

# MBE en cirugía pediátrica. Lectura crítica de artículos. Tratamiento (II)

V. Ibáñez Pradas<sup>1</sup>, V. Modesto Alapont<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Cirugía Pediátrica. Hospital General de Castellón. <sup>2</sup>Sección de UCI Pediátrica. Hospital Infantil La Fe, Valencia.

## INTRODUCCIÓN

En el capítulo anterior<sup>(1)</sup> 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 la utilización de la ECMO realizado por el UK Collaborative ECMO Group, publicado en *Pediatrics* en 1998<sup>(2)</sup>. 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.

## ¿TIENEN IMPORTANCIA CLÍNICA LOS RESULTADOS?

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 (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 (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 obteniendo la tabla I. El evento registrado es la muerte en el primer año de vida, por lo que un RR inferior a 1 nos indica que el tratamiento en estudio tiene un efecto protector. El RR del tratamiento con ECMO es 0,55 o, lo que es lo mismo, el riesgo de muerte en los tratados con ECMO es 0,55 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 45% respecto los controles. Si el RR fuera superior a 1 tendría un efecto perjudicial, ya que los tratados con el nuevo tratamiento presentarían más muertes: 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 II 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

**Correspondencia:** Dr. V. Ibáñez Pradas. Unidad de Cirugía Pediátrica. Hospital General de Castellón. Avda Benicàssim sn. 12004-Castellón.

Recibido: Junio 2005

Aceptado: Octubre 2005

**Tabla I Magnitud y precisión del efecto en el estudio del UK Collaborative ECMO Group<sup>(2)</sup>**

	Nombre	Fórmula	UK ECMO Group	IC 95%
Re	Riesgo en expuestos al tratamiento en estudio	Nº de eventos/Total de pacientes en esa rama	0,32 (32%)	23-42,2%
Rc	Riesgo en el grupo control (tratamiento convencional)	Nº de eventos/Total de pacientes en esa rama	0,58 (58%)	49,2-69,4%
RR	Riesgo relativo	Re/Rc	0,55 (55%)	0,39-0,77
RRR	Reducción del riesgo relativo	1-RR o Rc-Re/Rc	0,45 (45%)	22,8-60,9%
RAR	Reducción absoluta del riesgo	Rc-Re	0,26 (26%)	12,6-40,2%
NNT	Número de pacientes a tratar	1/RAR (si RAR expresado como proporción) 100/RAR (si RAR expresado como porcentaje)	3,78	2,4-7,9

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 experimental –respecto a lo que hubiera pasado si recibieran el tratamiento control (placebo)– para evitar un evento negativo (p. ej., muerte) 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 I, el NNT se obtiene a partir de la RAR.

En el estudio del UK Collaborative ECMO Group<sup>(2)</sup> cada 3,78 pacientes tratados con ECMO se evitaría una muerte, lo que significa que el tratamiento es tremendamente eficaz. Sin embargo, 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, *¡con 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 con ECMO. Los resultados obtenidos en la tabla I 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

**Tabla II Ejemplo con dos fármacos imaginarios**

	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

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 CAPRIE<sup>(3)</sup> 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 CASPe<sup>(4)</sup> (una sencilla página de EXCEL),

$$IC95\%RAR = RAR \pm 1,96 \sqrt{\frac{Rc(1-Rc)}{N. \text{ pacientes control}} + \frac{Re(1-Re)}{N. \text{ pacientes exp}}}$$

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

**Figura 1.** Fórmula para el cálculo del IC 95% del RAR\*.

**Tabla III** Criterios para la aceptación del análisis de subgrupos<sup>(6)</sup>

- 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 IV** Pacientes con hernia diafrágica en el estudio del UK Collaborative ECMO Group<sup>(2)</sup>

Diagnóstico	Aleatorizados		Evaluados al año	
	ECMO	Convencional	ECMO	Convencional
Hernia diafrágica congénita	18	17	4	0
<i>Muertes en pacientes con hernia diafrágica congénita</i>				
	ECMO	Convencional		
Preoperatoria	4	13		
Postoperatoria	7	4		

o mediante la fórmula que ofrece la guía de la universidad de Oxford<sup>(5)</sup> (Fig. 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, como es el caso que nos ocupa, ya que sólo 35 de los 185 pacientes aleatorizados presentaron hernia diafrágica congénita (el resto de patologías pueden consultarse en la tabla I del estudio, publicada en el anterior capítulo<sup>(1)</sup>). ¿Qué hacer en ese caso? La primera cuestión es observar si los autores han realizado algún análisis de subgrupos, una situación relativamente frecuente 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 III.

El estudio del UK Collaborative ECMO Group<sup>(2)</sup> no realiza análisis de subgrupos por etiología, pero nosotros vamos

a calcularlo para el subgrupo que nos interesa. En la tabla IV se muestran los datos correspondientes a los pacientes con hernia diafrágica congénita. Como puede apreciarse, existe una falta de datos respecto a 3 casos tratados con ECMO, lo que nos servirá para ilustrar el análisis de sensibilidad (*worst case analysis*). La magnitud y la precisión del efecto de la ECMO en estos pacientes se muestra en la tabla V. La reducción del tamaño muestral ha hecho que los intervalos de confianza aumenten de tamaño (compárense con los de la tabla I), incluyendo la unidad en el caso del RR y con un límite superior de 24 pacientes para el NNT. ¿Le parece asumible ese valor en su práctica clínica?

En cuanto al análisis de sensibilidad, ¿qué ha ocurrido con esos 3 casos que no figuran ni entre los fallecidos ni entre los supervivientes? Quizá estén clasificados en otro grupo, puesto que los autores declararon sólo una pérdida de seguimiento en esa rama de tratamiento, pero nosotros no tenemos forma de saberlo. Así que aplicaremos el *worst case analysis*: supondremos que han fallecido y volveremos a calcular los resultados, comprobando que ahora el límite superior del IC 95% del NNT ha pasado a 34 pacientes (Tabla VI). De hecho es este nuevo valor de RR (0,78) el que se ofrece en la revisión realizada por la colaboración Cochrane<sup>(7)</sup>.

### ¿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 de la supervivencia al año. Sin embargo, algunos estudios utilizan variables de valoración final indirectas (*substi-*

**Tabla V** Análisis de subgrupos. Pacientes con hernia diafragmática congénita (suponiendo 3 casos perdidos en la rama de ECMO)

	Valor	IC 95%
R control	100,0%	100,0 a 100,0%
R experimental	73,3%	51,0 a 95,7%
RR	0,73	0,54 a 1,00
RRR	26,7%	0,5 a 46,0%
RAR	26,7%	4,3 a 49,0%
NNT	4	3 a 24

tuted end points) como podrían ser, en caso de patología pulmonar, distintos parámetros ventilatorios como la compliance o el espacio muerto. *Que el tratamiento mejore esos parámetros no significa que sea necesariamente beneficioso para el paciente.*

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 hemorragia intracraneal o la presencia de secuelas al año.

### ¿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 Vd. trabaja en un centro muy alejado del hospital con ECMO tendría que valorar el riesgo que supondría para el paciente el traslado hasta allí, 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. ECMO Y HERNIA DIAFRAGMÁTICA CONGÉNITA

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 la ECMO parece disminuir la mortalidad en recién nacidos a término con fracaso respiratorio severo potencialmente reversible, y en

**Tabla VI** Análisis de sensibilidad. Pacientes con hernia diafragmática congénita (suponiendo que los casos perdidos en la rama de ECMO han fallecido)

	Valor	IC 95%
R control	100,0%	100,0 a 100,0%
R experimental	77,8%	58,6 a 97,0%
RR	0,78	0,61 a 1,00
RRR	22,2%	0,4 a 39,2%
RAR	22,2%	3,0 a 41,4%
NNT	5	3 a 34

segundo lugar, que aplicada a los pacientes con hernia diafragmática congénita (que era el grupo que verdaderamente nos interesaba), el beneficio obtenido es menos claro (considerando como resultado la supervivencia al año), ya que el intervalo de confianza del NNT oscila, en el mejor de los casos, entre 3 y 24.

Apliquemos estos valores a una serie real: en el pasado congreso ibérico de cirugía pediátrica un centro hospitalario de tercer nivel presentó una serie de pacientes con esta patología<sup>(8)</sup>. En un período de 8 años (1997-2004) se atendieron 15 casos susceptibles de ECMO (índice de oxigenación > 40), de los que 14 se atendieron con ventilación convencional, falleciendo todos, y 1 se envió a otro centro para que se le practicara ECMO, donde falleció también. Si todos los pacientes tratados con ventilación convencional se hubieran tratado con ECMO, con los valores de eficacia obtenidos en este ensayo se habrían salvado 3 pacientes en el mejor de los casos. En el peor, habrían fallecido 23 antes de salvar a 1, lo cual, en una patología de tan baja incidencia, supondría varios años de tratamientos infructuosos (y gravosos) antes de conseguir un éxito.

Aunque excede el objetivo de este artículo, para ilustrar todavía más esta situación de incertidumbre debe señalarse que en el año 2001 se publicó la segunda parte del estudio<sup>(9)</sup>, ofreciendo los resultados de seguimiento a los 4 años. A esa edad, todos los pacientes tratados con ventilación convencional habían fallecido (ya habían muerto antes del año de vida), pero 16 de los 18 pacientes tratados con ECMO también habían fallecido o estaban severamente discapacitados. Se pueden recalcular el NNT para la variable «muerte o discapacidad severa a los 4 años», y comprobamos que resulta un NNT no significativo (IC95% NNT=30 a -4; p=0,049). Ello justifica lo que ya adelantó Salguero<sup>(10)</sup> en su revisión sobre el tema, y lo que nos indica la revisión Cochrane<sup>(7)</sup>: se precisarán estudios aleatorios de mayor tamaño y con revisiones a largo plazo para establecer la pauta a seguir y conocer el tipo de supervivencia que puede conseguirse para estos pacientes, antes de establecer las indicaciones definitivas de un tratamiento agresivo, caro y no exento de complicaciones graves.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ibáñez V, Modesto V. MBE en cirugía pediátrica. Lectura crítica de artículos. Tratamiento (I). *Cir Pediatr* 2005;**18**:159-164.
2. UK Collaborative ECMO Group. The Collaborative UK ECMO Trial: Follow-up to 1 year of age. *Pediatrics* 1998;**101**:E1.
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](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.
7. Elbourne D, Field D, Mugford M. Oxigenación con membrana extracorpórea para el fallo respiratorio severo en niños recién nacidos (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2005 Número 3. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2005 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
8. Luis AL, Avila LF, Encinas JL, Andrés AM, Suárez O, Elorza D, et al. *Resultados en el tratamiento de la hernia diafragmática con terapias convencionales*. Libro de abstracts del III Congreso Ibérico de Cirugía Pediátrica 2005 Mayo 18-21; Madeira, Portugal. p. 25-26.
9. Bennett C, Johnson A, Field D, Elbourne D for UK Collaborative ECMO trial group. UK collaborative randomised trial of neonatal extracorporeal membrane oxygenation: follow up to age 4 years. *Lancet* 2001;**357**:1094-6.
10. Salguero E, González de Dios J, García del Río M, Sánchez Díaz F. Controversias en el manejo de la hernia diafragmática congénita: actualización a través de la medicina basada en pruebas. *Cir Pediatr* 2005;**18**:170-181.

## FE DE ERRATAS

En la revista número 4/2005, artículo «MBE en cirugía pediátrica. Lectura crítica de artículos. Tratamiento (I)», en la página 163 se indica que sólo 84 de los 93 pacientes recibieron ECMO. Esa cifra corresponde al porcentaje de pacientes en esa rama. El número absoluto de pacientes tratados con ECMO fue de 78.