

Interpretación y utilidad de las principales medidas en epidemiología clínica

Interpretation and utility of the main measures in clinical epidemiology

Luis Fernando Pineda Ovalle, MD¹, Fernando Sierra Arango, MD², William Otero Regino, MD³

RESUMEN

Uno de los principales objetivos de la epidemiología es identificar asociaciones entre factores de exposición y eventos de desenlace. Estas asociaciones deben ser medidas en forma cuantitativa a través de cálculos matemáticos simples. La proporción de ocurrencia de los eventos es evaluada con medidas de frecuencia; la asociación entre exposición y desenlace, con medidas de asociación o efecto; y el impacto que produce esta asociación en el desenlace, con medidas de impacto. Éstas frecuentemente generan confusión y su terminología es pobremente entendida. Este artículo presenta una revisión actualizada y resumida del fundamento y utilidad de estas medidas.

Palabras clave

Incidence, prevalencia, riesgo relativo, razón de productos cruzados.

ABSTRACT

One of the main objectives of the epidemiology is to identify associations between factors of exposures and events of outcome. These associations must be measured in quantitative form through simple mathematical calculations. The rates of occurrence of the events are evaluated with frequency measures; the association between exposures and outcomes, with measures of association or effect; and the impact that produces this association in the outcome, with measures of impact. These measures frequently generate confusion and its terminology poorly is understood. This article presents a revision updated and summarized of the definition and utility of these measures.

Key words

Incidence, prevalence, relative risk, odds ratio.

En todos los estudios clínicos las relaciones causales propuestas entre las variables se traducen en términos de probabilidad. Es decir, se trata de establecer si la probabilidad de ocurrencia de un fenómeno observado se debe a los factores que se sospecha intervienen en su génesis y no al azar. Para lograr este objetivo, cualquier investigación en salud debe medir la frecuencia de uno o varios eventos de interés y hacer comparaciones entre los diferentes grupos que se estudian, o en el mismo grupo a través del tiempo. La investigación debe también determinar si

la presencia de otros factores (exposición a un probable agente causal o intervención terapéutica) modifica la frecuencia del evento estudiado. Eso significa que debe concluir de una forma válida, por métodos estadísticos, si existe una asociación causal entre los factores de riesgo o de intervención y un desenlace clínico de interés. Suponiendo que las conclusiones de la investigación sean válidas, la utilidad de las mismas dependerá de la relevancia o el impacto que éstas tengan al aplicarlas en pacientes diferentes a los de la investigación, es decir en nuestros pacientes. Por ello

¹ Internista, Gastroenterólogo, Epidemiólogo. Centro de enfermedades digestivas, Hospital EL Tunal, Bogotá, Colombia.

² Internista, Gastroenterólogo, Epidemiólogo. Fundación Santa Fe de Bogotá. Bogotá, Colombia.

³ Internista, Gastroenterólogo, Epidemiólogo. Profesor de Gastroenterología. Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, Colombia.

Fecha recibido: 04-08-06 / Fecha aceptado: 29-08-06

el clínico debe estar en capacidad de interpretar las diferentes medidas que se expresan en los estudios publicados y tomar decisiones con base en su validez y su relevancia para el manejo de sus pacientes. Este artículo tiene como propósito describir de una forma breve y clara el fundamento y utilidad de las tres principales medidas empleadas en la investigación clínica: Medidas de frecuencia, medidas de asociación o efecto, y medidas de impacto.

MEDIDAS DE FRECUENCIA

Es común que los médicos se refieran a la ocurrencia de una enfermedad o un desenlace clínico en términos de *habitualmente, rara vez, ocasional, etc.*; a estos términos coloquiales cada quien le asigna su propia interpretación haciendo ver la dimensión del fenómeno de una forma sesgada e imprecisa. Sustituir las palabras por números permite hacer una afirmación en términos de probabilidad y proporciona una dimensión de medida más racional y comprensible para interpretar los eventos que se estudian, por ello es recomendable establecer la frecuencia en términos numéricos siempre que sea posible. Las medidas de frecuencia más utilizadas en la investigación clínica y epidemiológica son la prevalencia y la incidencia. A pesar de que diariamente leemos textos y revistas en los que se mencionan la incidencia y prevalencia de enfermedades o factores de riesgo, es común que sean usadas como sinónimos por parte de los médicos debido a la confusión que existe en sus definiciones.

Prevalencia

Es una proporción que expresa la frecuencia de una enfermedad o un evento en estudio en un momento determinado (1). Por ser una proporción nunca puede ser inferior a 0 o mayor de 1 en decimales (0 a 100%). Se expresa habitualmente como casos por 100 o por 1000, dependiendo de la frecuencia de la enfermedad o el evento de interés. El objetivo de los estudios de prevalencia es encontrar todos los individuos que tienen el evento de interés (una enfermedad o un marcador serológico, etc.) y determinar su proporción frente al número total de individuos que componen la población. Los primeros se asignan al numerador, y los últimos al denominador así (2):

$$P = \frac{\text{Número total de casos con la entidad existentes al momento } t}{\text{Población total en el momento } t} \times 10n$$

El mayor desafío de estos estudios es identificar adecuadamente a todos los individuos enfermos y determinar el total de la población en estudio (3). Esta población cambia de acuerdo con el tipo de estudio y puede ser de pacientes remitidos a una institución, pacientes hospitalizados, muestras de bancos de sangre, individuos de instituciones carcelarias, etc. En muchos casos no es posible determinar la totalidad de la población, y se hace un estimativo de la misma a través de un muestreo aleatorio (3). Es necesario expresar los resultados en términos que definan las características la población como edad, raza, género, área geográfica, etc., y los métodos diagnósticos (y sus características operativas como sensibilidad y especificidad) que se emplearon para identificar los casos.

Ejemplo: La incontinencia fecal tiene una prevalencia del 2,2% -15% en adultos caucásicos en estudios realizados por encuestas en una muestra aleatoria en comunidad y del 46% en pacientes de centros de cuidado de enfermería por revisión de historias clínicas (4).

La prevalencia de una enfermedad es afectada por varios factores como son duración de la enfermedad, letalidad, supervivencia de los enfermos, aumento de casos nuevos, migraciones. Con el avance tecnológico y de las terapias para el tratamiento de las enfermedades, hoy en día los pacientes pueden durar más tiempo vivos, incrementándose de hecho la prevalencia de la enfermedad. Ejemplos de esto son la insuficiencia renal crónica y la falla cardiaca congestiva. En resumen, la prevalencia depende de la incidencia y de la duración de la enfermedad, factores que no están relacionados con la causa; por ello los estudios de prevalencia no proporcionan pruebas claras de causalidad pero son útiles para valorar la necesidad de asistencia sanitaria y planificar el uso de los recursos en salud (1-3). Estos estudios se llaman de corte transversal, encuestas o sencillamente estudios de prevalencia.

Algunos textos clasifican la prevalencia en puntual (la que hemos definido) y de período (o lápsica). Esta última pretende identificar el número de casos enfermos a lo largo de un periodo determinado. Sin

embargo, esta medida es confusa y cada vez es menos empleada y en materia de investigación es mejor no utilizarla (1).

Incidencia

La incidencia de una enfermedad es el número de casos de dicha enfermedad que aparecen en una población susceptible durante un periodo de tiempo especificado (1, 5). A estos se les denomina casos nuevos o casos incidentes. En comparación con la prevalencia, la incidencia se determina identificando una población libre de la enfermedad o el evento (generalmente indeseable) y siguiéndola a lo largo del tiempo con pruebas específicas para cuantificar los individuos que adquieren la enfermedad. Este método es el que corresponde a los estudios de cohorte y permite no sólo determinar el volumen final de casos nuevos aparecidos durante el seguimiento sino también establecer relaciones causa-efecto entre determinadas variables o características de la población y la aparición de enfermedades específicas (1, 5). En consecuencia, la incidencia se concentra en el número de casos nuevos y su numerador corresponde a esta cifra, sin incluir los casos ya existentes al comienzo del período. Cuando la población que se estudia permanece constante durante el período de observación, ésta será el denominador, y la sumatoria de todos los casos nuevos al final del período será el numerador. Esta medida se conoce como incidencia acumular (IA) (1, 5) y se expresa en forma de proporción, al igual que la prevalencia. La IA mide la probabilidad de que un individuo desarrolle el evento en estudio (1, 5), por esta razón, la incidencia acumulada también se denomina riesgo (1). Su fórmula es la siguiente:

$$IA = \frac{\text{Número de personas que contraen la enfermedad en un período determinado}}{\text{Número de personas libres de la enfermedad en la población expuesta al riesgo en el inicio del estudio}}$$

Es frecuente que durante el período de seguimiento el tamaño de la población que se estudia cambie debido a la llegada nuevos sujetos con riesgo de enfermar o a la salida de otros por migración o pérdida del seguimiento. La estrategia metodológica para estos casos

consiste en integrar lo que aporta cada sujeto con su período individual de permanencia en el estudio a través de una medida llamada de persona-tiempo. Esta unidad de medida constituye el denominador en los estudios de incidencia con población cambiante y se denomina *tasa de incidencia o densidad de incidencia* y su fórmula es la siguiente (2);

$$TI = \frac{\text{Número de casos nuevos}}{\text{Suma de todos los periodos libres de la enfermedad durante el período}}$$

Así, un individuo seguido durante 8 años aporta 8 años-persona, esto es igual que 8 individuos seguidos por un año. Si estos fueran los únicos miembros de la población el denominador lo conformarían 16 personas-año. En conclusión las unidades persona-tiempo se combinan multiplicándolas dando como resultado una única medida de persona por unidad de tiempo.

Ejemplo: Se han detectado 1.200 casos nuevos de cáncer gástrico durante un período de 3 años en una población susceptible de 4 millones de personas, la tasa de incidencia sería:

$$\frac{1.200}{3 \times 4.000.000} \times 100.000 = 10 \text{ por } 100.000 \text{ por año}$$

Esto puede expresarse también como una tasa anual de 10/100.000 o como una tasa de 10 por 100.000 personas año. Las personas año se obtienen de multiplicar 4 millones de habitantes en riesgo por 3 años de periodo de observación y podría corresponder igualmente a 2 millones seguidas por 6 años.

En conclusión las medidas de incidencia y prevalencia están estrechamente relacionadas pero tienen propósitos distintos, que unidos son de gran utilidad para tomar decisiones sobre las intervenciones sanitarias. La incidencia permite predecir el riesgo que un individuo pueda padecer una enfermedad en el futuro ya que determina la cantidad de casos nuevos por períodos de tiempo y da una idea de qué tan a menudo esta enfermedad aparecerá a lo largo del tiempo. Es una excelente medida del riesgo que tienen los individuos de una población de presentar un evento en el futuro (1, 3, 5). La prevalencia, en cambio, permite estimar el riesgo de que un indi-

viduo seleccionado aleatoriamente en esa población presente la enfermedad en ese momento, no en los meses o años siguientes (1, 3, 5), y tiene utilidad en el ejercicio clínico diario cuando al valorar un paciente, dicha información nos puede proporcionar la probabilidad pretest de que el paciente tenga o no la enfermedad.

MEDIDAS DE ASOCIACIÓN O DE EFECTO

Las medidas de asociación son indicadores que evalúan la fuerza con la que un evento clínico de interés (efecto) se relaciona con un determinado factor que se presume como su causa (6, 7). En términos técnicos las medidas de asociación son comparaciones de incidencias entre dos grupos, aquellos que se exponen al factor causal estudiado y aquellos que no. Los métodos estadísticos establecen la magnitud de la diferencia observada entre estos grupos con respecto a la incidencia del evento de desenlace (efecto) y bajo ciertas circunstancias, estos métodos permiten realizar inferencias causales (5). Las medidas de asociación más sólidas son las que utilizan los datos de incidencia ya que esto permite asegurar que el efecto o desenlace clínico fue posterior a la exposición al supuesto factor causal y asegura esta relación de temporalidad causa- efecto. En los estudios en donde se puede establecer con precisión la incidencia de los eventos clínicos es en los estudios de cohortes y en los ensayos clínicos o de intervención. En muchos otros casos no es posible obtener información para calcular la incidencia, como sucede en los estudios transversales o de encuestas poblacionales y en la mayoría de los estudios de casos y controles. En estos casos es posible estimar de manera razonable la asociación entre el evento y la exposición en forma indirecta a partir de las prevalencias, como lo veremos más adelante.

Para ilustrar las diferentes medidas de asociación que se pueden emplear utilizaremos los datos del ensayo clínico de Lau y colegas (8). Un ensayo clínico controlado que tuvo como objetivo principal establecer la utilidad del omeprazol en infusión IV para prevenir la incidencia de resangrado en pacientes con hemorragia digestiva alta (HVDA) no varicosa después de

tratamiento endoscópico. Este estudio seleccionó una muestra de 240 pacientes con HVDA aguda por úlcera péptica gástrica o duodenal que tuvieron indicación de hemostasia endoscópica (Inyección de epinefrina y sonda caliente). Inmediatamente después de la endoscopia los pacientes recibieron una infusión de omeprazol IV o un placebo IV durante 72 horas. En forma aleatoria 120 pacientes fueron asignados al grupo de tratamiento, y los restantes 120 al grupo placebo. Durante todo el estudio hubo enmascaramiento (ocultación) del tipo de tratamiento que recibió cada individuo, por parte del paciente y de los investigadores. El estudio encontró, con un alto estándar de validación interna, que el resangrado fue más frecuente en los pacientes del grupo placebo: 27/120, 22.5% en el grupo que recibió el placebo vs. 8/120, 6,7% en el grupo que recibió el omeprazol ($p < 0.001$). Este ensayo clínico ha sido hasta la fecha la mejor prueba del beneficio del omeprazol en pacientes con HVDA no varicosa para prevenir la incidencia de resangrado. Vamos a tomar los datos de este estudio para aplicar e interpretar las medidas de asociación y de impacto. En la tabla 1 se presentan los datos del estudio

Tabla 1. Resultados de la administración de omeprazol IV en infusión durante 72 horas en pacientes con HVDA luego de terapia endoscópica (8)

	Recurrencia de sangrado	
	SI	NO
Omeprazol IV	8	112
Placebo	27	93
Total	35	205
		240

Para establecer si existe asociación entre el factor de exposición (tratamiento o placebo) y la frecuencia del evento de interés (resangrado) lo primero que debemos hacer es establecer la frecuencia de incidencia del evento entre los dos grupos.

Riesgo relativo (RR): Compara el riesgo de enfermarse en el grupo de expuestos a la intervención con el riesgo de enfermarse en el grupo de no expuestos a la intervención o al factor causal (5-7). Para calcularlo se divide la proporción de eventos en el grupo de expuestos al tratamiento (PE) por la proporción de eventos en el grupo de no expuestos (PNE) y tomando las cifras del ejemplo expuesto quedaría así:

$$RR = PE/PNE = a/(a+b) / c/(c+d) = 0,06/0,22 = 0,27$$

Esto significa que el riesgo de resangrado en una población de pacientes que reciban omeprazol IV después de practicárseles un procedimiento de hemostasia endoscópica es sólo el 27 % del riesgo de sangrado en el grupo que solo reciba el procedimiento endoscópico para la lograr la hemostasia; que en este caso al ser el 22%, sería así de un 6%. Es decir, por cada 100 pacientes que sangren en el grupo control, solamente sangrarán 27 en el grupo de tratamiento con omeprazole IV.

Una correcta interpretación de lo que realmente significa el RR es fundamental, hemos visto que con frecuencia la interpretación del mismo es errónea y esto genera a veces confusión y en otras terror histórico. En nuestro criterio la principal confusión que se da es que se interpreta al RR como una medida del tamaño del efecto y no de lo que realmente significa, que es una medida del efecto causal. Y es que finalmente, el riesgo relativo no es una medida de riesgo; de hecho todas las medidas de riesgo tienen dimensiones, tales como infecciones observadas por cada 100 ó 1000 personas, muertes por determinada enfermedad o evento por número de población expuesta, etc. Sin embargo, el riesgo relativo no tiene dimensiones; ya que al ser una relación entre dos riesgos (el de expuestos sobre el de no expuestos) cada una de las unidades de medidas del riesgo colocadas para su cálculo tanto en el numerador como en el denominador se anulan; dejando el riesgo relativo resultante calculado adimensional.

Por ejemplo, si una medicación baja el riesgo de morir de dos de cada 100 a 1 de cada 100, su riesgo relativo es de 0,5 que es el mismo como si bajara el riesgo de morir de dos de cada 1000 a 1 de cada 1000. De esta manera, en ambos casos uno no puede decir que por tener un riesgo relativo de 0,5 la medicación baja en un 50% el riesgo de muerte (si lo dijéramos así estaríamos hablando del tamaño del efecto); el cambio desde dos muertes por 100 (2%) a una muerte por 100 (1%) es 2%-1% = una disminución del riesgo de sólo 1% y de 2 muertes por 1000 (0,2%) a 1 muerte por 1000 (0,1%) sería de 0,1% de disminución del riesgo lo cual sí sería el tamaño del efecto de la intervención. Para complementar y hacer más digerible el concepto del riesgo relativo, supongamos que la terapia con Cox 2 selectivos tiene un RR de 1,35 con respecto a los Cox no selectivos para el desarrollo de infarto de miocardio. Esto no quiere decir que el consumo de Cox 2 selectivos incrementa en 35% el riesgo de padecer un infarto de miocardio; lo que significa es que con relación a los que consumen Cox no selectivos, el consumo de Cox 2 selectivos contribuye o participa causalmente en la aparición de infarto de miocardio (paga un peaje!) hasta en un 35%; o sea si el riesgo de infarto de miocardio en los que consumen Cox no selectivos fuera de 10% al cambiarlos a consumir Cox 2 selectivos su riesgo se incrementaría a un 13,5%; o sea lo elevaría en un 3,5%, cifra esta que si representaría el tamaño del efecto muy diferente a lo que significa el efecto causal anterior que sería de 35%.

Odds ratio (OR) o razón de productos cruzados (RPC) o razón de disparidades o riesgo relativo indirecto. El OR es una medida de asociación, que al igual que el RR permite establecer el grado de interacción entre los factores de supuesta causalidad y los eventos de desenlace (3-7). El OR es un cociente de *odds*. El *odds* es un término para el que no existe traducción equivalente en castellano, significa ventaja. Es un cociente de la probabilidad de que un evento ocurra frente a la probabilidad de que no ocurra (7). Para distinguir entre odds y probabilidades el ejemplo del dado se nos hace muy útil. Veamos, ¿cuál es la probabilidad de que al lanzar un dado una sola vez usted obtenga un 6? Sería 1/6 o sea 16% y cual

es la odds de sacar un 6 al lanzar un dado por una vez sería 1/5 o uno contra 5 que convertida a probabilidad sería 20%. Otro ejemplo muy usado es en el deporte, si afirmamos que la posibilidad de que un boxeador gane una contienda es de 6 a 2, significa que el *odds* de esa probabilidad es de 3. Al igual que el RR, el OR es una razón de proporciones, pero en este caso se divide la *odds* del evento en los expuestos sobre la *odds* del evento en los no expuestos (11). Esta medida se considera un riesgo relativo indirecto pues estrictamente hablando no se están utilizando las proporciones del evento sino las *odds*, que son una aproximación a los mismos. El cálculo es muy sencillo, se divide el número de casos que presentaron el evento sobre el número de casos que no lo presentaron, en los dos grupos y luego se divide el resultado del primer grupo sobre el segundo. En nuestro ejemplo el OR o RPC se calcularía así:

$$\text{OR o RPC} = (a/b) / (c/d) = 0,071 / 0,29 = 0,24$$

La interpretación es igual a la del RR, así un valor menor de 1 significa una disminución del riesgo de presentar el evento mientras que cifras mayores a 1 que la intervención aumenta el riesgo y un valor de 1 indica que no hay asociación. Como puede observarse la cifra es cercana al valor del RR (0,27), por esta razón el OR se considera una buena aproximación al RR. Cuando los riesgos son pequeños en ambos grupos (inferiores al 20%) el OR se aproxima bastante al RR, incluso puede ser idéntico; por esta razón, el OR es una medida que sirve para estimar el RR en forma indirecta. Sin embargo, cuando se trata de sucesos de alta frecuencia la discrepancia entre ambos se acentúa, por ello cuando el suceso en estudio es frecuente se recomienda usar el RR y no el OR (1).

De lo anterior se concluye que el RR o el OR se pueden utilizar como medidas de asociación en los estudios en los que se tienen los datos de incidencia como es el caso de los estudios experimentales y los estudios de cohorte. En los estudios transversales y de casos-control, sólo puede emplearse el OR puesto que en ellos se desconoce la incidencia del evento que se estudia. La razón por la que el OR se usa más que el RR es porque el primero puede emplearse en cualquier estudio (caso control, cohorte, ensayo clínico), por otro lado el OR permite examinar el

efecto de otras variables que puedan influir en esa asociación (Ej. edad, sexo, etc.) cuando se realizan pruebas de regresión logística múltiple y finalmente, el OR no varía aunque se cambie el orden de las categorías en cualquiera de las variables, lo que no ocurre con el RR (7, 9).

MEDIDAS DE IMPACTO

Son un grupo de medidas que nos dan una idea de la magnitud en la cual la exposición a una intervención experimental o un factor de riesgo afecta los desenlaces clínicos. Conocer esta magnitud o impacto, nos permite evaluar de una manera más objetiva la relevancia de estas intervenciones para tomar decisiones con nuestros pacientes.

Reducción del riesgo relativo (RRR). Es la reducción proporcional de la incidencia de desenlaces desfavorables entre los pacientes del grupo experimental y el grupo control (10). Se expresa en porcentaje

$$\text{RRR} = (\text{PNE} - \text{PE}) / \text{PNE} = (0,22 - 0,06) / 0,22 \times 100 = 73\%$$

Esta cifra significa que el tratamiento con omeprazol luego de la hemostasia endoscópica disminuye el riesgo de resangrado en un 73% con relación a lo que ocurre en los pacientes del grupo control. Entre mayor sea el RRR mayor será la eficacia del tratamiento. En forma rápida lo podemos calcular a partir del RR, determinando el complemento necesario para el 100% así, si un RR como en este caso que es del 27%, el RRR es del 73%, si el RR fuera del 20%, el RRR sería del 80%. $\text{RRR} = 1 - \text{RR}$.

La principal utilidad de la RRR es que ella nos aporta un significado clínico muy claro y evidente y es en cuanto se reduce (o se aumenta) el riesgo de aparición de un evento desfavorable como consecuencia de la exposición a un tratamiento o a un factor de riesgo específico. La reducción del riesgo relativo es muy utilizada para evaluar el impacto que tiene una intervención específica. La principal limitación de esta medida radica en el hecho de que sólo relaciona la diferencia entre los grupos de expuestos y no expuestos sin tener en cuenta la magnitud basal de estos desenlaces. En nuestro ejemplo, la RRR fue de 73%, una cifra aparentemente muy significativa

sobre la bondad del tratamiento. Sin embargo, si los desenlaces en ambos grupos hubieran sido 10 veces menores (0,006 en grupo omeprazol y 0,022 en grupo control) la RRR continuaría siendo 73% a pesar de que en este caso el tratamiento no tendría la misma importancia en modificar el riesgo de resangrado. Por esta razón es muy importante analizar la RRR en conjunto con la reducción del riesgo absoluto (RRA) que se expone en el siguiente párrafo.

Reducción absoluta del riesgo (RRA). Es la diferencia absoluta que se obtiene al restar la proporción de individuos que presentaron el desenlace clínico en el grupo de tratamiento (PE), de la proporción de los mismos en el grupo control (PNE).

$$RRA = PNE - PE = 0,225 - 0,066 = 0,16$$

Un resultado positivo, como éste, indica que el desenlace fue más frecuente entre el grupo de pacientes que estuvieron expuestos al tratamiento, uno negativo indicaría que fue menor en el grupo de intervención y uno igual a cero indicaría que no hay diferencia. En forma aislada, la RRA no tiene mayor interpretación que ésta, pero la verdadera utilidad de esta medida es que con ella se puede calcular el NNT una de las principales medidas de impacto utilizadas en epidemiología clínica para tomar decisiones en el tratamiento de pacientes.

NÚMERO NECESARIO A TRATAR (NNT)

El NNT es una medida que permite obtener una idea del número de individuos que debe recibir un tratamiento específico para obtener un desenlace favorable y se calcula dividiendo 1 sobre el RRA (10).

$$NNT = 1 / RRA = 1 / 0,16 = 6$$

Esto significa que se requiere tratar a 6 pacientes con infusión de omeprazol IV para obtener en un resultado favorable en 1.

NÚMERO NECESARIO A DAÑAR (NND)

En los estudios en donde la exposición al tratamiento se asocia a efectos indeseables se utilizan otras medidas que sirven para evaluar la magnitud de este daño, estas medidas son el incremento absoluto de riesgo (IAR) y el número necesario a dañar (NND). El incremento

de riesgo absoluto (IAR) se define como la diferencia absoluta en las proporciones de eventos adversos entre el grupo de tratamiento o experimental (PAE) y el grupo control (PAC) (10). El número necesario a dañar, NND (en inglés NNH: *number needed to harm*) se define como el número de pacientes en el grupo de tratamiento que se requieren para obtener un efecto indeseable o peligroso en uno de ellos (10), se obtiene calculando el inverso del IAR: $1/IAR$

Ejemplo: un ensayo clínico controlado doble ciego comparó la eficacia del tegaserod, 6 mg dos veces al día (n= 259) frente al placebo (n=261) en pacientes con síndrome de intestino irritable sin diarrea predominante en población asiática (11). El estudio demostró que los pacientes que recibieron el tegaserod tuvieron una mayor proporción de mejoría sintomática global comparado con el placebo (62% vs. 44%, respectivamente; $p < 0,001$) a las 12 semanas de seguimiento. Sin embargo, la diarrea severa fue un efecto indeseable que llevó a suspender el tratamiento en el 2,3% de los pacientes del grupo de tegaserod. Los cálculos de las medidas de impacto para este estudio serían las siguientes:

Reducción de riesgo absoluto	RRA = PE - PNE =	62% - 44%	= 18%
Número necesario a tratar	NNT = 1 / RRA =	1/0,18	= 5
Incremento absoluto de riesgo	IAR = PAE - PAC =	2,3% - 0	= 2,3%
Número necesario a dañar	NND = 1 / IAR =	1 / 0,023	= 43

Estos resultados significan que se necesita tratar a 5 pacientes para obtener el efecto favorable en 1 y que por cada 43 pacientes tratados con tegaserod se puede esperar diarrea significativa en 1, suficientemente severa como para que suspenda el tratamiento.

Probabilidad de ayuda versus daño (PAD)

Existe una forma de evaluar riesgo de ayudar *versus* dañar de una droga empleada en un estudio experimental como el anterior. Esta medida se denomina PAD (probabilidad de ser ayudado y dañado) se calcula enfrentando la probabilidad inversa del NNT y del NND así (12):

$$\text{Probabilidad de ayuda vs. Daño PAD} = (1/NNT) : (1/NND) = 1/5 : 1/43 = 8,6$$

Esto podría interpretarse como que el tratamiento con tegaserod es 8,6 veces más probable que le beneficie a que la ocasiona daño. Sin embargo, estos datos representan el riesgo promedio del beneficio y el daño de los pacientes seleccionados en este estudio y no sería adecuado aplicarlo como instrumento de decisión de un paciente individual. Los datos extraídos de los estudios clínicos no tienen en cuenta los riesgos en un paciente individual ni tampoco sus preferencias, basadas generalmente en sus temores (12). Podemos ajustar esta PAD a un paciente determinado, si conocemos algo de su riesgo individual. Esta información se puede obtener de la literatura disponible (otros ensayos similares, estudios de pronóstico, historia natural, etc.), la experiencia y el juicio clínico. Supongamos que luego de esa valoración se encontró que nuestro paciente tiene un riesgo 3 veces mayor de progresión en la severidad de la enfermedad que el grupo control ($f_t = 3$) y $1/3$ del riesgo de desarrollar efectos indeseables que los pacientes del grupo de tratamiento ($f_h = 0,33$). Adicionalmente, para evaluar las preferencias individuales de nuestro paciente le pedimos que califique lo que él considera peor entre la persistencia o progresión de la enfermedad y la presentación de un evento adverso (diarrea). Para esto le indicamos que le asigne un valor a cada uno de estos parámetros en una escala de puntuación que va de 0 a 1 en donde 0 equivale a la peor situación: la muerte; y 1 es la condición ideal: totalmente sano. Con estos resultados obtenemos un número absoluto que se denomina factor de gravedad “factor g”. Supongamos que nuestro paciente considera que la persistencia de los síntomas es algo muy malo y le da un valor de 0,1 y en cambio la posibilidad de presentar daño (diarrea) le representa menos temor y lo califica con 0,95, entonces el valor relativo del paciente o “factor g” es $0,95/0,1 = 9,5$. Esto significa que el paciente cree que padecer los síntomas del SII es 9,5 veces peor que tener diarrea a consecuencia del tratamiento. Con estos datos se puede realizar un ajuste del PAD que sirva de una manera más precisa para tomar decisiones individuales con nuestro paciente, así:

$$\begin{aligned} \text{PAD} &= [(1/\text{NNT}) \times f_t \times X_g] : [(1/\text{NND}) \times f_h] \\ &= [(1/5) \times 3 \times 9,5] : [(1/43) \times 0,33] \\ &= 750 \end{aligned}$$

En el análisis final nuestro paciente tiene una probabilidad individual de 760 veces de ser ayudado más que dañado por el tratamiento con tegaserod y no de 9 como se suponía inicialmente.

Finalmente, todas las medidas presentadas en este artículo, técnicamente hablando, son cálculos estadísticos realizados en muestras extraídas de una población determinada y son un estimativo puntual de lo que sucedería en la población que representan. Para precisar el rango dentro del cual puede variar este valor es necesario que cada una de estas medidas vaya acompañada de un intervalo de confianza al 95%, el cual corresponde al rango de valores dentro de los que el investigador tiene un 95% de certeza de que se encuentra el verdadero valor del evento que se pretende calcular en la población.

Referencias

1. Moreno-Altamirano A, Lopez-Moreno S, Corcho-Berdugo A. Principales medidas en epidemiología. *Salud pública Méx*, July/Aug. 2000, vol. 42, no.4, p.337-348.
2. MacMahon, Trichopoulos B. “Medidas de la frecuencia de las enfermedades”. En: *Epidemiología*. Madrid: Marban, 2001. p. 43-63
3. Ruiz A, Morillo LE. “Medidas de asociación, de frecuencia y de impacto”. En: *Epidemiología clínica: investigación clínica aplicada*. Bogotá: Editorial médica internacional Ltda., 2004. p. 181-94.
4. Nelson RL. Epidemiology of fecal incontinence. *Gastroenterology* 2004; 126: S3-S7.
5. Fletcher RH, Fletcher RW, Wagner EH. “Frecuencia”. En: *Epidemiología clínica, aspectos fundamentales*. Barcelona: Masson-Wiliams & Wilkins, 1998. p.43-95.
6. Sackett DL. On some clinically useful measures of the effects of treatment. *Evidence Based Medicine* 1996; 1: 37-8.
7. Fleiss JL. *Statistical methods for rates and proportions*. New York: John Wiley and Sons, 1981. p. 61-64.
8. Lau JYW, Sun JJY, Lee KKC, et al. Effect of intravenous omeprazole on recurrent bleeding after endoscopic treatment of bleeding peptic ulcers. *N Engl J Med* 2000; 343: 310-6
9. Sackett DL, Deeks JJ, Altman DG. Down with odds ratios! On some clinically useful measures of the

- effects of treatment. *Evidence Based Medicine* 1996; 1: 37-8.
10. Sierra F. Evidence – based medicine (EBM) in practice: applying number needed to treat and number needed to harm. *Am j Gastroenterol* 2005; 8: 1661-63.
 11. Kellow J, Lee OY, Chang FY, Et al. An Asia-Pacific, double blind, placebo controlled randomized study to evaluate the efficacy, safety, and tolerability of tegaserod in patients with irritable bowel syndrome. *Gut* 2003; 52: 671-76.
 12. Straus SE, Richardson WS, GLasziou P, Haynes RB. “Tratamiento”. En: *Medicina basada en evidencia, cómo practicar y enseñar la MBE*. Madrid: Elsevier España SA, 2006. p. 115-75.