



MEDICINA BASADA EN EVIDENCIA ¿CÓMO EVALUAR UN ARTÍCULO QUE HABLA SOBRE UN TRATAMIENTO? PARTE II

Dr. Bernardo Gutiérrez Sougarret

INTRODUCCIÓN

En este segundo artículo de la serie,¹ se revisará el método para evaluar desde el punto de vista cuantitativo un artículo que habla sobre "tratamiento". Para este fin, continuaremos con el análisis del artículo de tratamiento seleccionado para el primer artículo de la serie y que habla acerca del uso de tramadol como analgésico peridural en pacientes sometidas a cesárea.² A continuación se examinarán con detalle las últimas dos directrices que aparecen bajo los números II y III en la Tabla 1 del primer artículo de esta serie.

¿CUÁLES FUERON LOS RESULTADOS? ¿QUÉ TAN GRANDE FUE EL EFECTO TERAPÉUTICO?

Existen diversas maneras de expresar los resultados de un ensayo clínico controlado (ECC); una de ellas es expresarlos como una diferencia entre los resultados de obtenidos en los diversos grupos experimentales. En la Tabla 2 se resumen los resultados obtenidos en el artículo que actualmente analizamos.

Se puede expresar el tamaño del efecto de este ejemplo de dos maneras. La primera de ellas es la proporción en la que se

redujo la intensidad del dolor durante las primeras 24 hr utilizando el tramadol en comparación con el grupo control en el que se usó placebo. Así, cuando se usaron 100 mg de tramadol, la intensidad promedio del dolor en las primeras 24 hr fue de un 36% ($[\text{Tramadol } 100/\text{Control}] \times 100$, es decir $[0.91/2.56] \times 100$) de la intensidad promedio del dolor de las pacientes que recibieron placebo y de un 44% cuando se usaron 200 mg de tramadol. Si se quisiera expresar en términos relativos, entonces se obtendría que cuando se usaron 100 mg de tramadol, las pacientes experimentaron un 64% ($[\text{Control-Tramadol } 100]/\text{Control}$, es decir $[2.56-0.91]/2.56$) menos dolor que las pacientes que recibieron placebo mientras que las que recibieron 200 mg de tramadol tuvieron un 56% menos dolor que las pacientes que fueron asignadas al grupo control (placebo). Si comparamos ambos grupos de tramadol, la diferencia entre las pacientes que recibieron 100 mg de tramadol tuvieron un 80% de la intensidad de dolor comparadas con las que recibieron 200 mg de tramadol, lo que significa una reducción del 19% al comparar ambos grupos, a favor del grupo que recibió 100 mg de tramadol.

Tabla 1. Guía para los usuarios de un artículo que habla de un tratamiento

I. ¿Qué tan válidos son los resultados del estudio?	
Guía primaria	
<ul style="list-style-type: none"> • ¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes al tratamiento estudiado? • ¿Fueron correctamente evaluados y tomados en cuenta en el análisis y conclusiones del estudio todos los pacientes incluidos en el mismo? • ¿Fue el seguimiento completo? • ¿Se analizaron a los pacientes dentro del grupo en el que fueron aleatorizados? 	
Guía secundaria	
<ul style="list-style-type: none"> • ¿Conocían los pacientes, sus médicos tratantes y el personal de salud que se hacía cargo de los pacientes el tipo de tratamiento que recibían éstos? • ¿Eran similares los grupos de pacientes al momento de inicio del estudio? • ¿Recibieron todos los pacientes, salvo el tratamiento bajo estudio, el mismo tratamiento? 	
II. ¿Cuáles fueron los resultados?	
<ul style="list-style-type: none"> ¿Qué tan grande fue el efecto terapéutico? ¿Qué tan precisa fue la estimación del efecto terapéutico? 	
III. ¿Serán útiles los resultados del estudio para el cuidado de mis pacientes?	
<ul style="list-style-type: none"> ¿Pueden aplicarse los resultados al cuidado de mi paciente? ¿Fueron considerados los sesgos de sesgos clínicos relevantes? ¿Valen la pena los sesgos de sesgos clínicos obtenidos los riesgos y los costos del tratamiento? 	

Tabla 2. Valores promedio de la intensidad del dolor, medida con una escala visual análoga (EVA), durante las primeras 24 hr, dosis adicionales requeridas de Meperidina y Diclofenaco para el control del dolor y tiempo promedio transcurrido antes de que la paciente solicitara por primera vez analgesia

	EVA(m)	Tiempo promedio para solicitar analgésico (hr)	Meperidina (mg/kg)	Diclofenaco (mg)
Control	2.56±0.80	2.8±2.0	0.70±0.40	214±70
Tramadol 100	0.91±0.84	4.5±3.1	0.31±0.30	156±59
Tramadol 200	1.12±0.40	6.6±3.4	0.30±0.33	142±62

Otra manera más útil para el anestesiólogo de expresar estos resultados, es calcular la diferencia entre los promedios observados en los distintos grupos. De este modo, al comparar el promedio de la EVA durante las primeras 24 hr entre las pacientes del grupo control y las pacientes del grupo que recibió 100 mg de tramadol, la diferencia es de 1.65 unidades de la EVA mientras que cuando se comparan las mujeres que recibieron 200 mg de tramadol con las que recibieron placebo, esta diferencia es de tan sólo 0.21 unidades de la EVA. Si bien estas diferencias pudieran parecer a más de un colega insignificantes, no se puede emitir un juicio definitivo sin antes conocer la precisión de dichos

*División de Medicina Crítica, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", Vasco de Quiroga 15, Tlalpan 14000, Tel. 5573-1200 Ext. 5020

resultados. Para esto es necesario estimar los intervalos de confianza (IC), que aprenderemos a calcular en la siguiente sección.

¿QUÉ TAN PRECISA FUE LA ESTIMACIÓN DEL EFECTO TERAPÉUTICO?

Jamás podrá saberse con precisión la magnitud del efecto terapéutico de una intervención dada; con lo único que contamos es con las estimaciones aportadas por los ECC y la mejor estimación del efecto real de un tratamiento es aquella que se observó en los ECC consultados. Esta estimación recibe el nombre de "estimación puntual" lo que nos recuerda que, aun cuando el efecto terapéutico real está alrededor de esta estimación puntual, es poco probable que sea precisamente ésta. Una manera de expresar los límites dentro de los cuales se encuentra el efecto real de un tratamiento son los IC.

Se acostumbran usar, de una manera arbitraria, el 95% de los IC (IC95%) que puede interpretarse como los límites dentro de los cuales se encuentra el efecto real del tratamiento en un 95% de los casos.³ En raras ocasiones, el efecto terapéutico real se encontrará cercano a los límites determinados por los IC95% y tan sólo en 5% de las ocasiones, dicho efecto terapéutico será mayor o menor que los límites marcados por los IC95%, propiedad que hace que los IC95% se relacionen estrechamente con el nivel de significación estadística ($p < 0.05$) que es el valor que habitualmente se informa en los estudios clínicos.

Para ejemplificar lo dicho, analicemos los resultados del artículo que hasta aquí hemos venido revisando. Primero es necesario conocer el número de sujetos incluidos (n) en cada grupo comparado y conocer la desviación típica o estándar (de) del efecto observado en cada uno de los grupos comparados a fin de calcular el error típico o estándar (ee) según la siguiente fórmula:⁴

$$\sqrt{\frac{(n_1-1)s_1^2 + (n_2-1)s_2^2}{(n_1+n_2)-2}} \leftrightarrow \frac{-1}{n_1} + \frac{1}{n_2}$$

donde $n_1=20$, $n_2=20$, $s_1=0.80$ y $s_2=0.84$ para la comparación entre el grupo control y el grupo que recibió 100 mg de tramadol; sustituyendo los valores en la ecuación se obtiene los siguiente:

$$\sqrt{\frac{(20-1)0.80^2 + (20-1)0.84^2}{(20+20)-2}} \leftrightarrow \frac{-1}{20} + \frac{1}{20}$$

el resultado de las operaciones mostradas arriba es 0.06728. Acto seguido debemos calcular los IC95% con la siguiente fórmula:

$$difmedia \pm t \leftrightarrow ee_{dif}$$

donde $difmedia$ es la diferencia entre los valores de los grupos comparados, t es el valor de la distribución de t^5 para una diferencia del 0.05* y ee_{dif} es la ya calculada por la fórmula anterior. En el caso que actualmente nos ocupa (es decir la comparación entre las pacientes que estuvieron en el grupo control y las que fueron asignadas al grupo de tramadol 100), la sustitución de los valores quedaría como sigue:

$$1.65 \pm 2.024 \leftrightarrow 0.06728$$

siendo el resultado de los IC95% 1.51382528-1.78617472, lo que significa que de aplicar el tratamiento en cuestión a nuestros pacientes, en un 95% de los casos, la diferencia mínima (efecto mínimo) en cuanto a la intensidad del dolor durante las primeras 24 hr entre darle tramadol peridural en una dosis única de 100 mg y no aplicarle nada por el catéter peridural al término de la cesárea sería de 1.5 unidades de EVA mientras que la máxima (efecto máximo) sería de 1.8 unidades de EVA; si se hacen los cálculos por ejemplo para la diferencia en los requerimientos de Meperidina entre los grupos que recibieron 100 y 200 mg de tramadol, se obtiene que los IC95% son de -0.00102068 - 0.02102068, en este último caso, el IC95% incluye al cero, es decir uno de los intervalos de confianza es negativo mientras que el otro es positivo, cuando esto ocurre, el resultado nos informa que no existe significación estadística en la diferencia del efecto; puesto en términos prácticos, diríamos que cuando se aplican 100 mg de tramadol por vía peridural al final de una cesárea, nuestra paciente pudiera ser que requiriera en promedio 21 mcg/Kg. (0.02102068) de Meperidina menos pero también podría ocurrir que requiriera 1 mcg/Kg. más (0.00102068).

Estos cálculos que parecen a primera vista complejos dejan de serlo a medida que uno se familiariza con la mecánica del mismo, por lo que se le invita al lector que haga los cálculos de los IC95% para el resto de las comparaciones que pueden obtenerse a partir de la Tabla 2. Afortunadamente, cada vez es más frecuente que en los artículos se informe el valor de los IC 95% ahorrándonos así el cálculo de los mismos.

En artículos posteriores de esta serie, se mostrará cómo se calculan los intervalos de confianza en los casos en los que el efecto terapéutico se informe como un

* (Este valor debe buscarse en tablas de los valores de t que se encuentran en varios libros de estadística. Para encontrar el valor correspondiente, hay que tomar en cuenta el número de grados de libertad (df) que se calcula de la siguiente manera: $(n_1+n_2)-2$.

porcentaje (por ejemplo: porcentaje de sujetos que experimentaron náuseas o vómitos después del uso de una técnica analgésica o anestésica determinada, porcentaje de pacientes que presentaron síntomas neurológicos transitorios después del uso de un anestésico local determinado, etc.)

**¿SERÁN ÚTILES LOS RESULTADOS DEL ESTUDIO PARA EL CUIDADO DE MIS PACIENTES?
¿PUEDEN APLICARSE LOS RESULTADOS AL CUIDADO DE MI PACIENTE?**

El primer punto a evaluar en esta etapa del análisis es con cuánta seguridad se pueden aplicar los resultados a los pacientes que habitualmente atiende. En el caso hipotético planteado en la parte I de este artículo, se trata de una paciente que es de 3 a 4 años más joven que las pacientes estudiadas, que pesa entre 8 y 15 kilos menos y mide 2 a 3 centímetros más; aun cuando existen diferencias, éstas no son tan importantes como para decir que nuestra paciente es totalmente distinta a las pacientes estudiadas, por lo que los resultados del estudio pueden extrapolarse a nuestro caso. Más que buscar que nuestro paciente sea exactamente como el promedio de los pacientes estudiados, uno debe preguntarse si existe una razón de peso que no nos permita aplicar los resultados de un determinado estudio clínico a nuestro paciente (por ejemplo que se tratara de una paciente con una cardiopatía reumática, de una paciente con pre-eclampsia, de una paciente de 42 años, de una paciente con fibrosis quística, etc.)

Un punto adicional surge cuando nuestro paciente se parece a uno de los subgrupos analizados en el estudio. Cuando en un artículo se informa los resultados de un estudio (especialmente cuando el tratamiento no parece beneficiar al paciente promedio) los investigadores pudieron haber analizado diferentes subgrupos de pacientes en diferentes estadios de la enfermedad, con condiciones patológicas distintas, con diferentes edades, etcétera. Con mucha frecuencia estos análisis no fueron planeados antes del inicio del estudio y tan sólo se ha escarbado entre los datos para ver si hay alguna diferencia significativa cuando se estudian estos subgrupos. En ocasiones los resultados de este análisis de subgrupos puede ser sobreestimado en el sentido de que el tratamiento puede parecer benéfico o incluso perjudicial en alguno de estos subgrupos. Existen guías que nos pueden servir para saber si el análisis de subgrupos es válido;⁶ en resumen, estas guías son: si la diferencia en el efecto del tratamiento entre los subgrupos analizados es grande, es probable que en realidad sea de utilidad; si es poco probable que los resultados sean consecuencia del azar; si se anticipaba el análisis de

subgrupos antes del inicio del estudio; si en número de análisis de subgrupos fue reducido; y si los resultados se confirman en otros estudios. En la medida en que el análisis de subgrupos no se apegue a estas directrices, el clínico debe sospechar de la validez del resultados del mismo (en este artículo, no se analizaron subgrupos).

¿FUERON CONSIDERADAS TODOS LOS DESENLACES CLÍNICOS RELEVANTES?

Se recomienda el uso de un tratamiento específico cuando los beneficios obtenidos son grandes. Se necesita que los tratamientos que se usan hayan demostrado que benefician la evolución en aspectos que sean de importancia para el paciente, por ejemplo, que una técnica anestésica dada no produzca efectos colaterales muy molestos (náuseas o vómitos), que una técnica analgésica acelere la recuperación (movilización temprana fuera de cama), que el uso de un analgésico le ahorre dinero, etcétera. Sin embargo, en la mayoría de los casos, se usan desenlaces sustitutos, es decir variables clínicas que se supone deben traer como consecuencia un desenlace clínico deseable para el paciente (por ejemplo disminución en la puntuación de una EVA) ya que de esta manera el número de pacientes necesario para completar un estudio es menor.

Aún cuando los investigadores informen que se ha obtenido un efecto favorable sobre una variable clínica relevante, hay que evaluar que no se hayan presentado efectos adversos en otras variables clínicas igualmente o más importantes (por ejemplo, que el uso de un narcótico haya controlado eficazmente el dolor pero a expensas de una gran frecuencia de náuseas o vómitos, de una sedación excesiva o de depresión respiratoria).

En el caso de nuestro artículo, no se analizan tiempos de estancia de las pacientes, tampoco se analiza el grado de actividad después de la cesárea y tampoco se analizan costos; por otra parte no se presentaron efectos adversos con el uso de ninguno de los regímenes analgésicos.

¿VALEN LA PENA LOS DESENLACES CLÍNICOS OBTENIDOS LOS RIESGOS Y LOS COSTOS DEL TRATAMIENTO?

Si los resultados del estudio pueden ser aplicados a su paciente y ha mostrado efectos terapéuticos de importancia, el siguiente punto es preguntarse si el beneficio potencial del tratamiento amerita los costos y los riesgos del uso del mismo.

En el presente caso, como no hubieron efectos colaterales indeseables, no es posible calcular índices tales como el número necesario a tratar para obtener un desenlace clínico favorable ni el número de pacientes necesario antes de obtener un desenlace clínico

desfavorable. Estos índices serán evaluados en subsecuentes artículos de la serie.

RESOLUCIÓN DEL ESCENARIO CLÍNICO PLANTEADO

Una vez analizado con detalle el artículo, podemos concluir que se trata de una alternativa interesante para el tratamiento del dolor postoperatorio en pacientes sometidas a cesárea, sin embargo no puede adoptarse como esquema rutinario de analgesia pues por un lado el control del dolor fue bueno en todos los grupos (incluyendo el grupo control que recibió placebo y que en promedio experimentó dolor con una intensidad de apenas 2.5 puntos en la EVA en promedio) siendo la diferencia entre los distintos grupos mínima. Además no se consideraron variables que pudieran tener también importancia para los pacientes como costos, velocidad de recuperación o efectos sobre el producto (aun cuando los autores anotan que la cantidad de tramadol eliminada a través de la leche materna es despreciable).

CONCLUSIÓN

Después de este primer artículo de la serie, se pueden deducir algunas directrices generales para el análisis de la información contenida en los artículos médicos. Primero, defina claramente la pregunta que desea contestar cuando hace una búsqueda de información en la literatura médica y utilice una estrategia eficaz para obtener la información (este punto se analizará con detalle en otro artículo de la serie). Segundo, una vez encontrado un artículo aparentemente útil, evalúe la calidad de la evidencia mostrada en el artículo; en la medida en que la calidad de la evidencia

sea mala, las inferencias surgidas de la misma serán débiles. Tercero, si la calidad de la evidencia es adecuada, evalúe los extremos probables del efecto terapéuticos (con una medida como los IC95% o algún equivalente). Cuarto, evalúe si los resultados son aplicables a su paciente y si se evaluaron desenlaces clínicos relevantes para el mismo. Finalmente, evalúe los riesgos y costos de implementar el tratamiento en su paciente.

Aun cuando estas directrices parecen difíciles de llevar a cabo, en realidad es lo que uno hace de manera automática y muchas veces inconsciente cada vez que aplica un técnica anestésica o usa un analgésico determinado. Se espera que al hacer explícito este proceso de toma de decisiones terapéuticas ayude a un mejor manejo de nuestros pacientes.

REFERENCIAS

1. Guyatt GH, Sackett D, Cook DJ for the Evidence Based Medicine Working Group. User's guides to the medical literature. II. How to use an article about therapy or prevention. A. Are the results of the study valid? JAMA 1993; 270: 2598-601.
2. Siddik-Sayyid S, Aouad-Maroun M, Sleiman D, Sfeir M, Baraka A. Epidural tramadol for postoperative pain after Cesarean section. Can J Anaesth, 1999; 46: 731 - 5.
3. Guyatt GH, Sackett D, Cook DJ for the Evidence Based Medicine Working Group. 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 me in caring for my patients? JAMA 1994; 271: 59 - 62
4. Sackett DL, Straus SE, Richardson WS, Rosenberg W, Haynes RB. En «Medicina basada en la evidencia. Cómo practicar y enseñar la MBE». Capítulo 5: Tratamiento. 2ª. Edición. Editorial Harcourt. Madrid. 2001. págs 214 - 215.
5. Daniel WW. En «Bioestadística. Base para el análisis de las ciencias de la salud». Capítulo 6: Pruebas de hipótesis. 4ª. Reimpresión. Editorial Limusa. México DF. 1983. págs 155 - 192.
6. Oxman AD, Guyatt GH. A consumer's guide to subgroup analyses. Ann Intern Med, 1992; 116: 78-84.