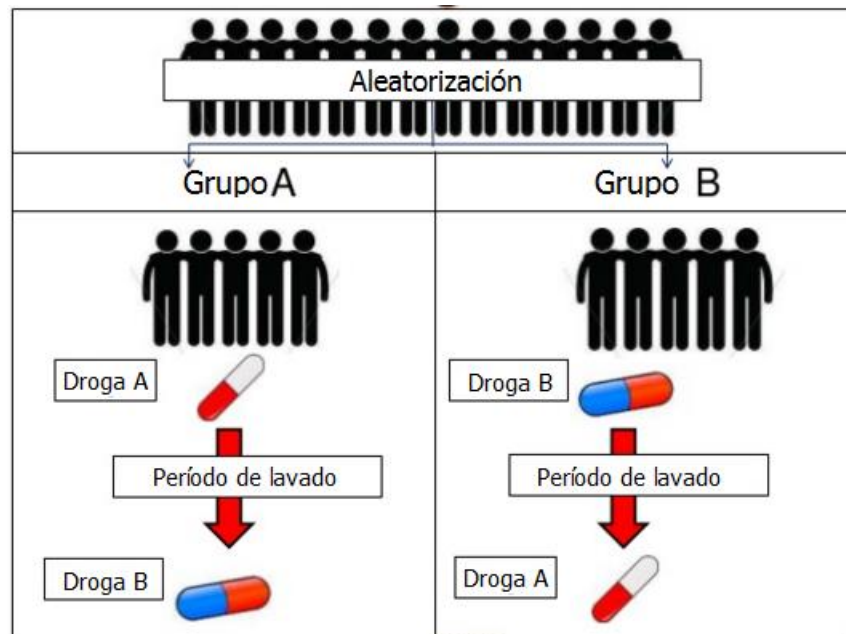
B: Muestras pareadas. Se consiguen dos personas de igual sexo y edad a una de ellas se le administra la intervención y a otra el placebo. (Fig. 8)

Fig. 11 Muestras pareadas



C: Cross Over: Útil en enfermedades crónicas cuando se usan drogas preventivas de corta vida media y en tratamientos de cortos períodos de tiempo. (Fig. 9)

Fig. 12 Diseño cross over



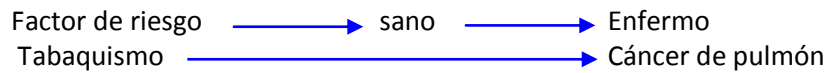
La ventaja que tiene este tipo de estudios es que permite una comparación de dos drogas o dos intervenciones en el mismo paciente.

La desventaja es que hay que establecer muy bien el período de lavado para asegurarse que no interfiera con el nuevo tratamiento. Este tipo de diseño tiene mucho abandono de los participantes.

Medidas de magnitud del efecto

Riesgo

El riesgo es la fuerza de asociación entre un factor (factor de riesgo) y una enfermedad a partir de la probabilidad de que personas sin la enfermedad pero expuestas al factor, adquieran dicha enfermedad ulteriormente.



Factor de riesgo: Es una variable cuya exposición precede al comienzo de la enfermedad.

Exposición:

Implica que el paciente ha tenido contacto o bien ha manifestado el factor en cuestión. Esta puede tener lugar en un sólo punto en el tiempo (radiaciones) o en un período largo de tiempo (tabaco).

Pueden ser de varios tipos (Tabla 4):

Tabla 4: Tipos de exposición

Físicos	toxinas, drogas, agentes infecciosos.
Sociales	mudanza, pérdida de un ser querido.
Conductuales	tabaco, alcohol, manejar sin cinturón
Demográficos	edad, sexo, nivel de instrucción
Genéticos	hipercolesterolemia, hipertensión arterial.

Dificultades para estimar riesgos (enfermedades crónicas)

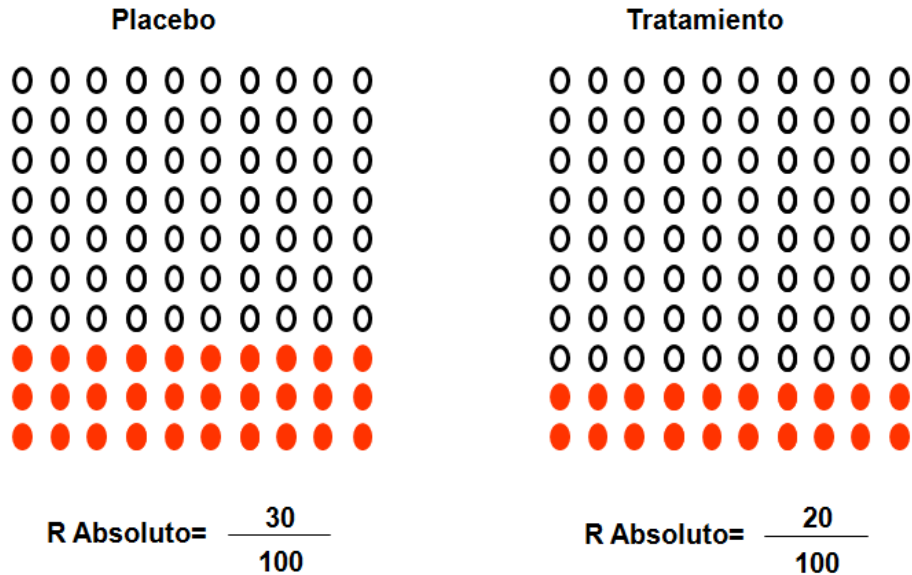
- Período largo de latencia entre exposición y enfermedad.
- Exposiciones frecuentes al factor de riesgo.
- Incidencia baja de la enfermedad. Riesgo pequeño.
- Enfermedad común.
- Múltiples causas y efectos.

Entendiendo Riesgos

Supongamos que tenemos 1 población de 200 personas la cual randomizamos a recibir: Placebo o Tratamiento

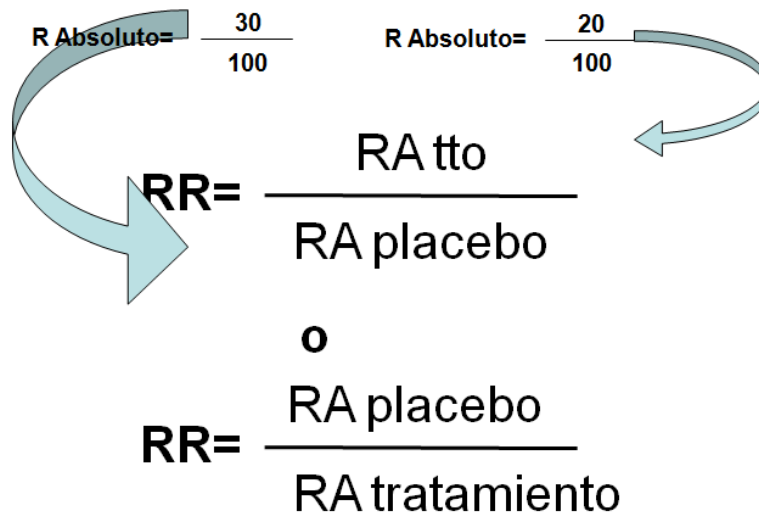
En la primera al finalizar el estudio murieron 30 personas y en la segunda 20 personas. Ver Figura 13.

Figura 13. Obtención de los riesgos absolutos



Los **riesgos absolutos (RA)** representa la cantidad de eventos en la población en estudio.
 En este ejemplo
 RA de placebo= 0.3
 RA de tratamiento= 0.2
 Los riesgos absolutos se pueden relacionar en lo que se llama **Riesgo relativo (RR)**.
 Se los puede combinar como uno desee Ver Figura 14.

Fig. 14 Cómo se obtienen los Riesgos Relativos (RR)



Expresa la cantidad de veces más (o menos) probable que la persona expuesta desarrolle un resultado con relación a una persona no expuesta.

Interpretación:

- RR > 1 Aumento del riesgo de resultados. Factor perjudicial (el placebo es mejor que el tratamiento)
- RR = 1 Neutro (da lo mismo dar tratamiento que placebo)
- RR < 1 Reducción del riesgo de resultados. Factor beneficioso (el tratamiento es mejor que el placebo)

En este caso

$$RR = 0.2/0.3 = 0.66 \text{ a } 1$$

Por cada 1 que se muere con placebo se muere 0.66 con tratamiento

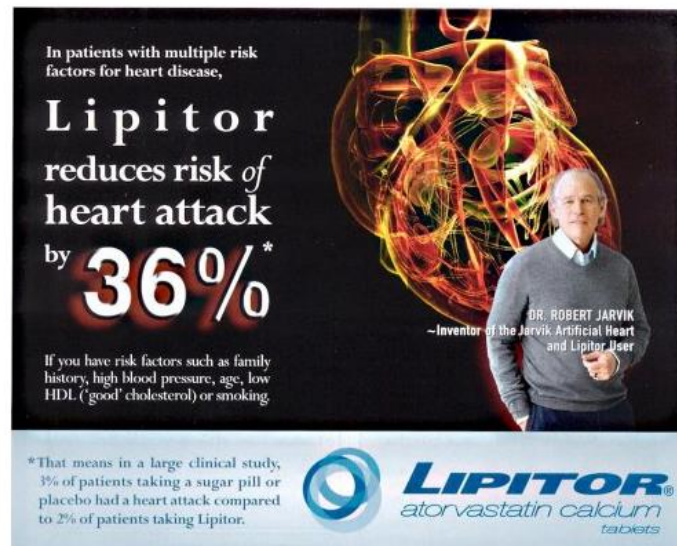
Por lo tanto se dice que el tratamiento es protector.

Reducción de riesgo relativo (RRR): Es la reducción de eventos adversos alcanzados por el tratamiento en proporción al grupo control.

$$RRR = 1 - RR = 1 - 0.66 = 0.34$$

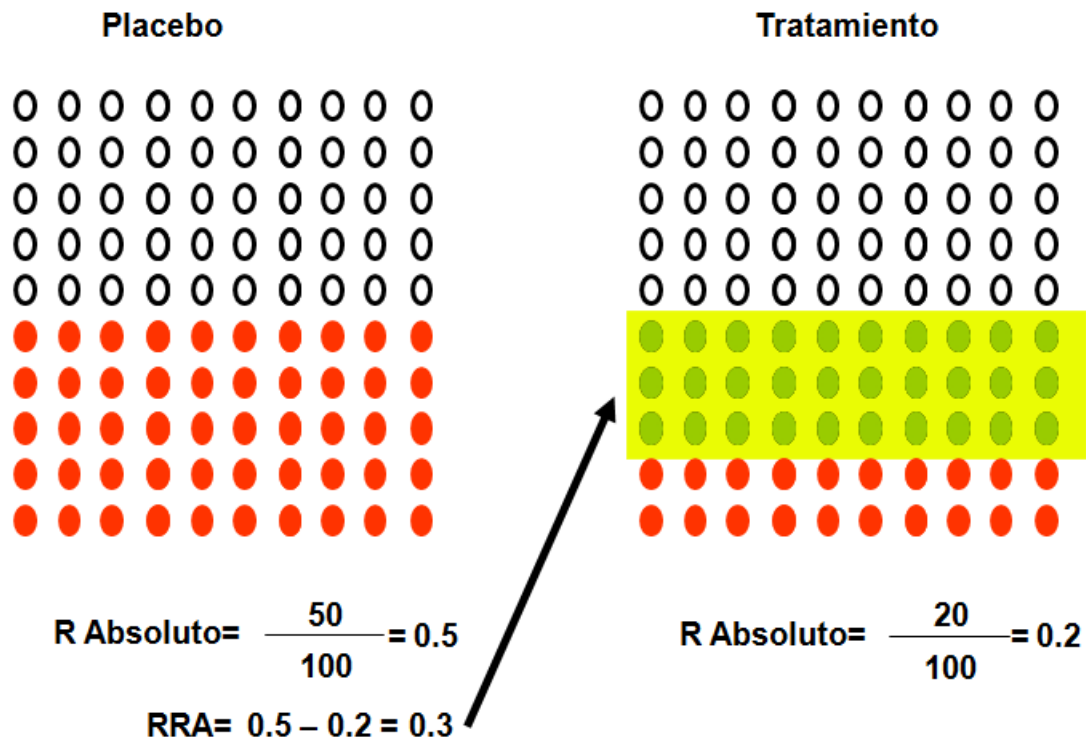
El tratamiento reduce la mortalidad un 34%. Es una medida muy utilizada en las propagandas de un medicamento. Ver Figura 15

Fig. 15 Propaganda de laboratorio médico utilizando la RRR



Reducción de riesgo absoluto (RRA) o Riesgo atribuible: ¿Cuál es la incidencia atribuible a la exposición? Ver Figura 16.

Fig. 16. Explicación de la Reducción de riesgo absoluto.



El tratamiento disminuye la mortalidad un 30%!!!

La RRA siempre resta el mayor menos el menor número (no puede haber resultados negativos).

Relación entre la RRR y la RRA

Un ejemplo lo explicará mejor:

Un tratamiento para evitar la ceguera a 5 años en pacientes DBT.

Existen dos tratamientos disponibles:

Tratamiento convencional: 2% de pacientes desarrollará ceguera.

Tratamiento intensivo: 1% de pacientes desarrollará ceguera.

Si se obtiene el RR esta será= $1 / 2 = 0.5$ *El tratamiento intensivo es protector (< de 1)*

La RRR = $1 - RR = 0.50$ *El tratamiento intensivo reduce la ceguera 50%*

RRA = $0.02 - 0.01 = 1\%$

Es muy importante esta aseveración por el impacto que produce saber que el tratamiento intensivo disminuye un 50% (RRR) a decir que éste beneficia al 1% de la población.

Otro ejemplo sirve para remarcar las diferencias entre la RRR y la RRA

En octubre de 1995, el Comité del Reino Unido sobre Seguridad de Medicamentos advirtió a los médicos que una nueva generación de anticonceptivos orales (3ra generación) duplicaba el riesgo de trombosis de 1/7000 a 2/7000. Miles de mujeres dejaron los ACO. **En 1996 hubo 13.000 abortos más que lo habitual.**

El número necesario para tratar (NNT)

Descrito por primera vez en 1988 por los epidemiólogos Laupacis, D Sackett, y R Roberts en el NEJM (5), el NNT se describe cómo:

Cuántas personas tendrían que tomar un medicamento para que una persona se beneficie. (El NNT para ATB en bronquitis aguda es efectivamente infinito, porque el ATB no es mejor en la curación de la enfermedad que un placebo).

Considera un par de ejemplos:

Si un joven vomita y le indicas metoclopramida. El NNT para esa droga es 5, lo que significa que sólo 5 niños necesitan tomar metoclopramida para que uno de ellos deje de vomitar.

Si una persona tiene 50 años, no tiene antecedentes patológicos importantes, y su médico le sugiere que empiece a tomar 100 mg de aspirina, el NNT para prevenir un IAM es de 2.000.

¿Qué es el NNT?

Como vimos, la reducción de riesgo relativo es una medida que a menudo exagera y hace mucho "ruido" en los medios de comunicación.

Por ejemplo, un estudio de enfermedades cardíacas encuentra que un nuevo medicamento reduce el riesgo de muerte 50% (RRR).

Para un hombre de 47 años sin grandes problemas de salud el riesgo de muerte durante un período de 10 años pasa de ser un 5% a 2,5% (!50%!).

¿Este hallazgo es clínicamente significativo? Sí!

¿Digno de publicarse? tal vez.

Pero no es tan sorprendente.

Sería mejor, mirar la reducción del riesgo absoluto (RRA) de la droga: 2,5%.

Pero trabajar con esa medida puede ser difícil de entender, porque en realidad es un porcentaje de un tanto por ciento.

Para hacerlo más intuitivo y aprehensible, se puede utilizar la inversa de la reducción del riesgo absoluto: $1 / 0.025 = 40$. Ese es el NNT.

Quiere decir que 40 personas tienen que tomar el medicamento para que una persona se beneficie.

Entonces, ¿lo tengo que tomar, Doc? Eso depende.

Sin duda que cuanto más pequeño sea el NNT mejor ya que tomándolo pocas personas se beneficiarán muchos.

Un NNT de 40 no es muy elevado, por lo que podría tomarlo. Pero si el medicamento tiene efectos secundarios, puede que no. "...Diferentes personas valoran diferentes cosas de manera diferente"...

Odds ratio vs RR

Muchas veces uno lee la palabra odds ratio en vez de RR.

- Se interpreta prácticamente igual que el RR.

- RR= 3 indica que la población expuesta es tres veces más expuesta que la población sin riesgo.
- OR= 3 significa que la población expuesta tiene tres veces más CHANCE que la población sin riesgo.

El OR se utiliza en estudios retrospectivos, en meta-análisis, y en análisis multivariable.

Modo de calcular un OR

Tomemos el estudio que se ilustra en la figura 13 pero partamos de la enfermedad

	Enfermos	Sanos	Total
Recibieron tratamiento	20	80	100
Recibieron Placebo.....	50	50	100
	70	130	

$$\text{Odds Ratio} = \frac{a/c}{b/d} = \frac{ad}{bc} = \frac{1000}{40000} = 0.025$$

Intervalos de confianza

Para entender intervalos de confianza es necesario entender muestreo.

Es inevitable tomar una muestra de la población para poder hacer inferencias sobre la misma.

Uno puede preguntarse: "... ¿Cuál es el promedio de los estudiantes de medicina?..." y tomar toda la población de estudiantes de medicina de todos los años desde que se creó la Universidad o tomar una muestra lo suficientemente representativa para inferir cuál es el promedio.

En el primer caso NO habrá intervalo de confianza ya que al tomar toda la población de estudiantes se puede sacar el promedio sin temor a equivocarse. Pero en el segundo caso debemos informar nuestros resultados acompañados de una estimación de cuánto nos podemos equivocar en nuestras conclusiones, siempre hay que tener en cuenta que diferentes muestreos pueden llevarnos a conclusiones diferentes. Y como siempre habrá errores de muestreo habrá que expresar estas variaciones de lo hallado en un intervalo de confianza.

Un intervalo de confianza describe cuan seguro son los datos recolectados.

¿Qué afecta el intervalo del intervalo de confianza?

Lo ancho de un IC depende de 2 variables:

a. La variación de lo observado en la población.

Si lo observado en la población fuese muy parecido o estable, nuestra muestra también lo será. Las poblaciones que no cambian a lo largo del tiempo muestran poca variación en el intervalo de confianza.

Con poblaciones muy variables estaremos menos seguros de nuestra medición.

b. El tamaño muestral.

Si tomamos una muestra pequeña no sabremos cuán seguros estamos de inferir correctamente nuestra población por lo que el IC será amplio.

En grandes muestreos poblacionales las situaciones excepcionales se diluyen con la muestra obtenida.

El IC habitual en los trabajos es de 95%

Ej: RRR= 0.34 (IC95 0.30 - 0.38)

Podemos decir con un 95% de seguridad que el tratamiento disminuye la mortalidad entre un 30 y un 38%.

o

Si este estudio se repitiera 100 veces, en un 95% de los casos la RRR estaría entre 0.3 y 0.38.

IC que incluyen el valor de nulidad

Si un IC incluye el valor de nulidad: **0.34 (IC95 0.01 – 1.16)**

Quiere decir que la RRR puede ser beneficiosa, neutra o perjudicial por lo que no se puede concluir sobre este estudio.

Revisiones de la literatura

Fig. 17 Distintos tipos de revisiones de la literatura



Es común que a los alumnos se les pida revisar un tema y que escriban una monografía. En ese caso los alumnos toman distintos libros de texto, algunos artículos, etc. A esto se le llama revisiones narrativas o no sistemáticas ya que no siguen una secuencia o patrón de búsqueda sino que utilizan a menudo "lo que tienen más a mano".

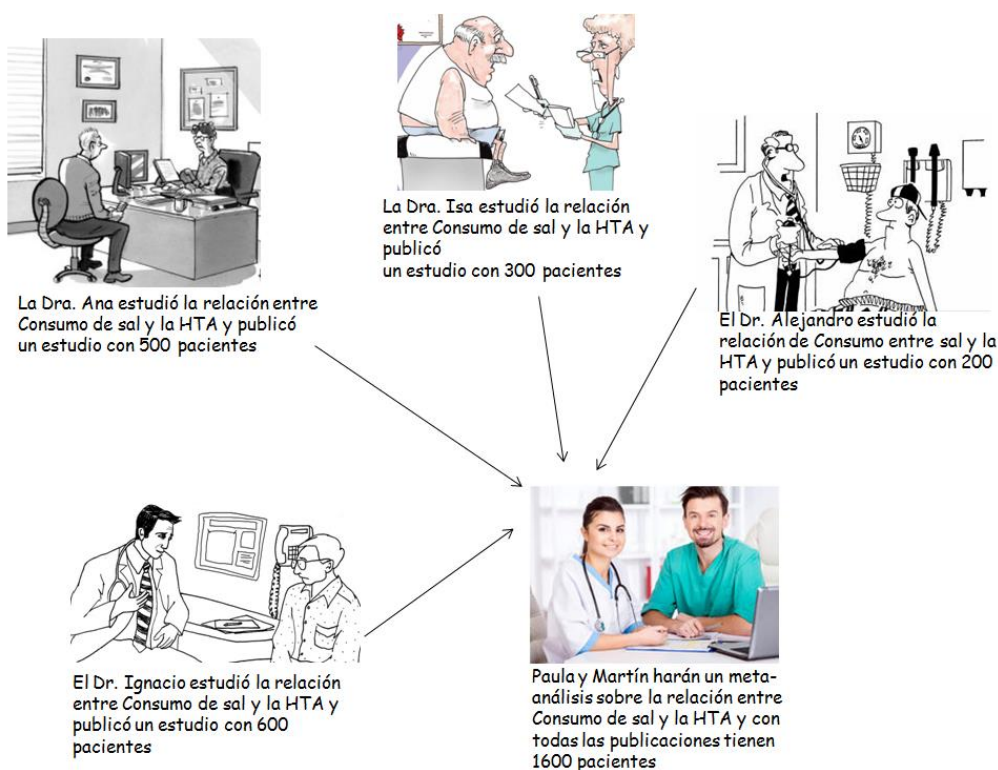
Sin embargo existen otros estudios que se preocupan por revisar toda la literatura disponible y que detallan exhaustivamente de qué manera fueron seleccionando y descartando cada artículo sobre el tema en cuestión. A esto se lo llama una revisión sistemática en el sentido que cualquiera tomando el mismo patrón de selección llegaría a la misma conclusión.

Algunas de estas revisiones realizan un promedio de los resultados obtenidos conocido como: Medida sumaria. Estos estudios son los que se conoce como meta-análisis.

Meta-análisis

Es una revisión sistemática de la literatura que, a través de una técnica estadística combina los resultados de estudios independientes. Se analizan publicaciones de muchos trabajos que observaron el mismo fenómeno. Ver Figura 18.

Fig. 18 Cómo se construye un meta-análisis



Proporciona una estimación precisa del efecto del tratamiento, dando la debida importancia al tamaño de los diferentes estudios incluidos.

La validez del meta-análisis depende de la calidad de la revisión sistemática sobre la que se basa.

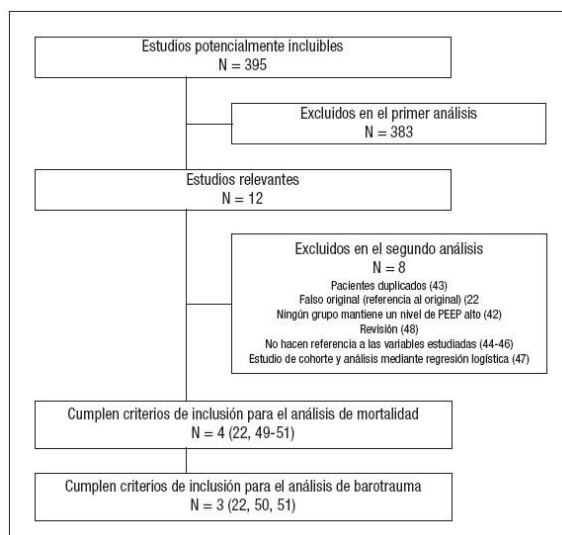
En muchas especialidades médicas es común encontrar varios ensayos que han intentado responder a preguntas similares acerca de la eficacia de un nuevo tratamiento. A menudo, muchos de los ensayos individuales no terminaron de concluir una respuesta que demuestre una diferencia estadísticamente significativa entre dos tratamientos. Sin embargo, cuando el resultados de estos estudios individuales son combinados usando técnicas apropiadas (meta-análisis), se puede llegar a una conclusión más acabada.

Las revisiones sistemáticas

La metodología de la revisión sistemática es el corazón del meta-análisis. El autor tiene que explicitar acabadamente que estudios incluyó, cuales excluyó y por qué, de todos los estudios

relevantes (publicados y sin publicar), y evaluar la calidad metodológica del diseño y la ejecución de cada estudio. Ver Figura 19

Fig. 19 La tabla 1 de cualquier meta-análisis expresa cómo se seleccionaron los artículos del meta-análisis.



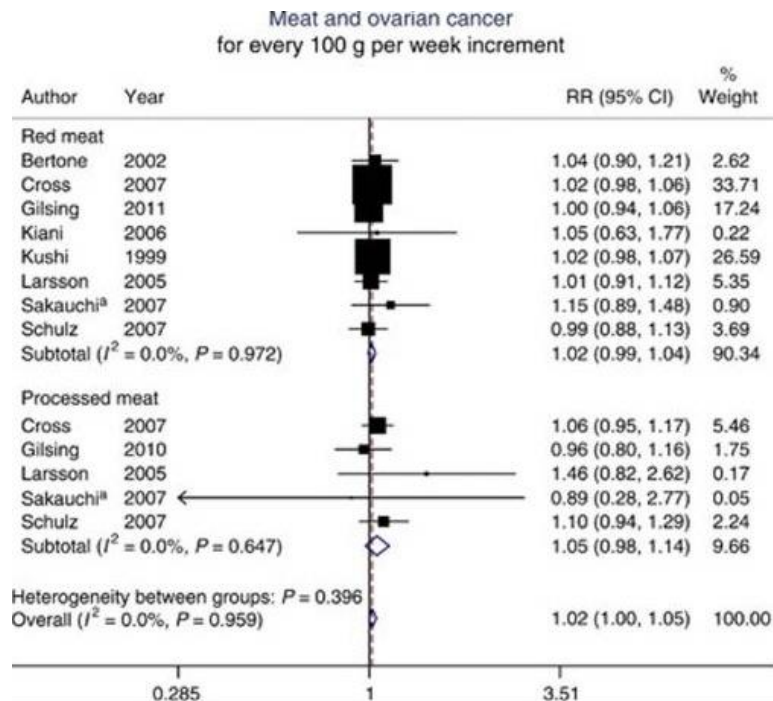
El objetivo de las revisiones sistemáticas es presentar un resumen equilibrado e imparcial de la investigación existente.

Beneficios de los meta-análisis: Precisión

La precisión con la que el tamaño de cualquier efecto puede estimarse depende en gran medida del número de pacientes estudiados. Al combinar los resultados de muchos ensayos, tiene más poder para detectar efectos pequeños pero clínicamente significativos. Además, se pueden obtener estimaciones precisas del tamaño de cualquier efecto beneficioso (o perjudicial) en subgrupos específicos de pacientes.

Como se presentan los meta-análisis

Fig. 20 Ejemplo de cómo se presenta un meta-análisis. Consumo de carne y cáncer de ovario.



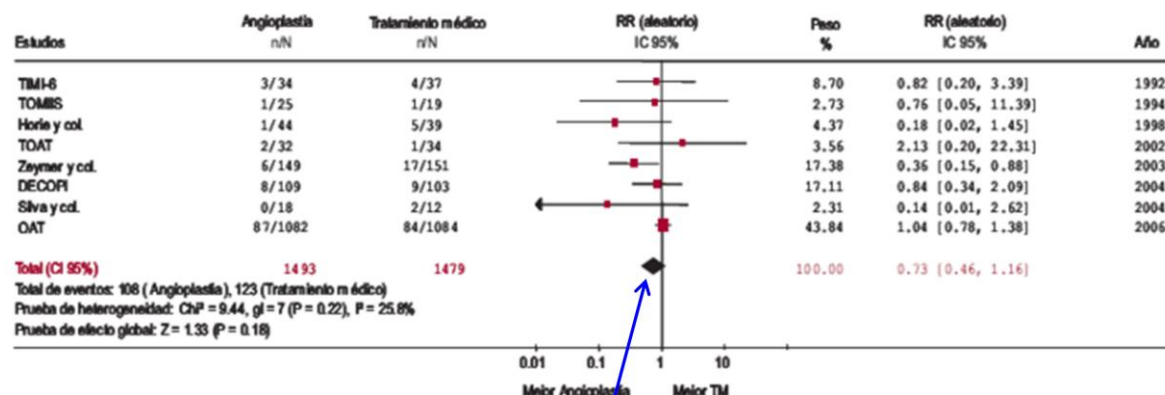
Los meta-análisis informan los OR en la parte final del gráfico marcando 1 (valor neutro) todo lo que corresponde a la izquierda serían los estudios con un RR menor a 1 (protector) y a la derecha serían los estudios con un RR mayor a 1 (perjudicial).

Cada estudio incluido está descripto en la columna de la izquierda por autor y a continuación el año en que se hizo. En la columna de la derecha está explícito el RR y el intervalo de confianza y al finalizar hay una columna que es el peso (weight) que cada trabajo “aporta” al meta-análisis. Por ej: el estudio de Bertone es el que más aporta para la conclusión de este meta-análisis (33.71% del total de los trabajos). Seguramente es el que más pacientes tiene por que el IC es pequeño.

Medida sumaria

En todo meta-análisis se calcula un promedio de los RR que se conoce como medida sumaria y se representa con un rombo. Ver Figura 21

Fig. 21 Ejemplo de un meta-análisis que determina una medida sumaria que incluye el valor de nulidad.



Medida sumaria

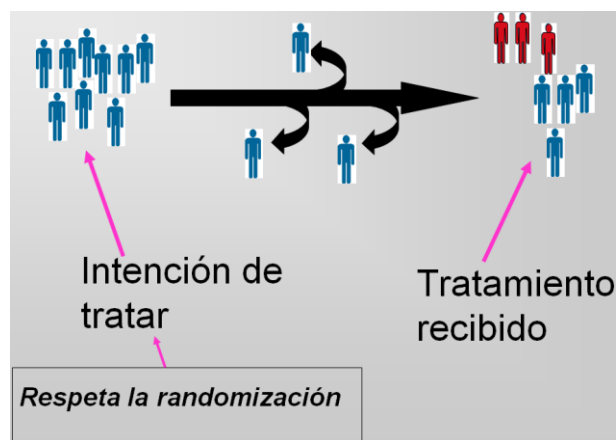
Red de meta-análisis

Muchas veces los tratamientos para una condición particular se los ha comparado con placebo o contra 1 droga. Pero puede ser que para una condición existan muchos fármacos disponibles. ¿Cómo elegir? En la última década, se ha desarrollado un nuevo enfoque estadístico conocido como la red de meta-análisis. Es la comparación simultánea de A vs B vs C vs D, etc.

Intención de tratar o tratamiento recibido

La Intención de tratar es una estrategia para el análisis de ensayos controlados aleatorios que comparan los pacientes en los grupos a los que fueron originalmente asignados al azar. Ver Figura 22.

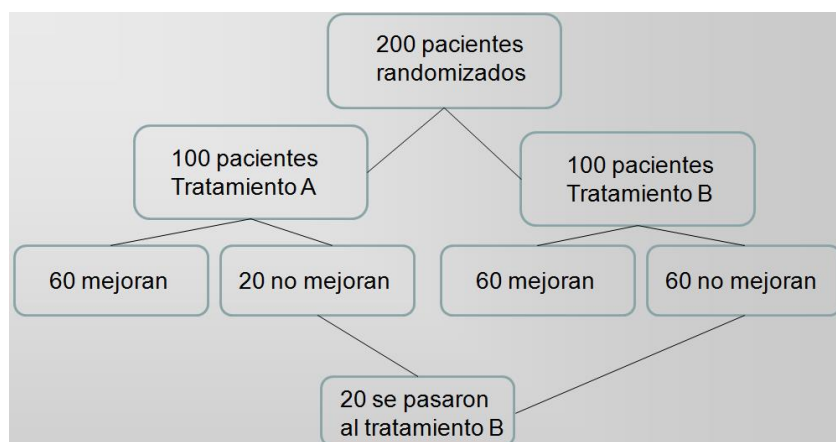
Fig. 22. Análisis por intención de tratar



Este enfoque tiene dos propósitos principales. En primer lugar, mantiene los grupos de tratamiento que son similares. Por ejemplo, en un ensayo que comparaba el tratamiento médico y quirúrgico para la angina de pecho estable, algunos pacientes asignados a la intervención quirúrgica murieron antes de ser operados. Si estas muertes no se atribuyen a la intervención quirúrgica utilizando una intención de tratar, la cirugía parece tener falsamente una baja mortalidad. También puede ocurrir que la adherencia al tratamiento sea pobre y que muchos pacientes dejen el mismo antes de terminar el estudio. O que haya efectos adversos de drogas, etc. Por lo tanto, el análisis por intención de tratar es más adecuado para comparar los pacientes en los grupos que fueron originalmente asignados al azar.

Otra situación sucede cuando muchos pacientes “se cambian” hacia otro tratamiento. Esto es común en estudios donde por ejemplo a un grupo se le da información (folletos) para obesidad y al otro grupo se le hace una intervención notoriamente diferente: Folletos + Actividad física + consulta con nutricionista. En estos casos muchos pacientes van a cambiarse al otro tratamiento. Ver Figura 23.

Fig. 23 Necesidad de emplear la intención de tratar en estudios con intervenciones muy diferentes.



Bibliografía

1. <https://www.facebook.com/profammf>
2. <http://www.foroaps.org/>
3. <http://www.foroaps.org/hitalba-home-evidencia.php>
4. <http://www.intramed.net/>
5. <http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/>
6. Alfred O. Berg Dimensions of Evidence, JABFP May-June 1998 Vol. 11 No.3
7. Sackett D, Richardson WS, Rosenberg W, Haynes RB Evidence based medicine: how to practice and teach EBM. 2nd ed.London:Churchill Livingstone,2000.

8. Schmidt H, Norman G, Boshuizen H A cognitive perspective on medical expertise: theory and implications. *Acad Med*1990; 65:611–21.
9. Jenny Doust, Using probabilistic reasoning *BMJ* 2009; 339 :b3823
10. Rebecca Voelker, MSJ Everything You Ever Wanted to Know About Evidence-based Medicine *JAMA*. 2015;313(18):1783-1785
11. Straus S.E., Richardson W.S., Glasziou P., et al: Evidence-Based Medicine. Edinburgh: Churchill Livingstone, 2005.
12. Greenhalgh T.: How to read a paper. Statistics for the non-statistician. I: different types of data need different statistical tests. *BMJ* 1997; 315: pp. 364-366
13. Guyatt G, and Rennie D (eds): Users' Guides to the Medical Literature: A Manual for Evidence-Based Clinical Practice. Chicago: American Medical Association, 2002.
14. Gordis L.: From association to causation: deriving inferences from epidemiologic studies. In: . Philadelphia: Elsevier Saunders, 2009.
15. Rosner B.. In: Rosner B. Fundamentals of Biostatistics. 6th ed. Belmont, Calif: Duxbury Press, 2006
16. McMaster University Health Sciences Centre, Department of Clinical Epidemiology and Biostatistics : How to read clinical journals: I. Why to read them and how to start reading them critically. *Can Med Assoc J* 1981; 124: pp. 555
17. Haynes RB, et al: How to keep up with the medical literature: I. Why try to keep up and how to get started. *Ann Intern Med* 1986; 105: pp. 149
18. Menegazzi JJ, Yealy DM, and Harris JS: Methods of data analysis in the emergency medicine literature. *Am J Emerg Med* 1991; 9: pp. 225
19. Haynes RB, et al: How to keep up with the medical literature: II. Deciding which journals to read regularly. *Ann Intern Med* 1986; 105: pp. 309
20. Laine C, and Weinberg DS: How can physicians keep up-to-date? *Annu Rev Med* 1999; 50: pp. 99