

SECCIÓN DOCENTE

## Precauciones en la lectura e interpretación de un artículo biomédico. Y III: balance entre riesgo y beneficio

V. J. Escrig

*Servicio de Cirugía General y Digestiva. Hospital General de Castellón. Castellón de la Plana*

### INTRODUCCIÓN

La tercera gran precaución que debemos adoptar ante la lectura de un ensayo clínico que compare un tratamiento nuevo (N) con otro estándar (E) es la de no dejarnos llevar por un optimismo excesivo ante unos resultados prometedores. Este problema puede ocurrir con frecuencia, y suele estar inducido porque los autores acostumbra a resaltar más los efectos beneficiosos que los daños importantes del nuevo tratamiento. Es una tendencia, si se quiere, lógica y humanamente explicable, pero no exenta de cierto peligro, especialmente si median intereses comerciales o de algún otro tipo. El problema de los daños aún no está suficientemente desarrollado en las normas CONSORT, al que sólo dedican el ítem 19, si bien ya ha habido propuestas para abordarlo más a fondo (1). Un ejemplo muy característico, y que afecta a los que tratamos pacientes oncológicos, está representado por los esquemas de neoadyuvancia cuando se comparan con la cirugía sola de un tumor, tomada esta última como grupo control o tratamiento estándar. Posiblemente, sea este uno de los escenarios donde más pertinente sea el realizar algún tipo de balance riesgo-beneficio, antes de tomar una decisión de cambio. La razón radica en que la neoadyuvancia tiene sus propios efectos adversos que pueden, de alguna manera, sumarse a los de la cirugía, efectos adversos que podrían no ser siempre de pequeña entidad.

### UNA FORMA FÁCIL DE BALANCEAR

La mayoría de los balances riesgo-beneficio, en medicina clínica, están basados en los conocidos NNT (núme-

ro necesario para tratar) y NND (número necesario para dañar). Matemáticamente, el NNT es el inverso de la diferencia entre efectos beneficiosos de N y de E (Fig. 1). Si, por ejemplo, vale 10, significa que debemos tratar a 10 pacientes con N para obtener un beneficio adicional al que se obtendría con E. Si tratamos 1000 casos con N, cabría esperar obtener  $1.000/10 = 100$  beneficios que no se hubieran obtenido con E. Naturalmente, es una medida promedio, porque obtener todo el beneficio acumulado en un caso a costa de ningún beneficio en los restantes, es algo que no se da en la realidad, pero su éxito reside en que proporciona una magnífica idea del esfuerzo terapéutico a realizar con N para obtener un beneficio neto o palpable. Frente a él está el NND, que asimismo es el inver-

Supongamos que con N logremos beneficiar a un 40% de pacientes, mientras que con E esta cifra fuera un 30%:

$$\bullet \text{ NNT} = \frac{1}{0,4 - 0,3} = 10$$

Supongamos que N produce daños destacables a un 8% de pacientes, mientras que con E esta cifra fuera un 5%:

$$\bullet \text{ NND} = \frac{1}{0,08 - 0,05} = 30$$

$$\bullet \text{ Balance riesgo-beneficio: NND/NNT} = 30/10 = 3$$

$$\bullet \text{ NRR (adverso)} = \text{NNT} \times 8\% = 10 \times 0,08 = 0,8$$

$$\bullet \text{ NNT umbral} = \text{NNT/NRR (adverso)} = 10/0,08 = 12,5$$

(Beneficio/daño)

N: tratamiento nuevo; E: tratamiento estándar; NNT: número necesario para tratar con N; NND: número necesario para dañar con N; NRR: número restante en riesgo para N (en este caso, de efectos adversos).

*Correspondencia:* V. Javier Escrig Sos. Servicio de Cirugía General y Digestiva. Hospital General de Castellón. Avda. Benicasim s/n. 12004 Castellón de la Plana. e-mail: jescrig@comcas.es

Fig. 1. Cálculos seguidos en los ejemplos.

so pero de la diferencia de daños producidos entre N y E. Esta medida puede abarcar, bien un efecto adverso concreto, bien un conjunto de efectos adversos destacables. En cualquier caso, por ejemplo, si valiera 30, vendría a decir que cabe esperar un efecto adverso adicional (a causa de aplicar N en lugar de E) por cada 30 casos tratados con N.

El balance riesgo-beneficio tiene sentido siempre que N produzca más efectos indeseables que E. Cuando ello ocurra, basta con confeccionar un cociente entre NND y NNT, colocando siempre en el numerador el NND. En el ejemplo anterior,  $30/10 = 3$  significa que es posible esperar 3 beneficios adicionales por cada efecto adverso también adicional, imputables a la utilización de N. Si este cociente es menor que la unidad, N es ciertamente muy peligroso y su uso sería difícilmente justificable, pero esto es raro que ocurra. Generalmente, será mayor que 1 tal como se ve en el ejemplo, y en esta circunstancia, lo conveniente es acabar de cuantificar el balance riesgo-beneficio extrapolando lo que nos sucedería a nosotros mismos si aplicáramos N a nuestros pacientes, en un periodo de tiempo determinado. Pongamos que en un año tratáramos 30 pacientes con N. Podríamos esperar, en promedio, unos 3 beneficiados, 1 dañado, y 26 en los que el resultado habría sido idéntico al de emplear el tratamiento convencional, es decir, el hecho de aplicar N en lugar de E no habría resultado ni más útil ni más perjudicial. A partir de aquí viene ya la toma de decisión según la impresión que nos produzcan estas cifras, pero también según los costes adicionales que suponga aplicar N. La percepción y posterior interpretación de estas cifras por parte del clínico puede ser variable de unos a otros, pero por lo menos será una percepción bien fundamentada y exenta de optimismos inconsistentes.

Esta forma de proceder es, posiblemente, una de las más simples y accesibles, a la vez que eficaz (2,3). Existen otros procedimientos quizás más exactos o precisos, mucho más completos, pero también más complejos, igualmente basados en los NNT, NND, así como en los costes (4-8). Sin embargo, pierden utilidad práctica e inmediatez en su comprensión y uso por parte del clínico, más preocupado de aquilatar con facilidad los resultados manifiestos que pueda obtener que de la bondad de los modelos matemáticos.

## ANÁLISIS POR GRUPOS DE PACIENTES

Aún siendo cierto todo lo anterior, podemos poner la objeción de que este método nos ofrece un resultado muy global, exento de matices en cuanto a que no todos los pacientes son de igual gravedad y pronóstico, por lo tanto, que es posible que N fuera más eficaz en unos subgrupos de enfermos que en otros, con lo cual un balance riesgo-beneficio particular podría ser bastante diferente al del conjunto.

Si queremos matizar por subgrupos, otra forma muy sencilla de proceder consiste en calcular un "NNT umbral" que de alguna manera contenga también información sobre los riesgos de aplicar N. Si a aquel NNT general, referido al conjunto de beneficios de N, le multiplicamos la tasa de efectos adversos de N, obtenemos una medida que nos dice, en promedio, cuantos casos tratados, de aquellos que no presentarán beneficio alguno, son susceptibles por el contrario, de sufrir tales efectos adversos. Si la tasa de efectos adversos de N fuese del 8%,  $10 \times 0,08 = 0,8$  (Fig. 1), es decir, habría casi un efecto adverso junto a un beneficio neto dentro de esos 10 pacientes teóricos. Si valiera 4, serían 4 efectos adversos por cada beneficio, etc. A esta medida se la denomina NRR (9) o "número restante en riesgo", en este caso, en riesgo de efectos indeseables a causa del tratamiento.

El NNT umbral beneficios/daños para N sería el cociente  $NNT/NRR$ :  $10/0,8 = 12,5$ . Cualquier subgrupo de pacientes cuyo NNT específico fuese menor que este umbral, presentaría claros beneficios al recibir N con respecto al promedio, habiendo sido considerados también los daños potenciales. El esfuerzo terapéutico, daños incluidos, sería así más rentable (menor) que para el conjunto de casos. Evidentemente, ocurriría lo contrario con NNT específicos más elevados que el umbral. Quizás el lector se haya percatado de que en este planteamiento se da igual importancia o utilidad a un daño que a un beneficio. Pudiera ser que ello no fuese siempre lo apropiado, en cuyo caso habría que hacer un pequeño ajuste al NRR. Por ejemplo, si a un daño le damos el 90% de importancia que un beneficio, el NRR de 0,8 habría que multiplicarlo por 0,9 obteniendo así un NRR ajustado de 0,72. El nuevo NNT umbral ascendería de esta manera a 13,8 lo cual supone un margen de beneficio algo mayor para un subgrupo.

Muchas veces, los clínicos utilizamos de forma intuitiva estos razonamientos, y si hay cierta sensatez, las conclusiones pueden llegar a ser similares a las derivadas de los cálculos. Siguiendo el ejemplo de los nuevos tratamientos neoadyuvantes, es posible que sus resultados globales, aún siendo algo favorables, no nos acaben de convencer en cuanto a su utilidad y riesgos, o costes. Lo que algunos hacen entonces a la cabecera del paciente es seleccionar sólo los casos más graves para aplicarlos, a la espera de que nuevos estudios clarifiquen la situación. En realidad, lo que estaríamos haciendo intuitivamente es seguir el anterior razonamiento matemático: es muy probable que el NNT de los tumores  $T_3N_2M_0$  sea mucho más bajo que el umbral, al contrario del NNT de los tumores  $T_2N_0M_0$ .

## CONCLUSIÓN

La medicina basada en la evidencia implica también cuantificar los efectos de una intervención, aunque sea de una forma muy general, antes de tomar decisiones. Y no es erróneo afirmar que el valor añadido de unas simples

multiplicaciones o divisiones está en que dan un fundamento innegable a la toma de decisión, si no es que evitan alguna sorpresa no captada por la intuición clínica, o por la lectura acrítica de la literatura.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ioannidis J, Evans S, Gotzsche P, O'Neil R, Altman D, Schulz K, et al. Better reporting of harms in randomized trials: An extension of the CONSORT statement. *Ann Intern Med* 2004; 141: 781-8.
2. Simon SD. *Statistical evidence in medical trials. What do the data really tell us?* New York: Oxford University Press; 2006.
3. Glasziou P, Guyatt GH, Gordon H, Dans AL, Dans LF, Strauss S, et al. Applying the results of trials and systematic reviews to individual patients. *Evidence-Based Medicine* 1998; 3: 165-6.
4. Djulbegovic B, Hozo I, Fields KK, Sullivan D. High-dose chemotherapy in the adjuvant treatment of breast cancer: Benefit/risk analysis. *Cancer Control* 1998; 5: 394-405.
5. Riegelman R, Schroth WS. Adjusting the number needed to treat: Incorporating adjustments for the utility and timing of benefits and harms. *Med Decis Making* 1993; 13: 247-52.
6. Schulzer M, Mancini GB. "Unqualified success" and "unmitigated failure": Number-needed-to-treat-related concepts for assessing treatment efficacy in the presence of treatment-induced adverse events. *Int J Epidemiol* 1996; 25: 704-12.
7. Sinclair JC, Cook RJ, Guyatt GH, Pauker SG, Cook DJ. When should an effective treatment be used? Derivation of the threshold number needed to treat and the minimum event rate for treatment. *J Clin Epidemiol* 2001; 54: 253-62.
8. Shakespeare TP, GebSKI VJ, Veness MJ, Simes J. Improving interpretation of clinical studies by use of confidence levels, clinical significance curves, and risk-benefit contours. *Lancet* 2001; 357: 1349-53.
9. Massel D, Cruickshank MK. The number remaining at risk: An adjunct to the number needed to treat. *Can J Cardiol* 2002; 18: 254-8.