

Oftalmología basada en la evidencia. Protocolo de lectura crítica de artículos sobre tratamiento (II)

JC. Mesa^{1,2}
O. García³
J. Lillo³
F. Mascaró³
S. Muñoz³
J. Arruga¹

Servicio de
Oftalmología
Hospital Universitari
Bellvitge
L'Hospitalet de
Llobregat
Barcelona

¹Doctor en Medicina
²Máster MBE
Colaboración
Cochrane
³Licenciado
en Medicina

Resumen

En el artículo anterior se expusieron las preguntas a las que debe responder un artículo sobre tratamiento y dimos respuesta a la primera de ellas, evaluando la validez de un estudio sobre el tratamiento de la hipertensión ocular: el *Ocular Hypertension Treatment Study*, publicado en la revista *Archives of Ophthalmology* en 2002. Utilizando ese mismo artículo como ejemplo, ahora responderemos a las dos preguntas restantes: cuál es la importancia de los resultados y cuál es su utilidad para nuestros pacientes.

Resum

A l'article anterior vam exposar les preguntes que ha de respondre un article sobre tractament i vam donar resposta a la primera, avaluant la validesa d'un estudi sobre el tractament de la hipertensió ocular: el *Ocular Hypertension Treatment Study*, publicat a la revista *Archives of Ophthalmology* l'any 2002. Utilitzant el mateix article com a exemple, ara responderem a les dues preguntes que resten: quina és la importància dels resultats i quina és la seva utilitat per als nostres pacients.

Summary

In the last paper we layed the three questions to make to a paper related to treatment and answered the first of them, evaluating the validity of a study on ocular hypertension: the *Ocular Hypertension Treatment Study* (OHTS), appearing in *Archives of Ophthalmology* in 2002. With this paper we will now answer the other two questions: What is the importance of the results? What is its usefulness for our patients?

¿Tienen importancia clínica los resultados?

En el primer artículo de la serie evaluamos la validez del estudio en cuestión¹. Ahora analizaremos la importancia y la utilidad de los resultados que nos proporciona. La importancia de los resultados se determina mediante la *magnitud* del efecto y la *precisión* del mismo. No se va a utilizar pues la significación estadística. La «famosa» p en realidad nos está indicando la probabilidad de cometer un error tipo I o, lo que es lo mismo, afirmar que existen diferencias entre los tratamientos cuando no las hay y únicamente las

hemos encontrado por azar. Si la muestra es de gran tamaño, diferencias de mínima magnitud pueden producir diferencias estadísticamente significativas. Debe remarcar que la diferencia estadística no tiene por qué coincidir con la diferencia clínicamente relevante. Así, podríamos encontrar que una diferencia de 3 puntos en una escala de dolor de 0 a 100 fuera estadísticamente significativa, pero no tendría ninguna importancia en la clínica diaria.

Respecto a la *magnitud* del efecto, en el caso de variables continuas, como el tiempo de supervivencia o la puntuación en una escala de dolor, el resultado se expresaría como diferencia de medias o de medianas

Correspondencia:
Juan Carlos Mesa Gutiérrez
Servicio de Oftalmología
Hospital Universitari Bellvitge
Feixa Llarga, s/n
08907 L'Hospitalet. Barcelona
E-mail: juancarlosmesa@
lycos.co.uk

(pero recuerde que diferencia clínica y diferencia estadística no tienen por qué coincidir). Sin embargo, lo más habitual es que el estudio utilice variables binarias (afectación de campo visual sí/no, afectación de la papila sí/no, muerte sí/no, recidiva tumoral sí/no, etc.). En este caso la magnitud del efecto se expresa mediante el riesgo relativo (RR), la reducción del riesgo relativo (RRR), la reducción absoluta del riesgo (RAR) y el número de pacientes a tratar (NNT). Si el artículo no ofrece estos resultados, al menos debe proporcionar los datos necesarios para su cálculo.

En el artículo que estamos utilizando como ejemplo los autores no nos proporcionan estos valores, pero los hemos calculado a partir de la Tabla 1². El evento registrado es el desarrollo de glaucoma primario de ángulo abierto a los 78 meses de seguimiento, por lo que un RR inferior a 1 nos indica que el tratamiento en estudio tiene un efecto protector.

El RR del tratamiento es 0,40 o, lo que es lo mismo, el riesgo de desarrollo de glaucoma en los tratados es 0,40 veces el de los no tratados. Esta medida se entiende más fácilmente si utilizamos la reducción del riesgo relativo (RRR): el riesgo de los tratados se reduce en un 60% respecto los controles. Si el RR fuera superior a 1 tendría un efecto perjudicial, ya que los tratados presentarían más probabilidad de desarrollo de glaucoma: un RR de 1,55 nos

indicaría un riesgo superior en un 55% respecto al grupo control.

Ni el RR ni la RRR tienen en cuenta el riesgo basal de la población, cosa que sí hace la diferencia de riesgos o reducción absoluta del riesgo (RAR), que nos permitirá calcular el efecto de manera absoluta. La RAR tiene la particularidad de que es pequeña cuando los riesgos en los grupos son bajos, mientras que la reducción del riesgo relativo (RRR) permanece constante. Veamos un ejemplo: en la Tabla 2 se muestran los resultados obtenidos con dos fármacos que se comparan contra placebo para curar una enfermedad. Se puede apreciar cómo ambos fármacos poseen el mismo RR y RRR, pero es la RAR (y en consecuencia el NNT) la que nos indica que el efecto del fármaco A es superior, ya que se aplica sobre una población con mayor riesgo basal. Esta peculiaridad es utilizada a menudo por la industria farmacéutica para promocionar sus productos, bien ofreciendo el RR o el RRR y ocultando la RAR si ésta es muy pequeña, bien ofreciendo las cifras que se obtienen en población con alto riesgo pero ofertando el producto también para población con bajo riesgo, donde el beneficio del tratamiento es a menudo desdeñable.

En cualquier caso, la mejor medida para expresar la eficacia *clínica* de una medida terapéutica es el NNT, o número de pacientes a tratar con el tratamiento

	Nombre	Fórmula	OHTS	IC95%
Re	Riesgo en expuestos al tratamiento en estudio	Nº de eventos/Total de pacientes en esa rama	0,04 (4%)	3,1-6%
Rc	Riesgo en el grupo control	Nº de eventos/Total de pacientes en esa rama	0,10 (10%)	8,7-13,1%
RR	Riesgo relativo	Re-Rc	0,4 (40%)	0,29-0,61
RRR	Reducción del riesgo relativo	1-RR o Rc-Re/Rc	-0,58 (-0,58%)	-71,3 a -39%
RAR	Reducción absoluta del riesgo	Rc-Re	-0,06 (-6%)	-8,9 a -3,7%
NNT	Número de pacientes a tratar	1/RAR (si RAR expresado como proporción). 100/RAR (si RAR expresado como porcentaje)	-16,6	-28 a -12

Tabla 1.
Magnitud y precisión del efecto en el estudio OHTS

	Muerte		RR	RRR	RAR	NNT
	Control	Experimental				
Fármaco A	0,20	0,12	0,6	0,4	0,08	12
Fármaco B	0,015	0,009	0,6	0,4	0,006	167

Tabla 2.
Ejemplo con dos fármacos imaginarios

experimental –respecto a lo que hubiera pasado si recibieran el tratamiento control (placebo)– para evitar un evento negativo (p. ej., desarrollo de glaucoma) o producir uno positivo (p. ej., curación). Y es la mejor medida porque exactamente eso es lo que necesita saber el clínico: cuántos pacientes ha de tratar con el nuevo tratamiento para curar a uno de ellos. En el caso de que se estudien efectos adversos se denomina número necesario para perjudicar (NNP): cuántos pacientes hay que tratar para producir un efecto indeseable. Como se muestra en la Tabla 1, el NNT se obtiene a partir de la RAR.

En el estudio OHTS² por cada 16,66 pacientes tratados con antihipertensivos se evitaría un glaucoma primario de ángulo abierto, lo que significa que el tratamiento es tremendamente ineficaz en este grupo de población. Es importante no fijarse solamente en la RRR, sino también en la RAR. Con una RAR=25%, NNT es 4 mientras que con RAR=0.25% el NNT es 400: habría que tratar a 400 personas para evitar que 1 se convierta de HTO a glaucoma. El NNT disminuye conforme la PIO aumenta.

Además, también hay que tener en cuenta que la mayoría de tratamientos tienen efectos adversos que también se presentarán con cierta frecuencia. Para aquellos tratamientos con NNT elevados habrá que sopesar los posibles efectos adversos y el costo. Como norma general, *icon NNT grande usar sólo si el tratamiento es barato, fácil e inocuo!*

Lamentablemente, no podemos saber con certeza la reducción real del riesgo en los pacientes tratados. Los resultados obtenidos en la Tabla 1 no son más que una estimación puntual del efecto real en la muestra seleccionada. Si tuviéramos a toda la población y no únicamente esta muestra, ¿el efecto sería el mismo? Para conocer la estimación real debemos calcular la *precisión* de nuestro resultado. Si es poco preciso es posible que el efecto estimado esté lejos del valor real. Esta precisión se cuantifica mediante el cálculo del intervalo de confianza (IC): podemos estimar un intervalo donde se encontrará el valor real en el 95% de los casos. Este 95% se acepta por consenso. Se puede trabajar con un intervalo de confianza del 90 o del 99%, pero

cuanto mayor sea, mayor población será necesaria para estimar un intervalo de confianza estrecho.

Una vez obtenido el IC, habrá que observar si los resultados son estadísticamente significativos. Recuerde que para el RR el intervalo de confianza no debe incluir la unidad y para el NNT no debe incluir el 0. Si así fuera no podría sacarse ninguna conclusión útil del estudio, ya que no se habría demostrado diferencias entre ambos tratamientos. En caso de que el NNT no incluya el 0 (existen diferencias entre los tratamientos) habrá que observar los límites del intervalo y decidir, en función de su experiencia clínica, si le parecen asumibles. Un ejemplo: en el ensayo CAPRIE³ de aspirina contra clopidogrel para prevención de eventos isquémicos cardiovasculares y cerebrales en población de riesgo –un ensayo financiado por la industria farmacéutica– aunque la reducción del riesgo relativo fue estadísticamente significativa (RRR 8,7%, p=0,043), el NNT fue de 197, con un IC 95% entre 84 y 1.001. Esto significa que es posible que se tuviera que tratar con clopidogrel a 1.000 pacientes para curar a uno más de los que se curarían usando aspirina. Si comparamos los precios de ambos fármacos (el clopidogrel es mucho más caro) no parece una decisión racional tratar a toda la población en riesgo de evento isquémico con el nuevo fármaco. El clopidogrel puede ser eficaz pero, con su precio, resulta extremadamente ineficiente.

Si el artículo no incluye el intervalo de confianza, éste puede obtenerse a través de la calculadora que ofrece la página web de la red CASPe⁴ (una sencilla página de EXCEL), o mediante la fórmula que ofrece la guía de la universidad de Oxford⁵ (Figura 1).

¿Me resultarán útiles los resultados?

¿Pueden aplicarse estos resultados a mis pacientes?

Para responder a esta pregunta debemos plantearnos si nuestros pacientes, de haber estado en el estudio, hubieran sido incluidos en él, aunque quizá es más sencillo hacerlo al revés y preguntarnos si existe alguna razón por la que los resultados del estudio no sean aplicables a nuestros pacientes.

Una cuestión diferente es si su paciente se corresponde con un subgrupo de los incluidos en el estudio. ¿Qué hacer en ese caso? La primera cuestión es observar si los autores han realizado algún análisis de subgrupos, una situación relativamente frecuente

Figura 1.
Fórmula para el cálculo del IC95% del RAR*

$$IC_{95\%} RAR = RAR \pm 1,96 \sqrt{\frac{Rc(1-Rc)}{N. \text{pacientes control}} + \frac{Re(1-Re)}{N. \text{pacientes exp}}}$$

*Con los límites superior e inferior del RAR se obtienen los límites superior e inferior del NNT

- Alta diferencia del tratamiento entre subgrupos.
- Baja probabilidad de que las diferencias se deban al azar.
- El análisis de subgrupos se había previsto como hipótesis al comenzar el estudio.
- La diferencia entre subgrupos se reproduce en otros estudios.

Tabla 3.
Crterios para la aceptación de análisis de subgrupos

cuando los resultados globales no muestran una clara superioridad del tratamiento en estudio y se intenta obtener mejores resultados en algún subgrupo. En muchas ocasiones estos análisis no estaban planificados al inicio del estudio, y sólo se recurre a ellos una vez obtenido el resultado global. Se pueden aceptar este tipo de análisis si se cumple alguno de los criterios de la Tabla 3⁶.

¿Se tuvieron en cuenta todos los resultados clínicamente importantes?

Es importante que la variable resultado del estudio (*end point*) sea una variable clínicamente relevante cuya mejora justifique el uso del tratamiento. En el caso que nos ocupa se trata del desarrollo de glaucoma. Sin embargo, algunos estudios utilizan variables de valoración final indirectas (*substituted end points*) como podrían ser, disminución de PIO en 2-3 mmHg sin especificar el límite inferior (disminución de PIO <24 mmHg), diferencias en el anillo retiniano “escasamente detectables” o “clínicamente significativas”. *Que el tratamiento mejore esos parámetros no significa que sea necesariamente beneficioso para el paciente*⁶.

El estudio también debe considerar posibles efectos nocivos del tratamiento, que permitan sopesar el riesgo de seguir el tratamiento. En el estudio que nos ocupa se consideraron también como resultados secundarios el desarrollo de síntomas sistémicos u oculares secundarios al tratamiento utilizado.

¿Compensan los beneficios del tratamiento los posibles efectos adversos y los costes?

La respuesta a esta pregunta supone valorar globalmente los beneficios/perjuicios del tratamiento en nuestro paciente, junto con otras valoraciones que en principio pueden parecer más complejas, como el coste económico del tratamiento. En este apartado será de gran valor la experiencia personal para valorar cuestiones como la dificultad para aplicar el tratamiento, bien por motivos técnicos, bien por mala

adherencia al mismo por parte del paciente, o por las dificultades logísticas que pueda suponer. Si valora la introducción de un nuevo colirio antihipertensivo tendría que valorar quién costearía el tratamiento, etc., una serie de cuestiones que sólo se pueden responder desde la experiencia y el conocimiento de las particularidades de cada caso.

Conclusiones: hipertensión ocular y tratamiento

Aunque en principio pueda parecer farragoso hemos visto cómo, a partir de los datos de un artículo válido y utilizando unas sencillas herramientas, es posible cuantificar el efecto de un tratamiento determinado y obtener conclusiones útiles para la clínica diaria. En nuestro caso, las conclusiones serían, en primer lugar, que no todos los individuos con PIO alta deben ser tratados. La decisión de instaurar tratamiento debe tener en cuenta muchos factores, como:

- La baja incidencia de glaucoma primario de ángulo abierto entre los individuos con HTO en los diferentes estudios de base poblacional.
- La conveniencia de un tratamiento a largo plazo: efectos adversos, coste.
- El riesgo individual de desarrollar GPAA.
- La probabilidad individual de beneficio por el tratamiento.
- El estado general de salud del individuo y su esperanza de vida.

Ello justifica lo que ya nos suele indicar las revisiones Cochrane: se precisarán estudios aleatorios de mayor tamaño y con revisiones a largo plazo para establecer la pauta a seguir y conocer el tipo de beneficio que puede conseguirse para estos pacientes, antes de establecer las indicaciones definitivas de un tratamiento caro y no exento de complicaciones.

Bibliografía

1. Mesa JC, García O, Lillo J, Mascaró F, Arruga J. Oftalmología basada en la evidencia: Protocolo de lectura crítica

- de artículos sobre tratamiento. *Annals d'Oftalmologia* 2008;16(1):22-32.
2. Kass M, Heuer D, Higginbotham E, Johnson C, Keltner J, Miller P, Parrish R, Wilson M, Gordon M. The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2002;120:701-8.
 3. CAPRIE steering comitee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events. *Lancet* 1996;348:1329-39.
 4. <http://www.redcaspe.org/herramientas/descargas/tratamientos.xls>.
 5. http://www.cebm.net/worksheet_therapy.asp.
 6. Guyatt GH, Sackett DL, Cook DJ. Guías para usuarios de la literatura médica. II Cómo utilizar un artículo sobre tratamiento o prevención. *JAMA* 1994;271:59-63.