

## DAR SENTIDO A EVIDENCIAS: ASPECTOS CLAVES A VALORAR EN LOS ENSAYOS CLÍNICOS SOBRE MEDICAMENTOS

Fraga Fuentes MD. Servicio de Farmacia  
Tenías Burillo JM. Unidad de Apoyo a la Investigación  
Ruiz Martín de la Torre R, López Sánchez P, Jerez Fernández E, Valenzuela Gámez JC.  
Servicio de Farmacia  
Hospital General La Mancha Centro

*Valorar los ensayos clínicos sobre medicamentos es más fácil de lo que pensamos, sólo es necesario considerar una serie de puntos fundamentales, validez interna, resultados y aplicabilidad y utilizar una lista guía para poder interpretarlos adecuadamente.*

### INTRODUCCIÓN

A la hora de tomar decisiones sobre la elección del mejor tratamiento para el cuidado de los pacientes, es necesario analizar cuidadosamente las evidencias disponibles. El ensayo clínico con asignación aleatoria (ECA) se considera como el patrón oro para responder a las preguntas sobre la eficacia de una intervención<sup>a</sup>. Pero no por el hecho de ser un ECA es suficiente, sino que debe cumplir una serie de requisitos para que se considere de calidad y sea útil en la toma de decisiones. Antes de analizar un ECA debemos plantearnos tres preguntas:

- ¿Hasta qué punto son válidos los resultados de este estudio?
- ¿Cuáles son los resultados?
- ¿Podré aplicar estos resultados a mis pacientes?

En este boletín pretendemos analizar los puntos claves de los ECAs, y dar unas sencillas instrucciones para saber distinguir los ECAs de calidad.

### ¿CÓMO ESTÁ DISEÑADO EL ESTUDIO? ESTRUCTURA

El diseño clásico de un ensayo clínico supone la comparación en paralelo de dos grupos de pacientes. Un grupo recibe la nueva terapia a evaluar y se denomina experimental y el otro recibe una terapia estándar o un placebo y se denomina control. Idealmente, debería utilizarse como comparador la mejor opción terapéutica disponible hasta el momento. La razón para crear dos grupos de comparación radica en que el

efecto observado en un solo grupo es el compendio de diferentes elementos: la evolución natural de la enfermedad, el efecto Hawthorne (cambios en el comportamiento del paciente por saberse estudiado), el efecto placebo y el efecto del tratamiento.

Existen diferentes gráficos para analizar los puntos a valorar en los ensayos clínicos, entre ellos el enfoque GATE<sup>1</sup> que, consideramos, puede ser muy instructivo (figura 1). En la valoración crítica con el acrónimo RAMMbo determinamos los sesgos más importantes<sup>3</sup>.

**Reclutamiento** : ¿A quién representan?  
**Asignación**: ¿Fue la asignación a los tratamientos aleatoria?  
¿Fueron los grupos similares al inicio del ensayo?  
**Mantenimiento** : ¿Fueron los grupos tratados igualmente? ¿Fueron los resultados determinados y analizados para la mayoría de los pacientes?  
**Medidas**: ¿Estuvieron los pacientes y los clínicos cegados (blinded) al tratamiento? ¿Fueron medidos los resultados de forma objetiva y estándar?  
Estadísticas del estudio (p e IC).

### Elementos claves en la evaluación de un ensayo clínico

#### - Selección de la muestra de estudio

Deberíamos valorar esencialmente dos aspectos:

*Cuáles han sido los criterios de selección para confeccionar la muestra.* En los ensayos clínicos, con el objetivo de conseguir muestras homogéneas y cumplidoras, se utilizan criterios de selección (inclusión y exclusión) estrictos. Estos criterios afectan sobre todo a la validez externa del estudio y por tanto a su capacidad de generalizar los resultados.

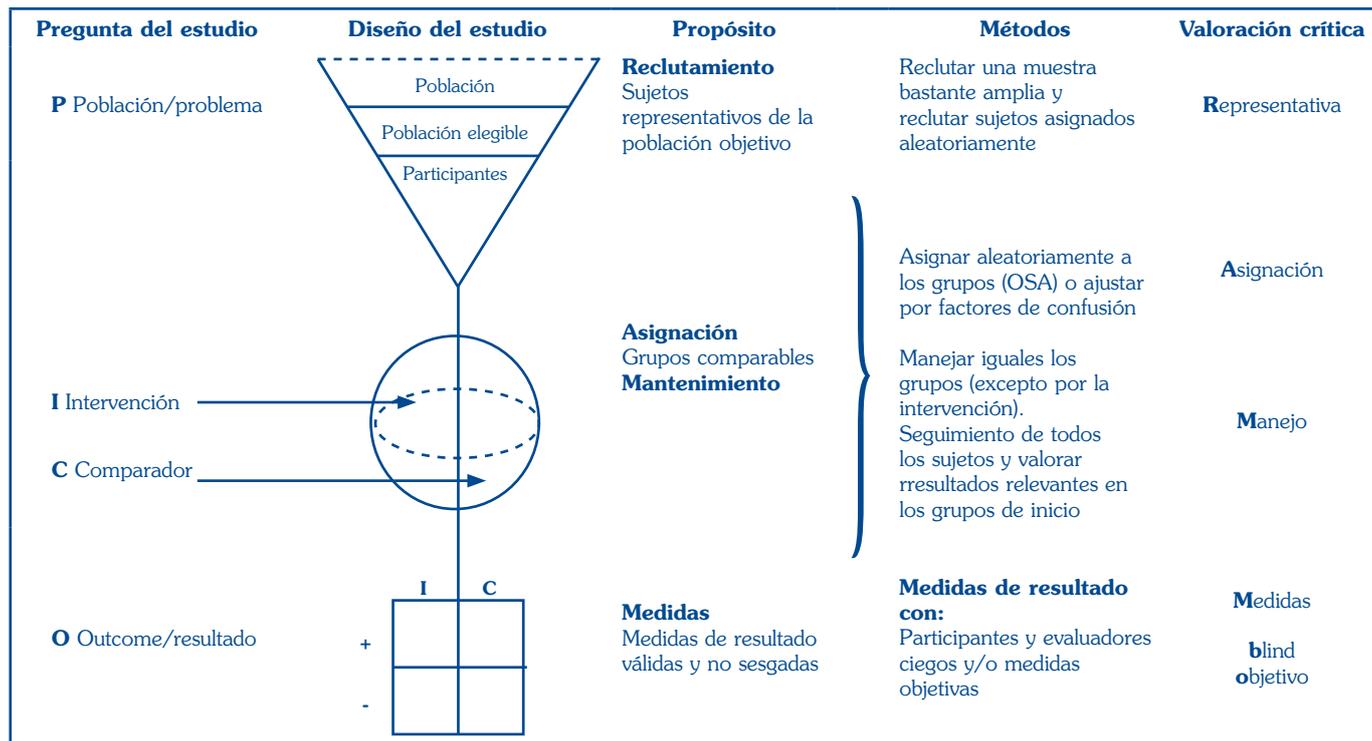
*El tamaño muestral.* El cálculo del tamaño muestral se debería realizar con el objetivo de conseguir un número mínimo de pacientes para detectar, con una determinada probabilidad, un efecto clínicamente relevante. En ocasiones se selecciona un número de pacientes insuficiente o incluso

<sup>a</sup> Lo ideal es disponer de ensayos comparativos directos, aunque la mayoría de las ocasiones no disponemos de los mismos y se tiende a las comparaciones indirectas. Aunque no es el objetivo de este boletín, antes de interpretar las comparaciones indirectas, como mínimo, debemos analizar si existe homogeneidad clínica, estadística y metodológica.

excesivo con el objeto de detectar diferencias clínicamente irrelevantes cuyo resultado sea considerado estadísticamente

significativo. La significación estadística y la relevancia clínica no son conceptos sinónimos aunque tampoco antagónicos.

**Figura 1: Estructura de un estudio de investigación comparativa (Adaptado de Glasziou P et al<sup>2</sup>)**



**- Asignación aleatoria**

Una vez que tenemos claro que hemos de crear dos grupos, uno experimental y otro de comparación o control, debemos pensar cómo conseguimos que ambos grupos sean comparables de partida. Para crear grupos comparables en un ensayo clínico, debemos utilizar el azar (algo parecido a tirar una moneda al aire y decidir según el resultado el grupo al que asignamos a cada paciente, experimental o control)

Generación de una secuencia aleatoria

Actualmente se pueden utilizar aplicaciones informáticas que generen secuencias de números aleatorios (por ej. programa EPIDAT). La secuenciación se puede realizar de forma estratificada (garantizando la igualdad de algunos factores que se consideren esenciales, como por ejemplo la edad, sexo o centro) y por bloques (se basan en permutaciones aleatorias

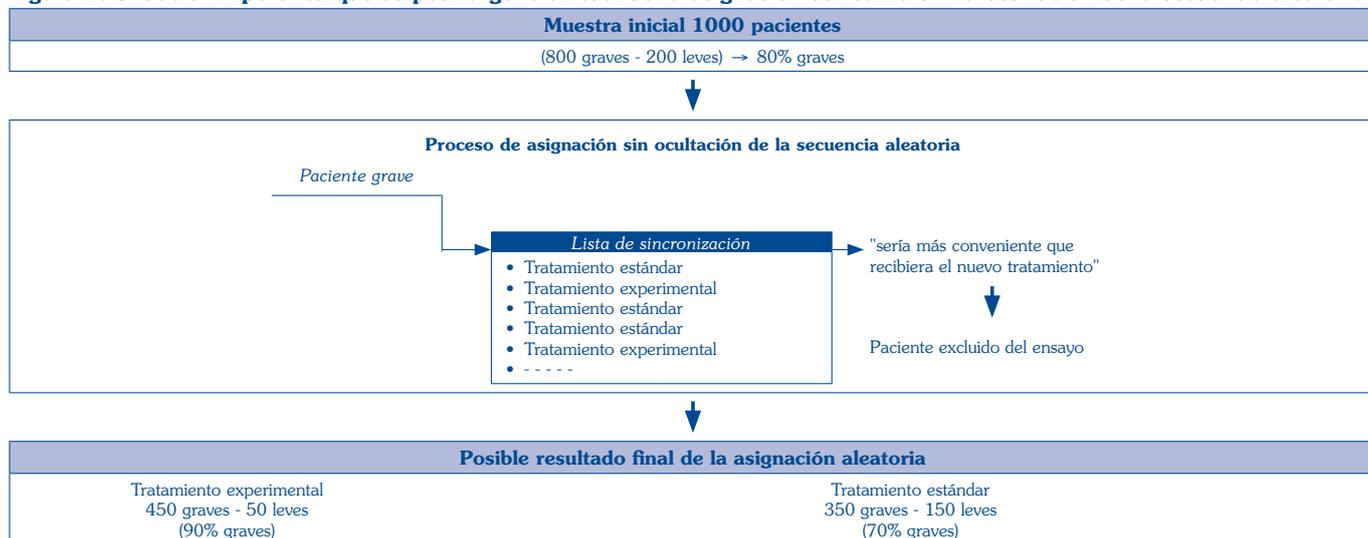
y se utiliza para evitar grandes desequilibrios numéricos entre los grupos de comparación).

Ocultación de la secuencia aleatoria (OSA)

Además de utilizar un mecanismo de asignación basado en el azar, éste debe cumplir una segunda condición: que no sea previsible. Cuando utilizamos el azar no debemos conocer cuál será el siguiente resultado antes de solicitar al enfermo su participación en el estudio. Por ello, hay algunas formas de asignación al azar, entre otras, el lanzamiento de una moneda, que se consideran incorrectas.

La OSA en un ensayo clínico evitaría que el investigador introdujera sus preferencias acerca de cuál es la opción más beneficiosa para un determinado paciente. Si la secuencia aleatoria no está oculta se pueden llegar a crear grupos nada comparables tal y como pasaría en el ejemplo de la figura 2.

**Figura 2. Situación hipotética que se podría generar cuando la asignación se realiza sin la ocultación de la secuencia aleatoria**



Entre las técnicas de ocultación de la secuencia aleatoria que se consideran aceptables están la aleatorización centralizada (incluyendo la asignación telefónica, vía Web o controlada por el Servicio de Farmacia) y la creada con envases de fármacos de idéntica apariencia o con sobres opacos seriados<sup>4</sup>.

Diversos estudios empíricos han mostrado que una falta de OSA conlleva una sobreestimación importante (de hasta un 41%) en las medidas de asociación estimadas<sup>5</sup>.

### - Enmascaramiento

En un ECA, además de la asignación aleatoria, se utilizan diferentes técnicas de enmascaramiento o cegamiento para evitar el riesgo de cometer un sesgo a la hora de dar u obtener la información que favorezca de forma espuria a algunas de las ramas.

Este sesgo puede conducir a una sobreestimación (hasta un 17%) del efecto a favor de la terapia experimental<sup>5</sup>.

La fuente de este sesgo de información puede ser tanto el paciente como el investigador. Los ensayos clínicos pueden clasificarse en relación al tipo de enmascaramiento en abiertos, simple, doble o triple ciegos (Tabla 1).

Tabla 1. Clasificación de los ensayos clínicos según el enmascaramiento	
Abierto	Sin cegamiento
Simple	El paciente desconoce el tratamiento recibido
Doble	Paciente e investigador desconocen los tratamientos asignados
Triple	Una tercera persona, generalmente el encargado del análisis estadístico, desconoce las asignaciones a los tratamientos

Existen situaciones en las que el enmascaramiento no es posible como suele ocurrir al comparar un tratamiento médico con una técnica quirúrgica: incluso en estos casos se puede realizar un esfuerzo favoreciendo al menos una evaluación de los resultados por un investigador ajeno, y por tanto ciego, al tratamiento recibido.

### - Seguimiento de los pacientes

Los grupos se deben seguir de forma regular intentado evitar en la medida de lo posible las pérdidas. En este sentido, se pueden realizar dos estrategias de análisis: “*por protocolo*” que solo compara aquellos pacientes que han tomado la medicación según el protocolo y “*por intención de tratar*”

que tiene en cuenta a todos los pacientes aleatorizados, independientemente de que hayan tomado o no la medicación.

En cuanto a las pérdidas, deberíamos distinguir dos situaciones:

1. *Conocemos el desenlace final en relación al evento de interés, pero desconocemos si el paciente participante en el EC ha tomado la terapia asignada o lo ha hecho de forma incompleta o incluso ha cambiado a la terapia no asignada inicialmente.* En este caso, se recomienda mantener en el análisis al paciente en la rama asignada, independientemente de que haya cumplido con su tratamiento o incluso que se haya pasado a la otra rama de estudio. Esta estrategia, denominada “análisis por intención de tratar” intenta mantener la comparabilidad de ambos grupos conseguida con la asignación al azar al inicio del estudio.

Consideremos que estamos comparando dos fármacos (A y B) que sabemos *a priori* que son igualmente eficaces y en una de las ramas (A) 20 pacientes dejan de tomar la medicación. Podemos comparar los pacientes cumplidores de ambas ramas de tratamiento (comparación por protocolo) o comparar lo ocurrido en todos los pacientes que hayan o no seguido la terapia asignada (comparación por intención de tratar).

Pueden darse tres situaciones respecto a los 20 pacientes no cumplidores:

- 1) que sean pacientes con un peor pronóstico y, por tanto, con una mayor incidencia de eventos.
- 2) que no difieran en cuanto a esta incidencia respecto a los cumplidores o
- 3) que tengan un mejor pronóstico y su incidencia sea menor que la de los que siguen tomando la medicación.

Tanto en el primer supuesto como en el tercero, la comparación por protocolo producirá un resultado sesgado (sobrestimando o infraestimando, respectivamente, la eficacia del tratamiento A).

La razón de estos sesgos es simple, estamos comparando grupos desiguales ya que se ha perdido el balance entre factores pronósticos creado por la asignación al azar al inicio del EC. La única manera de preservar este balance inicial es mantenerlo mediante un análisis por intención de tratar.

2. *Hemos perdido el contacto con el paciente y resulta imposible saber cuál ha sido el resultado final, en relación al evento de interés.* Se trata de auténticas pérdidas de las que no podemos obtener el resultado de interés. Lo único que podemos hacer en estos casos es teorizar sobre su posible influencia en el resultado final del estudio.

En algunos ámbitos se establece como aceptable tener hasta un 20% de pérdidas (criterio utilizado en revistas de *Evidence Based Medicine* para seleccionar los ECA). Sin embargo, esta regla, aún cumpliéndose, puede ocultar situaciones diametralmente opuestas.

La influencia de las pérdidas se puede estimar asumiendo el peor de los escenarios posibles y comprobar los cambios en el resultado final.

En el siguiente ejemplo (Tabla 2), a pesar de que las pérdidas son las mismas (30: 3%) su influencia es radicalmente diferente. En el ensayo B las pérdidas pueden suponer un descenso marcado de la eficacia del tratamiento experimental (podría llegar a anularlo). Sin embargo, en el Ensayo A, esta proporción de pérdidas no alteraría de forma significativa las conclusiones acerca de la eficacia estimada respecto a la que se hubiera obtenido sin pérdidas.

**Tabla 2. Influencia de las pérdidas asumiendo el peor escenario posible**

Sin tener en cuenta las pérdidas				
	Ensayo A		Ensayo B	
	Experimental	Control	Experimental	Control
Pacientes aleatorizados	1.000	1.000	1.000	1.000
Pérdidas de seguimiento	30 (3%)	30 (3%)	30 (3%)	30 (3%)
Muertes	200 (20%)	400 (40%)	30 (3%)	60 (6%)
RR	20% / 40% = 0,5		3% / 6% = 0,5	
Peor escenario posible				
	Ensayo A		Ensayo B	
	Experimental	Control	Experimental	Control
Muertes	200 + 30	400 + 0	30 + 30	60 + 0
RR	23% / 40% = 0,57		6%/6% = 1	

## MEDIR LOS RESULTADOS

### Elección de las variables

La elección de una variable principal es fundamental en un ECA diseñado para demostrar la eficacia de un nuevo medicamento. Esta variable debería ser clínicamente relevante (importante para el paciente), fácilmente evaluable, barata de determinar y sensible a la intervención del estudio. Lo ideal es utilizar variables orientadas al paciente (VOP) o finales, como mortalidad, calidad de vida, etc. y no orientadas a la enfermedad. Pero las VOP son difíciles de observar, requieren un tamaño de muestra elevado para tener un poder estadístico suficiente, estudios de larga duración, entre otros aspectos por lo que muchas veces se utilizan *variables combinadas* –composite endpoint– (VC) y *variables intermedias o subrogadas*.

Recordad que con las variables debemos considerar:  
 ¿Qué se mide? Calidad  
 ¿Cuál es la magnitud? Cantidad  
 ¿En qué pacientes? Riesgo basal

### ¿Qué es una variable combinada?

Una VC es un grupo de variables (ejemplo: muerte, infarto agudo de miocardio –IAM– no fatal e ictus) que juntas forman una variable simple en un ensayo. Estas variables individuales se denominan componentes de la VC. Las VC son un recurso metodológico usado con frecuencia, especialmente en los estudios cardiovasculares.

#### Razones para utilizar las VC

- *Disminución del tamaño de muestra requerido para demostrar efectos.* Si queremos realizar un ensayo con las tres variables principales del ejemplo, en el que deseamos una reducción del 20% en el riesgo relativo, con una potencia estadística del 80% y un error de tipo I de 5%, necesitamos en el caso de muerte 20.000 pacientes, 5.000 para ictus y 1.000 para IAM. Pero si utilizamos la VC, el tamaño es menor ya que la proporción de pacientes que sufrirán el evento es claramente superior.

- *Valoración del efecto neto de una intervención.* Es necesario tener en cuenta el peso de cada variable, ya que en muchas ocasiones una variable de menor relevancia consigue desplazar el efecto neto hacia un potencial beneficio, en muchas ocasiones cuestionable.

- *Valoración del efecto en presencia de riesgos competitivos.* La posibilidad de un sesgo por riesgos competitivos tiene lugar en situaciones en que cuando se produce un evento disminuye la probabilidad de que se produzca otro evento de interés.

Sin embargo, su interpretación puede ser problemática si hay heterogeneidad entre los componentes en cuanto a su importancia, la frecuencia de los eventos o el efecto de la intervención. Cuanto mayor sea el grado de heterogeneidad en estos aspectos mayor será la incertidumbre sobre el significado clínico del efecto de la intervención<sup>6</sup>.

Es requisito fundamental en las VC que:

- Los componentes individuales sean clínicamente relevantes y de igual importancia para el paciente.
- La magnitud de los efectos esperados de cada componente sea similar.
- Los eventos estén uniformemente distribuidos en número entre los componentes de menor y mayor importancia.
- Los componentes clínicamente más importantes de las variables compuestas no deben, al menos, ser afectados negativamente.
- Los datos de todos los componentes deben ser recogidos hasta el final del ensayo.
- Los componentes deben ser analizados como variables secundarias.

En un ejemplo hipotético, se puede observar la influencia en el resultado final cuando se añaden componentes menos importantes. El resultado para la VC puede suponer una visión sesgada de los efectos de la intervención para cada uno de sus componentes, como se observa en el siguiente ejemplo.

Variable	RAR	NNT	p
Muerte, IAM, ictus	1,6% (0,8-2,5)	61 (40-125)	<0,001
Muerte	1,9% (0,9-2,7)	56 (38-112)	<0,001
IAM	1% (0,3-1,7)	103 (63-250)	<0,001
Ictus	0,2% (0,1-0,5)	---	0,22

### ¿Qué es una variable intermedia?

Una variable intermedia es un resultado fisiológico, bioquímico o de otro tipo fácil de obtener (ej. Colesterol total), que se usa cuando las variables finales son difíciles de observar, ya que implican estudios de larga duración con gran número de

pacientes. La utilidad de una variable subrogada dependerá de su capacidad de ser buena predictora de la variable final. Sin embargo, debido a que las variables finales generalmente muestran respuestas más pequeñas a la intervención, la mayoría de las estrategias ampliamente aceptadas (p. ej. para la diabetes) pueden estar basadas en expectativas infladas artificialmente. La sobreinterpretación de las variables intermedias puede conducir a una mala interpretación de la evidencia<sup>7</sup>. En la tabla 3 se recogen ejemplos de variables intermedias, clínicas y relevantes para el paciente.

**Variables de resultado.** Se debe tener en cuenta si los resultados se miden mediante variables intermedias o variables finales clínicamente importantes. El ECA debe definir claramente cuál es la variable principal y cuáles las secundarias (miden resultados secundarios); estas últimas deben estar predefinidas en el diseño del estudio.

Además, la creación y análisis de subgrupos debería realizarse en base a criterios predefinidos. La interpretación de los resultados debe realizarse con cuidado, ya que el poder del estudio está basado en toda la muestra.

Tabla 3. Ejemplos de variables intermedias, clínicas y relevantes para los pacientes <sup>8</sup>			
Enfermedad	Variables intermedias	Variables clínicas	Variables relevantes para el paciente
Cardiovascular	Presión arterial	IAM Supervivencia	- Resultados clínicos - Calidad de vida
VIH/SIDA	Recuentos de CD4	Infecciones oportunistas Supervivencia	- Supervivencia - Calidad de vida - Efectos adversos
Fractura	Densidad mineral ósea	Fractura ósea	- Fractura sintomática - Calidad de vida - Estado funcional
Coronaria	Colesterol total	IAM Supervivencia	- IAM - Supervivencia - Sintomatología (Angor) - Calidad de vida

## ¿QUÉ SIGNIFICAN LOS RESULTADOS?

### Resultados del estudio: Medida del efecto del tratamiento

Los resultados pueden ser presentados tanto como resultados binarios o dicotómicos, suceden o no suceden (ej. cáncer,

muerte); o como continuos (ej. peso, altura). Estos resultados pueden estar expresados de muchas maneras, tal como se indica en la figura 3 y en la tabla 4.

Figura 3. Medidas de resultados para variables continuas y dicotómicas<sup>9</sup>

Contínuas	Dicotómicas
TA/peso/cantidad de dolor	Enfermedad o no/muerte
<b>1. Diferencia media de peso</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Estudios con iguales escalas.</li> <li>El "peso" relacionado con el inverso de la varianza</li> </ul> <b>2. Diferencia media estandarizada</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Estudios con diferentes escalas.</li> </ul>	<b>1. Odds ratio (OR)</b> <b>2. Riesgo relativo (RR)</b> <b>3. Reducción relativa del riesgo (RRR)</b> <b>4. Reducción absoluta del riesgo (RAR)</b> <b>5. Número necesario a tratar (NNT: 1/RAR)</b>

### Time-to-Event (Supervivencia)

Ejemplos: Curva de supervivencia libre de enfermedad en función del tiempo.

### Hazard Ratio (HR)

En el caso de variables continuas, lo más frecuente es utilizar diferencia de medias estandarizadas:

$$\text{Diferencia estandarizada de medias} = (M1 - M2)/DE$$

Existen varias medidas, entre ellas la más popular es la **d** de Cohen, aunque pueden utilizarse otras como la **delta** de Glass o la **g** de Hedges. La diferencia entre ellas se basa en el cálculo de la dispersión del denominador.

Para calcular el tamaño del efecto existen calculadoras como la disponible en: <http://www.polyu.edu.hk/mm/effectsizefaq/calculator/calculator.html>

### Resultados del estudio: ¿Son los resultados reales y relevantes?

Si los resultados de un estudio muestran un efecto, necesitamos saber si el efecto es real o si solo es debido al azar. No podemos determinar el riesgo exacto de una variable binaria en una

población o el nivel exacto de una variable continua. Podemos estimar el riesgo verdadero o el nivel basado en una muestra de sujetos en un ensayo. Aquí entra la estadística, que nos ofrece dos métodos para valorar la oportunidad<sup>2</sup>:

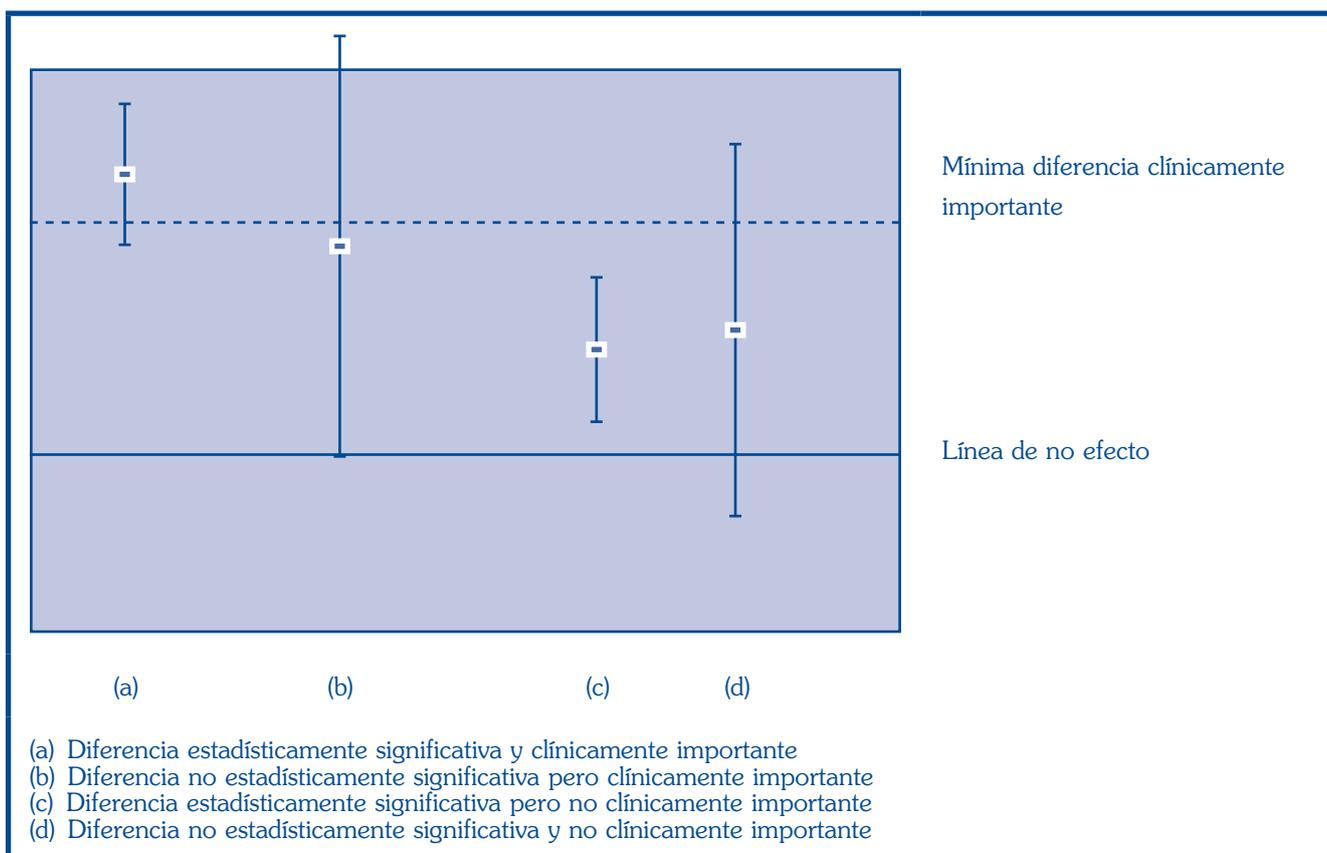
- **el valor de p** (contraste de hipótesis), solo informa de la probabilidad de que dichos resultados sean atribuidos al azar. Si el valor de p es  $<0,05$ , significa que la probabilidad de que el resultado sea debido al azar es también baja (menos de 5%). Un efecto con un valor de p bajo es estadísticamente significativo, lo que no debe confundirse con clínicamente importante.
- **Intervalo de confianza-IC-** (estimación). Generalmente proporciona más información, estima el rango de valores entre

los que se encontrará el verdadero valor de la población, con un nivel de confianza que se establece de antemano (generalmente el 95%). El IC nos indica la magnitud del efecto y la precisión de las estimaciones.

Sin embargo, una intervención solo puede considerarse útil si el IC del 95% incluye los efectos del tratamiento clínicamente importantes<sup>2</sup>:

- La significación estadística se refiere al tamaño del efecto y al IC del 95% en relación con la hipótesis nula.
- La importancia clínica se refiere al tamaño del efecto y el IC en relación con un mínimo efecto que se considera clínicamente importante. Ver en la figura 4 estas diferencias<sup>2</sup>.

**Figura 4. Diferencia entre clínica y estadísticamente significativo**



Por último, debemos tener en cuenta los aspectos que pueden favorecer o dificultar la aplicabilidad de la terapia en un contexto clínico. Una de las propuestas para comparar intervenciones es tener en cuenta los aspectos básicos que nos ayudarán a tomar las decisiones: Seguridad, Tolerabilidad, Efectividad, Precio y Simplicidad de uso, simplificados en el acrónimo STEPS<sup>13</sup>.

### **CONCLUSIONES**

- Los ECAs idealmente miden la eficacia mediante la comparación de una nueva terapia frente a la mejor opción terapéutica disponible.
- La aleatorización y la ocultación de la secuencia aleatoria son puntos básicos que afectan a la validez interna del estudio.
- El enmascaramiento de las intervenciones es necesario para disminuir la subjetividad del paciente /investigador en la recogida de datos.

- El seguimiento de los pacientes y el manejo de las pérdidas debe hacerse respetando la aleatorización inicial (principio de análisis por intención de tratar).

- Deberían seleccionarse como indicadores de resultado variables orientadas al paciente. En determinadas circunstancias puede ser conveniente utilizar variables intermedias o crear variables compuestas.

- La estadística en un ensayo clínico permite valorar el papel del azar pero no la relevancia clínica de los resultados. Es mejor utilizar intervalos de confianza que nos permitan valorar significación estadística y relevancia clínica.

- La comparación de los resultados entre ambas ramas de tratamiento se debe de realizar mediante medidas de asociación que nos permitan valorar el esfuerzo terapéutico y el impacto de las intervenciones.

**Tabla 4. Medidas de resultados para variables dicotómicas** 10,11,12

Medida	Significado	Ejemplo
Tasa del evento en el grupo control (A) $R_A$	Con que frecuencia el resultado (o evento de interés) ocurre en el grupo control (%). N.º de eventos en el grupo control/total en el grupo control	200/2000=0,1=10%
Tasa del evento en el grupo experimental (B) $R_B$	Con que frecuencia el resultado (o evento de interés) ocurre en el grupo experimental (%)	80/2000=0,04=4%
<b>Reducción absoluta del riesgo (RAR).</b> También se conoce como diferencia de riesgo  $RAR = R_A - R_B$	La <b>RAR</b> nos indica la diferencia absoluta en los % de eventos entre los dos grupos y da indicación del riesgo basal y del efecto del tratamiento Si $RAR = 0$ no hay diferencia entre los grupos  La <b>RAR</b> se hace más pequeña cuando la tasa de eventos es baja, mientras el <b>RRR</b> a menudo permanece constante	$RAR = 0,1 - 0,04 = 0,06 = 6\%$ El beneficio absoluto del tratamiento es del 6% de reducción en la tasa de muerte
<b>Riesgo relativo (RR)</b>  $RR = R_B/R_A$	Nos indica cuantas veces es mayor la probabilidad de que un evento ocurra en el grupo experimental en relación con el grupo control $RR = 1$ No hay diferencia entre los grupos $RR < 1$ el tratamiento reduce el riesgo del evento $RR > 1$ el tratamiento incrementa el riesgo del evento	$RR = 0,04/0,1 = 0,4 = 40\%$ $RR < 1$ el tratamiento disminuye el riesgo de muerte. El riesgo de muerte en el grupo experimental fue el 40% comparado con el grupo control
<b>Reducción relativa del riesgo (RRR).</b>  $RRR = (R_A - R_B)/R_A$ $RRR = (RAR)/R_A$ $RRR = 1 - RR$	<b>RRR</b> Indica cuánto reduce el tratamiento el riesgo del resultado de interés, relativo al riesgo total de este resultado en los pacientes no tratados  El <b>RRR</b> es probablemente el resultado más comúnmente utilizado como medida del efecto del tratamiento. Tiende a magnificar el efecto y se mantiene constante aunque varíe el riesgo basal	$RRR = (0,1 - 0,04)/0,1 = 0,6 = 60\%$  o $1 - RR = 1 - 0,4 = 0,6 = 60\%$
<b>Número necesario a tratar (NNT)</b>  $NNT = 1/RAR.$  En el caso de efectos adversos se habla de NNH (número necesario para dañar)	Número de pacientes que necesitas tratar para prevenir un evento adicional Cuanto mayor sea la diferencia de efecto entre el tratamiento y el control, menor será el NNT y al contrario. Es aconsejable calcularlo siempre que exista significación estadística ya que indica de forma sencilla la relevancia clínica de los resultados	$NNT = 1/0,06 = 17$ Necesitamos tratar a 17 pacientes para prevenir una muerte adicional  Tener en cuenta el riesgo basal. En general, el NNT cuanto menor, mejor, y el NNH cuanto mayor, mejor
<b>Odds ratio (OR)</b> $OR = \text{Odds A} / \text{Odds B}$ $OR = [RA/(1-RA)] / [RB/(1-RB)]$	Odds* de tener un evento en el grupo experimental relativa a la odds de tener un evento en el grupo control. Si $OR > 1$ , el evento es más probable que ocurra en el grupo experimental. Se utiliza más con estudios de casos y controles. Cuanto menor es la tasa de eventos, más similares serán el OR y el RR	$OR = (80/1920) / (200/1800) = 0,375.$  La interpretación es similar al RR
<b>Hazard ratio (HR). Razón de tasas instantáneas</b>	Las tasas instantáneas son las probabilidades condicionales de presentar el evento en el siguiente instante de tiempo, con la condición de que no se haya presentado antes del inicio de ese instante. HR es el cociente esperable para dichas tasas instantáneas  Desde el punto de vista práctico, el HR tiene una interpretación parecida al RR, aunque puede exagerar ligeramente el verdadero valor del RR. La diferencia entre el RR y el HR serán mayores si el RR o el riesgo absoluto son grandes o a medida que el seguimiento sea más prolongado	$HR = 0,70$ $1 - 0,70 = 0,30 = 30\%$ El tratamiento disminuye el riesgo del evento un 30% con respecto al control en cualquier momento del período de seguimiento (HR normalmente se calcula mediante métodos estadísticos complejos como el modelo de regresión de Cox)

\* Odds=riesgo/(1-riesgo); Riesgo=odds/(odds+1)

## RECURSOS RECOMENDADOS:

- **CASPe**: Programa de habilidades en lectura crítica. Dispone de herramientas muy interesantes para facilitar la lectura crítica: listas guía y calculadoras. Disponible en: [www.redcaspe.org](http://www.redcaspe.org) (Requiere registro gratuito)
- **CEBM**. Centre for Evidence Based . Contiene gran cantidad de información y recursos indispensables en medicina basada en la evidencia. Disponible en: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1000>
- **Fichas de Lectura Crítica de Osteba**: <http://www.lecturacritica.com/es/>
- **Página de la Universidad de Queensland, Australia**. Compendio de recursos. Disponible en: <http://www.library.uq.edu.au/hsl/ebp/ebpresources.html>
- **Web del Servicio de Farmacia del Hospital General Mancha Centro**. Recursos de lectura Crítica. Disponible en: [http://www.serviciofarmaciamanchacentro.es/index.php?option=com\\_content&view=category&layout=blog&id=157&Itemid=286](http://www.serviciofarmaciamanchacentro.es/index.php?option=com_content&view=category&layout=blog&id=157&Itemid=286)

## BIBLIOGRAFÍA

1. Jackson R, Ameratunga S, Broad J, Connor J, Lethaby A, Robb G, Wells S, Glasziou P, Heneghan C. The GATE frame: critical appraisal with pictures. *ACP J Club*. 2006 Mar-Apr;144(2):A8-11.
2. Glasziou P, del Mar C, Salisbury J. Evidence-Based Practice Workbook. Second Edition. Canberra. Blackwell Publishing. 2007.
3. Guyatt GH, Sackett DL, Cook DJ. Users' guides to the medical literature: II. How to use an article about therapy or prevention: A. Are the results of the study valid? Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA* 1993;270: 2598-601.
4. Higgins JPT and Altman DG. Assessing risk of bias in included studies- Cochrane Handbook for Systematic reviews of interventions. Higgins JPT and Green S editors. John Wiley & Sons, Chichester, UK, 2008, pp 187-235.
5. Schulz KF, Chalmers I, Hayes RJ, Altman DG. Empirical evidence of bias. Dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled trials. *JAMA*. 1995;273(5):408-12.
6. Ferreira-González I, Alonso-Coello P, Solà I, Pacheco-Huergo V et al. Variables de resultado combinadas en los ensayos clínicos. *Rev Esp Cardiol* 2008;61(3):283-90.
7. Yudin JS, Lipska KJ, Montori V. The idolatry of the surrogate. *BMJ* 2011;343:d7995 doi: 10.1136/bmj.d7995.
8. Argimón Pallás JM, Jimenez Villa J. Métodos de investigación clínica y epidemiológica. 3ª ed. Madrid. 2004
9. Systematic Reviews CRD's guidance for undertaking reviews in health care. Centre for Reviews and Dissemination, University of York, January 2009. [Acceso: 24/03/2012]. Disponible en: [http://www.york.ac.uk/inst/crd/pdf/Systematic\\_Reviews.pdf](http://www.york.ac.uk/inst/crd/pdf/Systematic_Reviews.pdf)
10. Barrat A, Hatala R, McGinn T et al. Tips for learners of evidence-based medicine: 1. Relative risk reduction, absolute risk reduction and number needed to treat. *CMAJ* 2004;171(4):353-8.
11. Prasad K, Jaeschke R, Wyer P et al. Tips for teachers of evidence-based medicine: Understanding odds ratios and their relationship to risk ratios. *J Gen Inter Med* 2008;23(5):635-40.
12. Martínez-González MA, Alonso A, López J. ¿Qué es una hazard ratio?. Nociones de análisis de supervivencia. *Med Clin (Barc)* 2008;131(2):65-72.
13. Using evidence to guide practice. *MeReC Briefing* 2005;30:1-8.

### Comité de Redacción:

Comité de Redacción: Arroyo Pineda V, Fernández-Corada Sánchez A, Martín Alcalde E, Martínez Cruz S, Pérez Rodríguez I, Rubio Salvador AR, Ortiz Martín T, Sánchez de la Nieta MD, Tejada Cifuentes F, Alonso Moreno FJ, Martínez García R, Flor García A, Lara García-Escribano S, Lara Sánchez C, Jiménez de Andrés E.

### Consejo Editorial:

Área de Farmacia del SESCAM; Comisiones del Uso Racional del Medicamento de las Gerencias de Atención Primaria de Albacete, Alcázar de San Juan, Ciudad Real, Cuenca, Guadalajara, Talavera de la Reina, Toledo y Comisiones de Farmacia y Terapéutica del Área de Salud de Puertollano, del Complejo Hospitalario de Albacete, Hospital Comarcal de Hellín, Hospital General de Ciudad Real, Hospital La Mancha Centro, Hospital Virgen de Altgracia, Hospital Gutiérrez Ortega, Hospital Virgen de la Luz, Hospital General Universitario de Guadalajara, Complejo Hospitalario de Toledo, Hospital Nacional Paraplégicos, Hospital Virgen del Valle y Hospital Ntra. Sra. del Prado.

**Edita SESCAM** - Área de Farmacia.

**Dirección de correo:** Eduardo Jiménez de Andrés. Secretaría Comité de Redacción. Área de Farmacia SESCAM.

Avenida Río Guadiana, 4. Toledo 45071. Teléfono: 925/27.41.00 Fax: 925/27.41.44 e-mail: [burm@sescam.jccm.es](mailto:burm@sescam.jccm.es)

**I.S.S.N.:** 1576-2408

**D.L.:** GU-141-2000

