

Investigación clínica VI.
Relevancia clínica

Centro de Adiestramiento en Investigación Clínica,
Coordinación de Investigación en Salud, Centro Médico Nacional Siglo XXI,
Instituto Mexicano del Seguro Social, Distrito Federal, México

Comunicación con: Juan O. Talavera.
Correo electrónico: jotalaverap@uaemex.mx

Resumen

En la clínica suele seleccionarse la maniobra que logra un desenlace cuando menos de 10 % de superioridad directa o cuando el número necesario a tratar es ≈ 10 . Si bien estos parámetros sirven para estimar la magnitud de una asociación, estamos obligados a diferenciar las medidas de impacto (riesgo atribuible, fracción prevenible), de asociación (riesgo relativo, razón de momios, razón de riesgo) y de frecuencia (incidencia y prevalencia), aplicables cuando el desenlace es nominal. También debemos identificar la forma de medir la fuerza de la asociación y la magnitud de la asociación cuando la variable de desenlace es cuantitativa. No es raro interpretar las medidas de asociación como si fueran de impacto, por ejemplo, para un riesgo relativo de 0.68 se asume una reducción de 32 % del desenlace sin considerar que ésta es una reducción relativa que igual proviene de una relación de 0.4/0.6, 0.04/0.06 o 0.00004/0.00006; sin embargo, la reducción directa es de 20 % (60-40 %), de 2 % y de 2 por cada 100 000, respectivamente. Por lo tanto, para estimar el impacto de una maniobra es importante contar con la diferencia directa o el número necesario a tratar.

Palabras clave

medidas de asociación, exposición, riesgo o desenlace
riesgo relativo

Summary

Usually, in clinical practice the maneuver selected is the one that achieve a favorable outcome with a direct percentage of superiority of at least 10 %, or when the number needed to treat ≈ 10 . While this percentage difference is practical to estimate the magnitude of an association we need to differentiate the impact measures (attributable risk, preventable fraction), measures of association (RR, OR, HR) and frequency measures (incidence and prevalence), applicable when the outcome is nominal. And we must identify ways to measure the strength of association and the magnitude of the association when the outcome variable is quantitative. It is not uncommon to interpret the measures of association as if they were impact measures. For example, for a RR of 0.68, its common to assume a 32 % reduction of the outcome, but, we must consider that this is a relative reduction, which comes from relation of 0.4/0.6, 0.04/0.06, or 0.00004/0.00006, however the direct reduction is 20 % (60 % - 40 %), 2 %, and 2 per 100 000 respectively. Therefore, to estimate the impact of a maneuver it is important to have the direct difference and / or NNT.

Key words

measures of association, exposure, risk or outcome
relative risk

Introducción

Aun teniendo un estudio bien diseñado, con un análisis estadístico y tamaño de muestra adecuados, donde se muestra significancia estadística en la asociación entre una maniobra y un desenlace (trátese de la asociación entre un factor de riesgo o maniobra preventiva y la ocurrencia de una enfermedad, o entre un factor pronóstico o maniobra terapéutica y la evolución de la enfermedad), el clínico tiene la necesidad de identificar la magnitud de dicha asociación —impacto de

la maniobra—, para considerar su utilidad en la práctica clínica cotidiana, donde las más de las veces se considera el beneficio de una maniobra terapéutica y suele seleccionarse la que logra un desenlace favorable con al menos 10 % de superioridad directa sobre otras. Esto significa que, por ejemplo, si el desenlace es supervivencia y la maniobra seleccionada es la A, se espera que ésta sea 10 % superior a la maniobra estándar B (70 % de supervivencia a dos años con la maniobra A contra 60 % de la maniobra B), o si el desenlace es el nivel de glucosa, entonces se espera una reducción mínima

de 10 % (de 140 a 126 mg/dL). Y si el desenlace es insuficiencia cardíaca, se espera una reducción mínima de 10 % del grado de falla cardíaca (que en su conjunto cuando menos exista 10 % más de pacientes que mejoraron su grado de falla cardíaca). Hay que hacer notar que la sustracción de una proporción a partir de otra se realizó en forma directa, mientras que para datos cuantitativos se estima 10 % a partir del valor de referencia.

En salud pública o medicina preventiva, las diferencias directas menores a 10 %, incluso de 4 a 7 %, resultan de suma relevancia dado que las poblaciones susceptibles pueden ser de millones de sujetos. Lo mismo sucede en la atención clínica donde el desenlace no deseado es de alrededor de 10 %, para lo cual cualquier reducción esperada será inferior al mismo y cuya relevancia dependerá de la gravedad y costo de la alteración. Por otro lado, en caso de eventos adversos diferencias incluso menores a 10 % resultan significativas, sobre todo dependiendo de la intensidad del mismo. No obstante, para la mayoría de las situaciones en la clínica se considera deseable una ganancia mínima de 10 %.

Si bien para los médicos clínicos resulta común y entendible una diferencia de porcentaje para estimar el impacto de una asociación, en la literatura existe una serie de cálculos conocidos como *medidas de impacto*, que si bien resultan discretamente más elaborados acaban siendo una asociación entre proporciones. En el proceso de obtener las medidas de impacto se estiman las *medidas de asociación*, indicadores que evalúan la fuerza con la que una variable o característica se asocia con otra, mismas que no tendrían sentido si no se acompañaran de la certeza de que dicha asociación es real y no debida al azar, para lo cual se estima la *significancia estadística* (una asociación es real cuando el valor de $p < 0.05$). Antes que estos dos tipos de medidas, durante el proceso de manejo de datos tenemos que hacer uso de lo que se conoce como *medidas de frecuencia*, las cuales miden el número absoluto de eventos. Debe resaltarse que en la mayoría de las ocasiones lo que observamos en los artículos son *medidas de frecuencia relativa*, donde se relaciona el número de eventos con el número total de individuos en la población o muestra en estudio, de tal forma que en una etapa posterior se pueden realizar comparaciones entre grupos con n distinta (cuadro I).

En la clínica, las mediciones de la asociación entre dos variables (maniobra y desenlace) a través de riesgo relativo (RR), razón de momios (OR, RM) y razón de riesgo (*Hazard risk ratio*, HR) son comunes y se interpretan en forma similar; variables con un valor inferior a 1 se consideran de protección mientras que aquellas con valor por arriba de 1, de riesgo. De esta forma tenemos que el riesgo común de la población o muestra de sufrir o tener el evento de interés sin identificar ningún factor ya sea de protección o de riesgo es de 1 (que corresponde a la incidencia o prevalencia del evento en el total de la muestra o población en estudio). Pero si identificamos un factor de riesgo vemos que la inci-

dencia en este subgrupo se incrementa y en el que no la tiene se disminuye en relación con el riesgo de la población o muestra total. Por ejemplo, si consideramos el uso de aspirina para prevenir infarto del miocardio en población donde la incidencia a un año es de 1.6 %, la incidencia en el grupo expuesto a aspirina será de 1.3 % mientras que en el grupo control de 1.9 % con un riesgo relativo de 0.68 (0.013/0.019), lo que significa que hay una reducción del riesgo relativo de 32 %. Hasta aquí parece haber una asociación entre el uso de la aspirina y la reducción de infarto, pero habrá que revisar el intervalo de confianza de 95 % para dicho riesgo relativo: si el intervalo en sus límites (inferior y superior) está por debajo de la unidad se considera estadísticamente significativo, pero si el valor superior rebasa la unidad (1) entonces no es estadísticamente significativo y, en consecuencia, no puede descartarse que el valor puntual observado de 0.68 se deba al azar. De igual manera, cuando hablamos de un factor de riesgo es de esperar que el límite inferior del intervalo de confianza de 95 % se encuentre por arriba de la unidad (1) para que sea estadísticamente significativo (cuadro II).

Las medidas de frecuencia, asociación e impacto están basadas en la presencia o no de un evento o desenlace y, por lo tanto, se trata de una variable nominal, pero en la clínica existen numerosas variables de desenlace que se miden a través del cambio en el valor de una variable cuantitativa, en la cual de igual forma interesa conocer la fuerza y magnitud de la asociación, por lo que resulta relevante contar con un equivalente.

En el cuadro III se muestran en un contexto global las medidas de frecuencia relativa, medidas de asociación y medidas de impacto, descritas básicamente para una variable dependiente nominal. Se agregan otras medidas también aplicables que pueden definir la fuerza de asociación —medidas de asociación—:

- El coeficiente de determinación r^2 , que mide el porcentaje de explicación de una variable a partir de la otra y que es el cuadrado de la r obtenida en una correlación, para este caso coeficiente phi.
- El coeficiente beta, valor obtenido durante un modelo de regresión (en este caso logística), que corresponde al logaritmo de la razón de momios.
- La R^2 similar a la r^2 , cuyo resultado se obtiene del modelo de regresión.

En cuanto a la magnitud de la asociación, del resultado de un modelo de regresión se puede obtener la probabilidad estimada de la ocurrencia de un fenómeno ($\hat{y} = 1/1 + e^{-(a + b1X1 + \dots)}$), que en la base de la ecuación para su cálculo suma los coeficientes beta de las distintas variables, y, finalmente, calcula su RM global. Con esta ecuación si se comparan dos tratamientos se puede estimar la diferencia de dicha probabilidad (diferencia de proporciones), aun ajustada por múltiples variables de interés; de igual forma se pueden comparar

Cuadro I | Tabla de doble entrada para medidas de frecuencia relativa (ejemplo), asociación e impacto

	Desenlace +	Desenlace –	Total
Expuestos (tratados)	a 5	b 95	a + b = 100
No expuestos (placebo)	c 15	d 85	c + d = 100
Total	a + c = 20	b + d = 180	

		Ejemplo	Interpretación
Incidencia de expuestos (Ie)	$Ie = a/a + b$	$5/100 = 0.05$	5 casos nuevos en 100 sujetos o 5 %
Incidencia de observados o no expuestos (Io)	$Io = c/c + d$	$15/100 = 0.15$	15 casos nuevos en 100 sujetos o 15 %
Riesgo relativo (RR)	$RR = Ie/Io$	$0.05/0.15 = 0.33$	Existe una protección. Reducción relativa o del riesgo. El riesgo está por debajo de la unidad
Reducción absoluta del RR (RAR) (riesgo atribuible [RA])	$RAR = Ie - Io$	$0.15 - 0.05 = -0.1$	La reducción directa del riesgo atribuida al tratamiento es de 10 %
Reducción del riesgo relativo (RRR) (fracción prevenible [FP])	$RRR = 1 - RR \times 100$	$1 - 0.33 \times 100 = 67 \%$	Hay reducción de 67 % (reducción relativa).

Prevalencia de los expuestos (Pe)	$Pe = a/a + b$		Número de eventos en el grupo expuesto (se usa en los estudios transversales)
Prevalencia de los no expuestos (Po)	$Po = c/c + d$		Número de eventos en el grupo no expuesto o control (se usa en los estudios transversales)
Razón de momios (RM)	$a \times d/b \times c$	$RM = 5 \times 85/15 \times 95$ $RM = 425/1.425$ $RM = 0.29$	El grupo expuesto está protegido. El riesgo está por debajo de la unidad

La incidencia y prevalencia son medidas de frecuencia, el riesgo relativo y la razón de momios se consideran medidas de asociación y la reducción absoluta del riesgo y la reducción del riesgo relativo, medidas de impacto. Otra medida de asociación es la razón de riesgo, obtenida en el análisis de supervivencia de riesgos proporcionales de Cox (Hazard risk ratio, HRR). También se puede estimar el riesgo atribuible a partir de RM ($RAR = RM - 1/RM$)

Cuadro II | Ejemplos de RR e intervalos de confianza de 95 %

Ejemplos de estudios	A		B		RR (IC 95 %)	RR (IC 95 %)
	Eventos	Total	Eventos	Total		
Aspirina (A) contra placebo	65	5000	95	5000	0.68 (0.50, 0.94)	
Consumo de café (A) contra placebo (B)	25	5003	24	5000	1.04 (0.60, 1.82)	
Con dislipidemia (A) contra sanos (B)	205	5000	115	5000	1.78 (1.42, 2.23)	

Las aspirina tiene una RRR de 32 %, estadísticamente significativa; la dislipidemia tiene un incremento del RR de 78 %, estadísticamente significativo. El consumo de café tiene un incremento relativo de 4 %, no estadísticamente significativo
 RR = riesgo relativo, IC 95 % = intervalo de confianza de 95 %, RRR = reducción del riesgo relativo

Cuadro III | Medidas de asociación y equivalentes para variables cuantitativas

Variable dependiente cualitativa (nominal)			Variable dependiente cuantitativa	
Medidas de frecuencia	Medidas de asociación	Medidas de Impacto	Fuerza de asociación	Magnitud de la asociación
Incidencia ■ Tasa de incidencia ■ Incidencia acumulada	RR (razón de incidencia acumulada) HR (Hazard risk ratio)	Riesgo atribuible (fracción etiológica, RAR) RRR, FP (fracción prevenible)	r^2 R^2	% de diferencia de las medias Coeficiente b % de diferencia de las medias a través de la ecuación de la regresión ($\hat{y} = a + b1X1$)
Prevalencia ■ Prevalencia puntual ■ Prevalencia de Periodo	RM (razón de prevalencias o productos cruzados)			
	r Coeficiente b R^2	% de diferencias de proporciones a través la ecuación de probabilidad $\hat{y} = 1/1 + e^{-(a + b1X1...)}$		

$$\hat{y} = 1/1 + e^{-(a + b1X1...)} = \text{probabilidad del evento}$$

RRR = reducción del riesgo relativo

El NNT (número necesario a tratar) es una relativamente nueva forma de estimar la magnitud de la asociación

distintas probabilidades de ocurrencia de un fenómeno por exposición a distintos valores de una variable cuantitativa.

En el mismo cuadro III se muestra cuando la variable dependiente es cuantitativa: las unidades para medir la fuerza de la asociación se limitan a la r^2 de Pearson, al coeficiente b y a la R^2 , estas dos últimas como resultado del modelo de regresión lineal.

Finalmente, para evaluar la magnitud de la asociación de una variable cuantitativa se utilizan las diferencias de las medias, más específicamente la proporción de la diferencia de las medias, ya sea estimada en forma directa o como resul-

tado de la ecuación de regresión (en la regresión lineal el valor de la variable dependiente se obtiene en forma directa).

Una medida para la magnitud de la asociación que se ha popularizado en la actualidad es el *número necesario a tratar* (NNT = 1/RAR), el cual se refiere a la cantidad de sujetos que se requiere tratar para obtener el beneficio en uno; cuando este número resulta negativo se le conoce como *número necesario a dañar*. Por lo tanto, para definir si una maniobra es clínicamente significativa puede seguir usándose una diferencia directa de 10 % o el número necesario

a tratar (NNT), en el que si bien no hay un parámetro preestablecido se considera ideal un valor alrededor de 10, que correspondería tratar 10 sujetos para obtener en uno el beneficio deseado (equivalente a 10 %).

Comentarios

El uso apropiado de las medidas de frecuencia, asociación o impacto y sus equivalentes resultan indispensables para evitar errores comunes que se cometen en la práctica clínica. No

es raro interpretar las medidas de asociación como si fueran medidas de impacto, por ejemplo, si la OR o RM, el RR o el HR de una maniobra es de 0.68 se asume una reducción de 32 % del desenlace. Sin embargo, hay que tener en cuenta que ésta es una reducción relativa que igual proviene de una relación de 0.4/0.6, que de 0.04/0.06 o de 0.00004/0.00006; sin embargo, en el primer caso la reducción directa es de 20 % (60 a 40 %), en el segundo de 2 % y en el tercero de dos por cada 100 000. Por lo tanto, para estimar el impacto de una maniobra es importante contar con la diferencia directa o el NNT.

Bibliografía

1. Cordell WH. Number needed to treat (NNT). *Ann Emerg Med* 1999;33:433-436.
2. Feinstein AR. *Principles of medical statistics*. New York, NY: Chapman and Hall/CRC; 2002.
3. Guyatt GH, Sackett DL, Cook DJ. Users guides to the medical literature. II. How to use an article about therapy or prevention. B. What were the results and will they help in caring for my patients? Evidence Based Medicine Working Group. *JAMA* 1994;271:59-63.

Para el cálculo en línea

4. KT Clearing House. [Sitio web]. Odds ratio to NNT converter. Disponible en <http://ktclearinghouse.ca/cebm/practise/calculators/ortonnt>
5. Sociedad Española de Hipertensión/Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial. [Sitio web]. Odds ratio, riesgo relativo y número necesario a tratar. Disponible en <http://www.seh-lelha.org/oddsratio.htm>
6. University of British Columbia. [Sitio web]. UBC clinical significance calculator. Disponible en <http://spph.ubc.ca/sites/healthcare/files/calc/clinsig.html>