

Medicina Basada en la Evidencia (parte 1): Estudios de intervención

Dr. Hernán Rowensztein, Dra, Valeria Berlín.*

*Clínica Pediátrica. Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan. Buenos Aires, Argentina.

REVISTA DE LA FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS DE GUAYAQUIL. 2009; 12(4):80-85.

El objetivo de la serie artículos es facilitar la lectura crítica de trabajos científicos, proporcionando herramientas para la interpretación y el análisis de los resultados, dándole a éstos un sentido práctico y aplicable a nuestros pacientes.

Trataremos en cada parte la forma de leer críticamente un artículo sobre tratamiento o intervención, diagnóstico, factores de riesgo o daño, pronóstico y finalmente sobre metaanálisis.

La explosión de ensayos clínicos y el fácil acceso a la información bibliográfica ha modificado profundamente las bases en las que se fundamenta la toma de decisiones médicas.

¿Cuál es la base para la decisión de adoptar un tratamiento o estrategia médica? Existen diferentes criterios que suelen utilizarse en la práctica diaria: autoridad (colega de mayor experiencia, servicio jerarquizado), empírico (“en mi experiencia”) o basado en la evidencia (MBE).

El médico práctico no puede dejar de conocer algunos de los elementos básicos para desarrollar e interpretar los resultados de ensayos clínicos y poder juzgar el valor de los resultados publicados.

El ensayo clínico **controlado y aleatorizado (ECA)** es considerado el diseño óptimo para valorar los resultados de cualquier intervención (terapéutica, preventiva, educativa u organizativa).

Diseño: ¿Qué es un ECA?

El ensayo clínico **“clinical trial”**, es un diseño de estudio en el que los sujetos son aleatoriamente asignados a dos grupos, uno (grupo experimental) recibe el tratamiento que se está probando, y el otro (grupo de comparación o control) recibe un tratamiento alternativo. **Aleatorizado** (la asignación del tratamiento es realizada al azar) y **controlado** (compara el tratamiento con un grupo control que puede recibir placebo, otro tratamiento o en ocasiones nada).

El ECA es el tipo de estudio con mayor grado de evidencia científica para estudios de intervención, establece la mejor evidencia causa-efecto y evita sesgos por confundidores.

El artículo que analizaremos como ejemplo, es un ensayo clínico cuyo objetivo es comparar la eficacia (**resultado**) del hidróxido férrico polimaltosado (**intervención**) sobre el sulfato ferroso en el tratamiento de la anemia ferropénica.

Realizaremos juntos la lectura crítica del trabajo utilizando las guías de usuarios de literatura científica publicadas en el **Journal of the American Medical Association**, donde se plantean diversos requisitos para categorizar la solidez de la evidencia. “Guía del usuario para artículos sobre terapéutica o prevención. JAMA 1993; 270:2598-2601”

La evaluación crítica de cualquier estudio debe analizar tres interrogantes principales;

1. ¿Es válida la evidencia de este estudio?
2. ¿Son importantes los resultados?
3. ¿Se pueden aplicar al cuidado de mi paciente?

Comparación entre hierro polimaltosa y sulfato ferroso para el tratamiento de la anemia ferropénica: estudio prospectivo aleatorizado. Arch Argent Pediatr 2007; 105(6):491-497 de los Dres. Hugo Donato*, María C. Rapetti*, Lorena Morán* y Marcela Cavo*

RESUMEN- Introducción: Con el objetivo de clarificar la controversia sobre la eficacia del hierro polimaltosa en relación al sulfato ferroso, se comparó prospectivamente la eficacia y la tolerabilidad de ambos.

Población, material y métodos: Niños de 6-48 meses, con hemoglobina <11,0 g/dl, volumen corpuscular medio <72 fl y saturación de transferrina o ferritina <16 ng/ml fueron estratificados por grupos etarios y aleatorizados para recibir hierro polimaltosa o sulfato ferroso (5 mg/kg/día) durante 90 días. Se analizaron hemoglobina, hematócrito, volumen corpuscular medio, ferremia, saturación y ferritina. La tolerabilidad se evaluó como buena, regular o mala, según el porcentaje de dosis que efectivamente recibía el niño.

Resultados: Se incluyeron 59 pacientes (23 con hierro polimaltosato, 36 con sulfato ferroso). Hemoglobina y hematócrito mostraron valores significativamente más elevados en el grupo sulfato ferroso que en el hierro polimaltosato desde el día 30 hasta el final ($p < 0,05$). Ferremia, saturación y ferritina al día 90 fueron significativamente mayores en el grupo sulfato ferroso ($p < 0,05$). La diferencia inicial-final fue significativamente mayor en el grupo sulfato ferroso para todas las variables. Un mayor porcentaje de pacientes del grupo sulfato ferroso alcanzó valores normales para hemoglobina, hematócrito, volumen corpuscular medio, ferremia y saturación ($p < 0,05$). Sólo un paciente del grupo sulfato ferroso (por mala tolerancia) y uno del grupo hierro polimaltosa (por caída de hemoglobina > 1 g/dl) debieron suspender tratamiento

Conclusiones: El sulfato ferroso es de elección pues produce incrementos más precoces y de mayor intensidad para todos los parámetros, permite la normalización de valores en mayor cantidad de pacientes y presenta similar tolerabilidad y grado de adhesión al tratamiento que el hidróxido férrico polimaltosado.

Palabras clave: hierro, sulfato ferroso, hidróxido férrico polimaltosado, anemia, deficiencia de hierro.

Para que las conclusiones de un estudio sean verdaderas (válidas), el estudio debe estar realizado de forma adecuada (**validez interna**).

VALIDEZ INTERNA

1. Criterios primarios:

- (a) *¿La asignación de los tratamientos a los pacientes se hizo de manera aleatoria?*
- (b) *¿Se han tenido en cuenta adecuadamente todos los pacientes incluidos en el ensayo y se los ha considerado a su finalización?*

(a) Podríamos definir **randomización** o asignación aleatoria a la distribución de los pacientes en un orden desconocido para el médico y asignado a priori por métodos aleatorios (al azar) a los fines de la aplicación de tratamientos o procedimientos. Establece para cada sujeto del grupo original la misma probabilidad de pertenecer a un grupo o a otro. En la mayoría de los estudios la randomización se realiza a priori por tablas de números aleatorios. El objetivo principal de la randomización en la evaluación de una intervención **es que los grupos de tratamiento sean muy similares**, de tal manera que la evolución a los denominados puntos finales "outcome" de beneficio sea atribuible exclusivamente a la intervención y no a cualquier

factor demográfico o clínico inadecuadamente distribuido. Esto puede expresarse como la **prevención de sesgos** (errores en la interpretación de resultados por factores adyuvantes). Los indicios para valorar si la aleatorización se ha realizado deben buscarse en el apartado material y métodos, en general también se encuentran en el título y/o abstract.

*En el artículo analizado los pacientes fueron **estratificados** por grupos etarios y **aleatorizados** para recibir hierro polimaltoso o sulfato ferroso, este método consiste en dividir la población en segmentos homogéneos y después tomar muestras aleatorias simples de esas subpoblaciones individuales.*

(b). Una vez comprobado que el estudio fue aleatorizado o randomizado, hay que observar bien el número de pacientes que entra al estudio y el número al que se aplican los resultados. Idealmente tienen que ser idénticos aunque en general se considera un seguimiento adecuado si este es mayor al 80%. Una forma de comprobar si la pérdida es despreciable o no, es el **análisis del peor escenario** que consiste en asumir que todos los pacientes perdidos tuvieron mala evolución y volver a comparar los grupos para ver si se mantienen las mismas conclusiones.

En el presente estudio el número de pacientes que entró al estudio fue de 59 pacientes. Se eliminó un paciente del grupo experimental por haber presentado una caída de la hemoglobina mayor a 1 g/día al día 30 y un paciente del grupo control por intolerancia digestiva. No se reportaron pérdidas en el seguimiento, todos los pacientes fueron analizados al finalizar el estudio.

La segunda parte de este criterio evalúa si se han analizado a los pacientes en el grupo donde fueron asignados aleatoriamente o si, caso contrario, hubo “cruzamientos”. Este principio se llama “**análisis por intención de tratar**”. Durante el curso de cualquier estudio existen desviaciones del protocolo que son inevitables, por ejemplo incumplimiento del tratamiento, tomar otras medicaciones que pueden influir en la evolución de la enfermedad, etc. En una primera mirada cualquiera diría que quienes no adhieren al protocolo deberían ser eliminados del estudio, y que quienes se cruzan de grupo deben ser analizados en el grupo contrario. Pero como la mala evolución lleva a los pacientes a buscar tratamientos alternativos, esto inclinaría la balanza falsamente y puede derivar en sesgos. Para evitar esto cuando se realiza el análisis de los resultados, **los pacientes deben ser analizados en el grupo donde originalmente fueron asignados**, hayan cumplido o no con la intervención. Caso contrario, es decir si se analiza a los pacientes según hayan recibido o no la “intervención”, se estará realizando el **análisis según protocolo**.

No se aclara en el artículo si hubo cruzamientos.

2. Criterios secundarios:

- (a)** *¿Se ha mantenido el cegamiento respecto del tratamiento aplicado en lo que se refiere a los pacientes y el personal del estudio?*
- (b)** *¿Eran similares los grupos al inicio del ensayo?*
- (c)** *¿Aparte de la intervención experimental, se ha tratado a los grupos de la misma forma? (¿Fueron similares las co-intervenciones?)*

(a) La ceguera en los estudios se refiere al desconocimiento del tratamiento asignado. En los estudios **simple ciego**, el único que no sabe es el paciente, mientras que en los de **doblo ciego** desconocen la asignación tanto el médico como el paciente.

De esta forma quito subjetividad en la intervención o en la recolección de los resultados. No siempre se puede cegar la intervención (una cirugía, kinesiología, etc), esto es posible cuando el programa de estudio consiste en administrar una droga y el de control es una medicación alternativa. En todos los casos en los que no se ha hecho la asignación ciega, se debe contemplar la posibilidad de error o sesgo.

Los autores del estudio no informan que se hubiera realizado cegamiento alguno.

(b) Puede obtener estos datos de alguna tabla que muestre las características clínico-epidemiológicas de los sujetos de investigación, en general es la “tabla 1” del estudio. Allí observar si las características de los pacientes son similares en los diferentes grupos. Es particularmente importante cuando el número de participantes en el estudio es pequeño. Aún en estudios aleatorizados pueden existir características de los pacientes en un grupo que intervengan en el resultado.

La **Tabla 1** de este trabajo muestra una diferencia en la cantidad de pacientes de cada grupo (23 en el grupo experimental y 36 en el grupo control) y una distribución similar de ambos grupos para los potenciales confundidores (características relevantes para la evolución). La asimetría en número entre ambos grupos ocurrió, según los autores, porque debieron suspender el estudio antes de lo planeado debido a las diferencias en la eficacia a favor del sulfato ferroso.

(c) Se refiere a que si hubo diferencias entre los grupos, en las intervenciones recibidas aparte del tratamiento asignado. El diseño doble ciego protege contra la administración inequitativa de co-intervenciones dado que los médicos no pueden diferenciar a qué grupo pertenecen los pacientes.

Los autores del estudio no describen tratamientos adyuvantes o de sostén aplicados a los pacientes junto con la intervención principal. Si las hubiera habido, estas **co-intervenciones** deben ser asignadas a ambos grupos de manera igualitaria.

ANÁLISIS DE RESULTADOS

(a) ¿Cuál ha sido la magnitud del efecto del tratamiento?

(b) ¿Cuál ha sido la precisión de la estimación del efecto del tratamiento?

(a) ¿Cuáles son los resultados o puntos finales que se pretenden con la intervención?, ¿Son los resultados importantes?

Como ocurre con todas las estimaciones en medicina, los resultados de los estudios no son exactos y se expresan en términos relativos. En el presente estudio se analizaron la eficacia (a través de controles de ferremia, capacidad de saturación, porcentaje de saturación y ferritina sérica) y tolerabilidad de la medicación.

A modo didáctico se realizará el análisis de normalización de la anemia al final del tratamiento.

Riesgo relativo (RR, “relative risk”): Expresa el **riesgo comparativo** de sufrir un evento en el grupo experimental respecto al control. Su cálculo se obtiene dividiendo la incidencia de

eventos en ambos grupos. En el ejemplo de este artículo el grupo experimental recibió sulfato ferroso, y el grupo control hierro polimaltosato.

$$RR = \frac{\text{incidencia en grupo experimental}}{\text{incidencia en grupo control}}$$

	Punto Final (outcome) (Lograr valor normal de Hb)		
	SI (éxito)	NO (fracaso)	
GRUPO EXPERIMENTAL	36 (a)	0 (b)	36
GRUPO CONTROL	12 (c)	11 (d)	23
TOTAL	48	11	59

- **Incidencia de normalización de la Hb en el grupo experimental (GE) =**
 $a / a+b = 36/36 = 1$ (100 %)
- **Incidencia de normalización de la Hb en el grupo control (GC) =**
 $c / c+d = 12/23 = 0,52$ (52%)
- **RR = 1 / 0,52 = 1,92**

La interpretación del RR es siempre en relación a la unidad, lo que significa que por cada un paciente que normaliza la Hb en el grupo control (hierro polimaltosato), 1,92 lo hacen con el sulfato ferroso.

Reducción de riesgo relativo (RRR).

$$RRR = (RA \text{ control} - RA \text{ experimental}) / RA \text{ control} = (0,52 - 1) / 0,52 = -0,92 \times 100 = 92\%$$

La RRR permite estimar cuánto redujo la intervención el riesgo de base que existía sin tratamiento o con el tratamiento convencional. Algunos autores consideran que una intervención tiene significación clínica cuando esta reducción del riesgo relativo está por encima del 25%. En este caso la interpretación sería que el sulfato ferroso aumentó el riesgo (aquí el riesgo es de que ocurra un evento favorable) de lograr un valor normal de hemoglobina en un 92% comparado al hierro polimaltosato.

Reducción absoluta del riesgo relativo (RRA).

Es la diferencia absoluta en la incidencia del evento cada 100 pacientes tratados.

$$RRA = \text{incidencia en Grupo Control} - \text{incidencia en Grupo Experimental}$$

En nuestro ejemplo; $0,52 - 1 = 0,48$ (48%)

¿Que significa?: Que por cada 100 pacientes tratados el 48% alcanzaría valores normales de Hb gracias al uso de sulfato ferroso por encima del tratamiento con hierro polimaltosato.

Número necesario a tratar (NNT, "number needed to treat"): Es el número de pacientes que debo tratar para que uno de ellos se beneficie o evite el punto final estudiado. Se calcula como la inversa de la reducción absoluta del riesgo:

NNT = 1 / RRA = 1/ 0,48 = 2,08 (se necesitan tratar a 2 pacientes con sulfato ferroso para que uno se beneficie de alcanzar valores normales de Hb por sobre los que reciben hierro polimaltosato). Cuanto más pequeño es el NNT, (más cercano a 1), mayor es el impacto de la intervención, es decir que a cada paciente que se trate con la intervención se lo beneficie.

Recordemos que para que las diferencias sean consideradas estadísticamente significativas, el **valor de p** debe ser **< a 0.05**, lo que equivale a que el intervalo de confianza (IC) 95% no debe contener la **unidad neutra** (o sea el valor de no diferencia: **uno** para **RR** y **cero** para **RRR** y **RRA**).

En nuestro ejemplo:

El valor de p para el outcome primario fue de 0.001 en el período de 0-30 días y de 0,05 en el período de 0-90 días, lo que implica que las diferencias fueron estadísticamente significativas (no se debieron al azar). Debemos recordar que al aumentar el tamaño muestral, disminuyen las probabilidades de que las diferencias sean debidas al azar por lo tanto disminuye el valor de p. Siempre podemos encontrar una diferencia estadísticamente significativa cuando el tamaño muestral es lo suficientemente grande aunque dichas diferencias sean mínimas o irrelevantes.

Lógicamente cada lector evaluará independientemente de los valores numéricos si los resultados son lo suficientemente buenos como para aplicarlos a sus pacientes en función de efectos adversos, costo, etc.

Al valorar un estudio científico es importante no deslumbrarse con la significancia estadística sino evaluar si los resultados obtenidos son clínicamente relevantes, El médico debe interpretar los datos y definir la relevancia clínica ya que es cada situación la que especificará cuan pequeño ha de ser la mejora mínima necesaria.

UTILIDAD DE LOS RESULTADOS PARA LA ASISTENCIA DE MIS PACIENTES

- (a) ¿Son aplicables los resultados a mi práctica clínica?*
- (b) ¿Se consideraron todas las variables de evaluación del resultado, clínicamente importantes?*
- (c) ¿Compensan los probables beneficios del tratamiento los posibles efectos perjudiciales y sus costos?*

(a) Es importante considerar si los pacientes del estudio son comparables a los que se beneficiarán con la aplicación de estos nuevos resultados, es decir mis pacientes. A veces sucede, por ejemplo, que un estudio da resultados alentadores en adultos y luego el tratamiento es utilizado en niños, a pesar de las diferencias fisiológicas y farmacocinéticas.

(b) A veces los estudios evalúan variables que no son tan relevantes para los sujetos. Por ejemplo la mejoría de índices de laboratorio, estudios complementarios, etc. En cambio es importante evaluar el impacto clínico que repercute directamente en el niño. *En el caso que nos ocupa sería interesante saber si hay diferencias en la mejoría de la calidad de vida, rendimiento físico, escolar, etc.*

(c) Aquí cada usuario tendrá que sacar sus propias conclusiones en cuanto la nueva intervención es lo suficientemente buena como para aplicarla a sus pacientes, teniendo en cuenta los costos, efectos adversos, disponibilidad, etc.

Esperamos que este artículo facilite al lector la interpretación correcta y crítica de los estudios sobre tratamiento, y a la vez lo estimule a profundizar en estos aspectos fundamentales para ofrecer a los pacientes las mejores oportunidades basadas en la evidencia existente hasta el momento.

Bibliografía:

- 1) Donato H, Rapetti MC, Morán L, Cavo M. Comparación entre hierro polimaltosa y sulfato ferroso para el tratamiento de la anemia ferropénica: estudio prospectivo aleatorizado. Arch. argent. pediatr. [revista en la Internet]. 2007 Dic [citado 2009 Nov 18] ; 105(6): 491-497. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0325-00752007000600003&lng=es.
- 2) Guyatt GH, Sackett DJ, Cook DJ. Guía para los usuarios de la literatura médica. Cómo utilizar un artículo sobre tratamiento o prevención. JAMA (ed esp.) 1993;270:2598-2601.
- 3) Demirdjian G. Estudios de valoración de tratamientos. En: Programa de Educación a Distancia en Metodología de la Investigación para Pediatría (PREMIP). Nivel 2. Módulo 2.7. En vigencia.