

## ¿Cómo leer un artículo? Artículos acerca del daño o efectos nocivos

Todos los médicos en el consultorio nos hacemos cotidianamente preguntas acerca del daño que distintas intervenciones médicas o agentes ambientales pueden provocar a nuestros pacientes. Algunos ejemplos van desde la importancia del tabaquismo pasivo en la salud, si el hecho de tener un padre fumador tiene alguna influencia en el desarrollo de problemas respiratorios en los chicos, o si tomar anticonceptivos aumenta el riesgo de cáncer de mama o episodios cerebrovasculares. Todas estas preguntas están relacionadas a temas de daño o efectos nocivos. En la presente entrega de esta sección Ud. podrá aprender a evaluar críticamente un artículo acerca de este tópico.

Las preguntas a realizarse, al igual que en las guías anteriores, involucran la validez, la importancia, y la aplicabilidad del artículo en cuestión a nuestros pacientes. Las dos primeras preguntas, la validez y la importancia del artículo, son referidas como la lectura crítica, y pueden ser evaluadas en cualquier orden. Evaluar la validez en un artículo de daño es fundamental a la hora de evitar las conclusiones erróneas; tanto las falsas positivas (concluir que algo causa el evento adverso cuando en realidad no lo hace), como las falsas negativas (llegar a la conclusión de que algo es inocuo cuando en realidad es causante del efecto adverso). Una vez que concluimos que se cumplen tanto la validez como la importancia del estudio, podemos recién pensar en si es aplicable a nuestro paciente.

Tabla 1. Guías de lectura para un artículo de efectos nocivos

### ¿Es válida la evidencia acerca del daño?

1. ¿Hubo grupos de pacientes claramente definidos, similares en todos los aspectos importantes salvo en la exposición al tratamiento o a otra causa?
2. ¿Fueron evaluados los tratamientos/exposiciones y los eventos clínicos de la misma manera en ambos grupos?
3. ¿Fue el seguimiento de los pacientes lo suficientemente extenso (para darle tiempo al evento a ocurrir) y completo?
4. ¿Cumplen los resultados del estudio de daño alguno de los criterios de causalidad?
  - ¿Está claro que la exposición fue previa al comienzo del evento en estudio?
  - ¿Existe un gradiente dosis-respuesta?
  - ¿Hay alguna evidencia de un estudio de suspensión de la exposición y posterior reprovocación?
  - ¿Es consistente la asociación entre estudios?
  - ¿Tiene sentido biológico la asociación?

### ¿Son importantes estos resultados válidos?

1. ¿Cuál es la magnitud y la precisión de la asociación entre la exposición y el evento?

### ¿Puede aplicarse a nuestro paciente esta evidencia válida e importante?

1. ¿Es nuestro paciente tan diferente de los del estudio que hacen inaplicables los resultados?
2. ¿Cuál es el riesgo de un evento adverso en nuestro paciente? ¿Y cuál su beneficio potencial con el tratamiento?
3. ¿Cuáles son las preferencias, preocupaciones y expectativas de nuestro paciente con este tratamiento?
4. ¿Qué tratamientos alternativos existen?

### ¿Es válida la evidencia acerca del daño/etiología?

En este punto es importante encontrar estudios de la mayor calidad posible. En este sentido se debe priorizar la búsqueda de una revisión sistemática del tema en cuestión. La ventaja de estas revisiones sistemáticas (que serán sujeto de una próxima entrega de esta sección), es la de poder condensar más evidencia que un solo estudio clínico. Por ejemplo, si uno desea responderse una pregunta acerca de un efecto adverso infrecuente de una medicación, es raro que un ensayo clínico individual pueda responderla adecuadamente. En cambio, una revisión sistemática de varios ensayos clínicos, y por ende mayor número de pacientes totales, la podrá responder con mayor precisión (siempre que cumpla con los criterios de validez e importancia).

Tabla 2. Estudios de efectos nocivos (por ejemplo si los anticonceptivos orales causan ACV)

		Evento adverso (ACV)		Totales
		Presente (caso)	Ausente (control)	
Expuestos al tratamiento (ACO)	Sí (ECCA o cohorte)	a	b	a+b
	No (ECCA o cohorte)	c	d	c+d
	Totales	a+c	b+d	a+b+c+d

ECCA: ensayo clínico controlado aleatorizado, ACV accidente cerebrovascular, ACO: anticonceptivos orales.

### 1. ¿Hubo grupos de pacientes claramente definidos, similares en todos los aspectos importantes salvo en la exposición al tratamiento o a otra causa?

Si nos preguntáramos por ejemplo, acerca de la relación de los anticonceptivos orales y los accidentes cerebrovasculares (ACV), nuestra búsqueda estará orientada idealmente a conseguir una revisión sistemática o un ensayo aleatorizado en el cual se haya asignado a las pacientes "al azar" (por un método similar al de tirar una moneda), a recibir anticonceptivos comparado otro método alternativo (como profiláctico, asumido como inocuo en la génesis del ACV). En la tabla 2 estaríamos buscando un estudio que compare a los expuestos (a+b) con los no expuestos (c+d). Así compararíamos la incidencia de ACV en los expuestos (a/a+b) con la de los no expuestos (c/c+d), y veríamos si existe una diferencia significativa.

La principal ventaja de la aleatorización es que hará que los grupos sean lo más parecido posible en todo, **salvo** en la intervención. En este caso, al ser los dos grupos iguales, su riesgo de ACV será igual al inicio del estudio. De este modo se podrá concluir que cualquier diferencia observada en el seguimiento en la incidencia de ACV, se deberá exclusivamente al tratamiento.

Pero vayamos un poco a la realidad: cuanto más infrecuente sea el efecto adverso que estemos buscando, se hace cada vez menos probable encontrar un ensayo clínico controlado aleatorizado (ECCA), debido a temas relacionados con el tiempo de seguimiento hasta que aparezca dicho efecto, a la cantidad de pacientes necesarias, a cuestiones éticas, y de costo.

Es por ello que en general tenemos que recurrir a otro tipo de diseños de investigación para evaluar efectos nocivos infrecuentes. Aunque estos diseños son pasibles de tener más sesgos y menor validez, son muchas veces los únicos disponibles para intentar contestarnos nuestra pregunta.

Los dos tipos principales de estudios son los estudios de cohortes y los de caso-control. En los **estudios de cohortes** grupos de pacientes, tanto expuestos (a+b) como no expuestos (c+d) al tratamiento, son seguidos a lo largo del tiempo hasta el desarrollo del evento de interés (a y c). Se dice, aunque existe controversia en el tema, que estos estudios son menos válidos que los ECCA. El principal motivo de esto es que no se selecciona al azar los expuestos y los no expuestos, esto es una decisión del investigador. A su vez, el paciente expuesto suele ser diferente al no expuesto no solamente en el factor de exposición, sino también en muchas otras variables. Por ejemplo, las mujeres que toman ACO podrían ser menos fumadoras, hacer más ejercicio, o ser mayores en edad con respecto a las no tomadoras. Como estas variables pueden estar también relacionadas al efecto nocivo (ACV), actúan muchas veces como confundidoras (embarran el campo de juego) entre el factor de exposición (ACO) y el evento adverso (ACV). Es por ello que hay que tener más cuidado con este tipo de diseño. En el estudio se debe describir muy bien la comparabilidad de los grupos, así como ajustar por estas posibles variables confundidoras si difieren entre los grupos.

El otro tipo de estudio, el **caso-control**, es a veces el único posible cuando el evento adverso es extremadamente raro, o su tiempo de desarrollo es muy largo. En este tipo de estudio, se incluyen "casos" con el evento adverso de interés (a+c), así como "controles" sin el evento adverso (b+d). Lo que se evalúa en cada grupo, en forma retrospectiva, es el porcentaje de expuestos al agente de interés tanto en los casos (celda a) como en los controles (celda b). Este tipo de estudio es aún más pasible de sesgos que el estudio de cohortes. Por ejemplo, si existen variables confundidoras que son transitorias, o que pueden llevar a la muerte, estas no podrán ser detectadas en un estudio caso-control. Muchas veces ocurre que, si los pacientes son seleccionados de los hospitales, la relación entre el resultado y la exposición está distorsionada si los pacientes expuestos tienen más probabilidad de internarse que los pacientes no expuestos. Un ejemplo reciente de esto se puede observar en una revisión sistemática que evaluaba la relación entre la vasectomía y el cáncer de próstata: mientras el riesgo relativo de cáncer estaba aumentado en los estudios caso-control con controles hospitalarios, el mismo no aumentaba en los que utilizaban controles poblacionales.

Otro rasgo importante que deben tener los estudios caso-control es que los pacientes controles deben tener la misma oportunidad de estar expuestos al supuesto agente. Por ejemplo, si encontraríamos un estudio caso-control de ACO y ACV que incluyera a pacientes con ACV en los casos, pero excluyera a mujeres hipertensas (que tienen mayor riesgo de ACV) del grupo control; la asociación observada podría ser inválida.

Un último escalón de calidad para evaluar si un agente es responsable de un efecto adverso es el reporte de casos de uno o algunos pacientes que desarrollaron el efecto adverso mientras estaban expuestos al agente en cuestión (celda a de la tabla). Estas series de casos a veces pueden ser suficientes para "culpar" al agente si el resultado es muy infrecuente o dramático. Este fue el caso, por ejemplo, del hallazgo de focomelia en niños nacidos de madres que recibieron talidomida. Ante la falta de grupos comparativos en estas series de casos, las mismas suelen ser más útiles para disparar hipótesis y nuevos estudios que para atribuir daño.

## 2. ¿Fueron evaluados los tratamientos/exposiciones y los eventos clínicos de la misma manera en ambos grupos?

Para no introducir sesgos, es importante que la evaluación de la

exposición y los eventos sean medidos de igual forma en ambos grupos. En el caso de un estudio que evalúe la asociación entre ACV y ACO, sería preocupante que en los pacientes expuestos a ACO se busque más intensivamente el ACV (por ejemplo con estudios por imágenes del cerebro) que en el grupo no expuesto. Otra situación posible es que los pacientes con ACV, por haber sufrido el evento adverso, recuerden con mayor intensidad los agentes a los que estuvieron expuestos que los pacientes sanos que no padecieron ACVs. Ambas situaciones podrían generar también conclusiones erróneas. En este sentido, un estudio que reporte que los pacientes y los entrevistadores estaban ciegos a las hipótesis del trabajo nos inspira más confianza.

## 3. ¿Fue el seguimiento de los pacientes lo suficientemente extenso (para darle tiempo al evento a ocurrir) y completo?

Si el evento adverso necesita mucho tiempo de exposición para desarrollarse, se cae de maduro que el seguimiento debe ser lo suficientemente largo. De no ser así, se podría llegar a una falsa conclusión negativa.

Asimismo, si se pierden muchos pacientes durante el seguimiento (por ejemplo más del 20%), las conclusiones se tornan menos sólidas. Esto se debe a que los pacientes que se pierden pueden tener resultados muy diferentes a los que se quedan en el estudio.

## 4. ¿Cumplen los resultados del estudio de daño alguno de los criterios de causalidad?

### • ¿Está claro que la exposición fue previa al comienzo del evento en estudio?

Aunque parezca una verdad de perogrullo, es importante asegurarse que la exposición (por ejemplo la toma de ACO) precedió al desarrollo del evento adverso (ACV), y que no fue simplemente un marcador de que el proceso patológico ya se hallaba en camino. Por ejemplo, si encontramos una cohorte que evalúe ACO y ACV, se deberían excluir a todas las pacientes que hayan tenido un ACV antes de iniciar el estudio.

### • ¿Existe un gradiente dosis-respuesta?

Si se logra demostrar que a mayor dosis o tiempo de exposición del agente en cuestión provocan mayor riesgo o severidad del evento, la hipótesis causal se fortalece. En nuestro caso esto se daría si se observa mayor riesgo de ACV a medida que aumenta la dosis de estrógenos.

### • ¿Hay alguna evidencia de un estudio de suspensión de la exposición y posterior reprovocación?

En este sentido, nuestra hipótesis causal se fortalece si hallamos un estudio que reporte que el evento adverso disminuye o desaparece al suspender la exposición; o, por el contrario, si empeora o reaparece al reinstaurar la exposición. Aunque un estudio así no es frecuente de hallar, si lo encontramos la asociación queda fortalecida.

### • ¿Es consistente la asociación entre estudios?

Si pudiéramos encontrar diferentes estudios del tema en cuestión, o una revisión sistemática del mismo, sería importante evaluar la consistencia de los resultados entre los mismos. Si todos ellos son consistentes entre sí y homogéneos en sus resultados acerca de la asociación entre la exposición y el evento adverso (en nuestro ejemplo los ACO y el ACV), la hipótesis causal se fortalece.

### • ¿Tiene sentido biológico la asociación?

Para poder fortalecer la hipótesis causal, es importante también que puedan existir mecanismos biológicos capaces de explicar la asociación en cuestión, en términos de la fisiopatología del problema en cuestión. A veces esa información no se encuentra en estudios con seres humanos pero sí en estudios con animales. También es verdad que a veces se puede descubrir una posible asociación antes de que se conozca la fisiopatología, y servir como disparador para investigarla. En nuestro ejemplo, hay muchos estudios que relacionan fisiopatológicamente el nivel de estrógenos y progestágenos con alteraciones vasculares que podrían promover los ACV.

### ¿Son importantes estos resultados válidos?

Si decidimos abordar esta pregunta es porque el estudio a consideración sorteó con éxito por lo menos las primeras tres preguntas de validez. De no ser así, invierta mejor su tiempo en buscar otro estudio de mayor calidad. Entonces, una vez dado el visto bueno a la validez del estudio, el próximo paso es decidir si la asociación es lo suficientemente fuerte y convincente para que nos lleve a tomar alguna conducta. La fuerza de la asociación se expresa en el riesgo de que exista el evento adverso en los expuestos en relación a los no expuestos, y puede estar medida en riesgo o en chance (odds en inglés). Cuanto mayor sea este riesgo o chance en los expuestos, mayor será nuestra "convicción etiológica". Pero para responder esto pasemos a la siguiente pregunta.

### 1. ¿Cuál es la magnitud y la precisión de la asociación entre la exposición y el evento?

La manera de expresar la fuerza de la asociación entre la exposición y el evento adverso va a depender fundamentalmente del tipo de diseño del estudio. En los ECCA y en los estudios de cohorte, la manera más habitual de describir la fuerza de la asociación es calculando la incidencia (riesgo) del evento en los expuestos en relación a la incidencia (riesgo) del mismo en los no expuestos al tratamiento:  $[a/(a+b)] / [c/(c+d)]$ . Por ejemplo, si de 10.000 pacientes que reciben un tratamiento 300 tienen el evento adverso, la celda  $a=300$ , y  $a/(a+b)=3\%$ . Si de cada 10.000 pacientes que no reciben ese tratamiento se detectan 30 eventos adversos, la celda  $c=30$  y  $c/(c+d)=0.3\%$ .

Un riesgo relativo de 10 ( $3\% / 0.3\%$ ) implica que el grupo expuesto al tratamiento tiene diez veces más probabilidad de padecer el evento que el grupo no expuesto.

En el caso del estudio caso-control es imposible calcular incidencia de eventos, ya que el mismo parte de los resultados y luego busca la exposición. Es por ello que no se pueden expresar en términos de riesgo relativo. La manera indirecta de evaluar la fuerza de la asociación en estos estudios se denomina 'odds ratio' en inglés (tiene múltiples y equívocas traducciones al español, entre ellas razón de ocurrencia, razón de productos cruzados). Es simplemente  $(a \times d) / (b \times c)$ . Como ejemplo, si en un estudio con 100 pacientes con un evento adverso, 80 estuvieron expuestos al supuesto agente,  $a=80$  y  $c=20$ . Si de 100 controles sin el evento solo 30 estuvieron expuestos al agente,  $b=30$  y  $d=70$ . El odds ratio se calcula entonces:  $(80 \times 70) / (20 \times 30) = 5600/600 = 9,3$ . Esto implica que la chance

de tener el evento adverso en los pacientes expuestos es algo más de nueve veces con relación a los no expuestos.

Pero, ¿cómo se interpreta todo esto? Un riesgo relativo (RR) o un odds ratio (OR) mayor que 1 implica que los expuestos al agente tienen más riesgo de tener el evento adverso; o sea que el agente aumenta el daño. Si el RR o el OR son iguales a 1, el agente no aumenta ni disminuye el riesgo del evento; mientras que OR o RR menores de 1 implican una disminución del riesgo. Debido a los posibles sesgos presentes tanto en los estudios de cohorte como en los caso-control, uno le pide que sea bastante mayor que 1 para poder estar más seguro. Como guía práctica, y no como vara absoluta, se sugiere confiar en un OR  $>4$  en un estudio caso-control y frente a un evento adverso menor. A medida que aumenta la severidad del efecto adverso, el OR para tener en cuenta va disminuyendo. En el caso de los estudios de cohorte con sus menores sesgos, un RR de 3 o más es convincente.

Como ya venimos escribiendo en estas guías, la magnitud del efecto, en este caso medida en RR u OR no nos sirve para nada si no conocemos su precisión. Cuanto más angosto es el intervalo de confianza, y mientras permanezca en todo su rango dentro de aumentos de riesgo importantes clínicamente, más importante serán las conclusiones.

Aunque tanto el RR como el OR nos transmiten la fuerza de la asociación, ambos la ilustran en términos **relativos**, la ocurrencia del evento en los expuestos en relación a los no expuestos. Para poder traducir estos números en algo inteligible y útil tanto para los médicos como para los pacientes podemos calcular entonces el NND o número necesario para dañar, que nos dice el número de pacientes que deben estar expuestos al agente para producir un evento adverso adicional. El NND puede ser calculado de un modo similar al NNT en estudios de cohorte o aleatorizados, pero usando la recíproca de la diferencia de tasas de eventos adversos =  $[a/(a+b)] - [c/(c+d)]$ . En el caso de un OR de un estudio caso-control, la fórmula es algo más compleja (no se asuste que hay una forma más fácil):

$$NNH = [TEEP \times (OR-1) + 1] / [TEEP \times (OR - 1) \times (1 - TEEP)]$$

donde TEEP es la tasa de esperada de eventos en el paciente (no expuestos al agente en cuestión).

Para hacérsela más fácil le damos unas tablas para traducir algunos valores típicos para aproximarse al NND sin usar la calculadora.

Tabla de conversión de OR a NND

		Para OR menores de 1						
		0.9	0.8	0.7	0.6	0.5	0.4	0.3
Tasa Esperada de Eventos en el Paciente (TEEP)	0.05	209	104	69	52	41	34	29
	0.10	110	54	36	27	21	18	15
	0.20	61	30	20	14	11	10	8
	0.30	46	22	14	10	8	7	5
	0.40	40	19	12	9	7	6	4
	0.50	38	18	11	8	6	5	4
	0.70	44	20	13	9	6	5	4
	0.90	101	46	27	18	12	9	4

Adaptada de John Geddes, 1999.

Tabla de conversión de OR a NND

		Para OR mayores a 1						
		1.1	1.25	1.5	1.75	2	2.25	2.5
Tasa Esperada de Eventos en el Paciente (TEEP)	0.05	212	86	44	30	23	18	16
	0.10	113	46	24	16	13	10	9
	0.20	64	27	14	10	8	7	6
	0.30	50	21	11	8	7	6	5
	0.40	44	19	10	8	6	5	5
	0.50	42	18	10	8	6	6	5
	0.70	51	23	13	10	9	8	7
	0.90	121	55	33	25	22	19	18

Adaptada de John Geddes, 1999.

Como vemos un mismo OR puede llevar a muy distintos NNDs con diferentes tasas esperadas de eventos. Por ejemplo un OR de 1.1 implica un NND de 212 si la tasa esperada es muy baja (0.05); en cambio si es un evento más frecuente (TEEP de 0.50), el NND desciende a 42, provocando más daño. Esto lo veremos en la próxima sección, por lo que si el estudio cumplió con los criterios vistos hasta el momento de validez e importancia, pasemos a la aplicación a nuestros pacientes.

### ¿Puede aplicarse a nuestro paciente esta evidencia válida e importante?

#### 1. ¿Es nuestro paciente tan diferente de los del estudio que hacen inaplicables los resultados?

Aquí, como siempre, el punto es no tanto cuán similar es nuestro paciente al del estudio en cuestión, sino si es tan diferente a ellos que impide su aplicación en nuestro paciente.

#### 2. ¿Cuál es el riesgo de un evento adverso en nuestro paciente? ¿Y cuál su beneficio potencial con el tratamiento?

Como vimos antes, es muy importante poder estimar cuál es el riesgo del evento adverso en nuestros pacientes si no estuviera expuesto al agente en cuestión (la TEEP). La manera tediosa, aunque más precisa, es a través del hallazgo de buena evidencia acerca del pronóstico de pacientes como el mío. La otra manera es simplemente estimar "a ojo de buen cubero" cuál es el riesgo de nuestro paciente en relación a los pacientes del estudio no expuestos al tratamiento en cuestión. Por ejemplo, si nuestro juicio clínico esti-

ma que nuestro paciente tiene la mitad del riesgo que los pacientes no expuestos del estudio, entonces su fracción de riesgo (f) es de 0.5. Si, en cambio, estimamos que el riesgo es el triple que el de los pacientes no expuestos, su fracción de riesgo será 3. De este modo, para calcular el NND para nuestro paciente (NNDp) simplemente dividimos el NND del estudio por la f. Supongamos que evaluamos un estudio cuyo NND es de 150. En el caso de un paciente con la mitad del riesgo que los no expuestos del estudio,  $NNDp = 150/0.5 = 300$  (o sea, hay que tratar a más pacientes como el mío para provocar un evento adverso extra). En cambio en un paciente con el triple de riesgo ( $f=3$ ), el  $NNDp = 150/3 = 50$  (o sea, hay que tratar a menos pacientes como el mío para provocar un evento adverso extra).

Teniendo ahora el NND de nuestro paciente particular, podemos compararlo y balancearlo con el NNT para el beneficio de ese tratamiento, teniendo también en cuenta la severidad tanto del efecto adverso como del benéfico. En otra guía veremos esto con más detalle y calcularemos la "chance de ser ayudado vs. dañado" de nuestro paciente. Pero por ahora no atosigaremos a nuestros lectores con más números, muchas veces difíciles de llevar al consultorio.

#### 3. ¿Cuáles son las preferencias, preocupaciones y expectativas de nuestro paciente con este tratamiento?

En este momento es importante ponerse a conversar con nuestro paciente y conocer sus valores, tanto del posible beneficio del tratamiento como del daño, para poder arribar a una mejor decisión compartida. Se sorprenderá como médico al hablar de esto con el paciente, y vera qué hay pacientes tomadores de riesgo, que toleran mucho riesgo en relaciona al beneficio; otros evitadores de riesgo, más conservadores, intolerantes al mínimo riesgo. Otros, en la mitad del espectro, son neutrales frente al riesgo.

#### 4. ¿Qué tratamientos alternativos existen?

La perspectiva del médico debe ser siempre amplia y abierta, por lo que es importante no perder de vista otras alternativas de tratamiento existentes, con su perfil de beneficios y efectos nocivos. En el hipotético caso de la anticoncepción pensar no sólo en lo ACO sino en otras opciones de anticoncepción con sus distintas efectividades y efectos adversos, aunque termine eligiendo los ACOs ya que su riesgo absoluto de ACV es muy bajo en mujeres sanas.

**Dr. Federico Augustovski**

Unidad de Medicina Familiar y Preventiva. Hospital Italiano de Buenos Aires

#### Bibliografía

1. Evidence Based Medicine. How to practice and teach EBM. Sackett DL y cols. Second edition 2000. Churchill Livingstone
2. Levine M, Walter S, Lee H et al for the Evidence-Based Medicine Working Group. Users' Guides to The Medical Literature IV. How to use an article about harm. JAMA 1994;271:1615-19

