

Ronda clínica y epidemiológica

OSCAR OSÍO URIBE¹

NÚMERO NECESARIO PARA TRATAR (NNT) Y NÚMERO NECESARIO PARA DAÑAR (NND)

En la literatura médica existen varias maneras de informar los resultados de la investigación clínica efectuada para establecer la eficacia y la seguridad de un medicamento o de una intervención terapéutica. Si mediante un ensayo clínico controlado con placebo se busca establecer la eficacia de un nuevo medicamento que llamaremos "A", y luego de 3 años de estar suministrándolo se observa que el desenlace que se quería evitar se produjo en el 50% de los pacientes asignados de manera aleatoria al grupo placebo y en el 39% de los asignados a recibir "A", existen varios modos de informar los resultados. Primero: señalando que la administración del fármaco logró una reducción absoluta del riesgo de daño (RAR) del 11%, calculado mediante la sustracción de la frecuencia absoluta de daño que ocurrió en el grupo tratado con el medicamento "A" de la frecuencia absoluta de desenlaces dañinos que ocurrió en el grupo control ($RAR = 50\% - 39\% = 11\%$). Una segunda manera, tradicional aunque un tanto engañosa, es mostrar el resultado del experimento estableciendo la reducción del riesgo relativo (RRR) que se logró con el medicamento "A", calculándola así: frecuencia de desenlaces en el grupo de pacientes del placebo (grupo control) menos la frecuencia de desenlaces en el grupo que recibió el tratamiento activo, todo dividido por la frecuencia de desenlaces en el grupo de control ($RRR = \frac{FDGC - FDGTA}{FDGC}$). Para el caso del ejemplo mencionado arriba, se calcula así: $50\% - 39\% / 50\%$, o sea, que la RRR lograda con la administración del medicamento A es 22%. Otra manera de informar el resultado sería expresar que el uso de A aumentó la probabilidad de no tener el daño en 22%. Cuando el uso de A está asociado con una mayor frecuencia de desenlaces dañinos se puede usar la misma fórmula para expresar el aumento

.....
¹ Especialista en Medicina Interna, Msc en Epidemiología Clínica, Director de la Corporación Académica de Patologías Tropicales, Universidad De Antioquia, Medellín, Colombia.

cpt_udea@yahoo.com

relativo del riesgo (ARR). Para los clínicos el uso del RRR puede ser engañoso, porque este estadígrafo no refleja el riesgo de ocurrencia del desenlace dañino o mortal sin la intervención terapéutica, o sea, que no tiene en cuenta el riesgo basal de los individuos de presentar la condición dañina. Siguiendo el ejemplo del medicamento A, si en el experimento realizado la frecuencia de desenlaces en el grupo de tratamiento activo fue tan poco importante como de 0,005 y en el grupo que recibió el placebo fue tan trivial como de 0,0039, la RRR seguiría siendo 22% ($RRR = 0,005 - 0,0039 / 0,005 = 22\%$). Además, cuando se informan en la literatura médica los primeros resultados de la eficacia de un nuevo medicamento, es muy importante demostrar que la efectividad del tratamiento va ligada con una ausencia de efectos secundarios adversos o de un incremento desproporcionado de los costos. Un 22% de reducción del riesgo relativo de daño orgánico o de muerte entre los pacientes que recibieron el tratamiento "A" puede aparentar ser un resultado impresionante, pero su impacto en la práctica clínica y en la salud de los pacientes puede ser mínimo o diferente, según sea el escenario clínico en que se use, según los efectos secundarios del medicamento A y sus costos.

La medicina basada en la evidencia científica ha traído nuevos términos que no siempre son apreciados y usados por los lectores de la literatura médica.^{1,2} Uno de ellos es el "número necesario para tratar" (NNT), término que hoy se usa ampliamente para informar los resultados de la administración de nuevos medicamentos, tanto en ensayos clínicos terapéuticos individuales como en las revisiones sistemáticas de la literatura (RSL). No es la intención de este escrito enseñar a calcular el NNT a partir de los datos no procesados de una investigación mediante la aplicación de fórmulas más o menos complicadas o por tablas que usan las razones de disparidad (OR), o mediante el uso de nomogramas³ que grafican la reducción del riesgo relativo y la prevalencia esperada de eventos adversos, métodos que parecen obsoletos al lado

de la manera sencilla de hacerlo a partir del inverso de la reducción absoluta del riesgo. Nuestro propósito es recordar algunas de las calidades del NNT como herramienta clínica, útil en la toma de decisiones terapéuticas y en la evaluación de la eficacia de nuevos medicamentos:

1. El número necesario para tratar (NNT) es el número de pacientes que deben recibir una intervención médica o un tratamiento durante un período determinado para prevenir un desenlace adverso o producir un resultado benéfico. La manera más sencilla de calcular el NNT es con el inverso de la reducción absoluta del riesgo, o sea: $NNT = 1 / RAR$.
2. El "número necesario para dañar" (NND o NNH, por harm = dañar, en inglés) es la estimación del número de personas que necesitan recibir un medicamento durante un tiempo específico para presentar un efecto secundario indeseado o una reacción adversa. Se calcula de manera parecida al NNT, y es el inverso del aumento absoluto del riesgo ($NND = 1 / AAR$). A título de ejemplo, el NND para rhabdomiolisis en un año de tratamiento con monoterapia de estatinas se calcula en 22.700, y son factores de riesgo para el daño muscular la diabetes mellitus, la edad superior a 65 años y la combinación con fibratos. Para la cerivastatina el NND se calculó en 1.870 (una frecuencia de efectos adversos diez veces superior a la del resto de las estatinas y por ello fue retirada del mercado).
3. El NNT "ideal" es 1, o sea aquella situación clínica en la que cada intervención medicamentosa va seguida de la prevención de un daño o está asociada con la aparición de un beneficio en el paciente. Debido a que la mayoría de los tratamientos médicos no son 100% efectivos y por el fenómeno conocido de que aun los grupos de pacientes que reciben placebo o a los que no se les da tratamiento activo muestran

algún beneficio derivado de la intervención, la mayoría de los NNT de los tratamientos que usamos en medicina están entre 2 y 4, con excepción tal vez de los antibióticos. Los mejores analgésicos tienen NNT de 2 para lograr por lo menos el 50% del alivio del dolor, lo cual implica que un 70% de los pacientes que los reciben reducen su dolor por lo menos en la mitad de su intensidad, si se tiene en cuenta el 20% de las personas que mejoran por el efecto placebo.

4. Los NNT de las intervenciones medicamentosas en la prevención primaria tienden a ser altos, mientras que los de las intervenciones farmacológicas en la prevención secundaria o sea en aquella que se produce en pacientes de alto riesgo tienden a ser menores y por ende, más costoefectivos.
5. Cuando los únicos estudios disponibles para demostrar los beneficios de un tratamiento son los de casos y controles, se pueden estimar de manera válida los NNT a partir de tablas construidas con las razones de disparidad, pero recordando que cuando los eventos ocurren con frecuencias superiores al 10%, los NNT estimados tienden a magnificar los efectos del tratamiento.⁴
6. Se debe recordar que cuando los NNT de un tratamiento se establecen a partir de una RSL o de un metaanálisis, se debe verificar su validez mirando que cada uno de los estudios incluidos en la revisión haya medido desenlaces similares, haya tenido tiempos iguales de observación y se haya aplicado el mismo tratamiento, o sea, cuando el estadígrafo se establece en un contexto de situaciones clínicas homogéneas. Los gráficos de puntos de L. Abbé son la manera más sencilla de mostrar la homogeneidad de los resultados de ensayos clínicos incluidos en una RSL.⁵
7. El NNT debe ser informado con sus intervalos de confianza. Un NNT de 10, con un intervalo de confianza del 95% que vaya de 8 a 14, significa

que 19 de cada 20 veces que se suministre un medicamento durante un tiempo específico, un número entre 8 y 14 pacientes, muy probablemente diez, recibirán un beneficio en salud o se les evitará un desenlace dañino.

8. Cuando a un paciente se le explican los efectos de un tratamiento que se va a iniciar en un escenario de NNT se obtiene un mayor número de consentimientos informados o aprobaciones para el mismo.⁶
9. Para la correcta utilización de los NNT un elemento central en la decisión de iniciar o efectuar un tratamiento medicamentoso es establecer el riesgo que tiene el paciente de presentar efectos adversos si no se trata. Si en un escenario hipotético de pacientes que tienen una condición clínica que no se considera como demasiado grave, por ejemplo, pacientes con infarto del miocardio Killip I que tienen una mortalidad durante el primer año del 2%, preferimos el medicamento A en vez del B (ya que en la literatura está descrito que su uso va seguido de una reducción del riesgo relativo de muerte del 12%), lograremos una reducción absoluta del riesgo de morir de los infartados de 0,24% (0,0024) y podremos decir que el NNT del medicamento A es $1 / 0,0024$, o sea 417. Se necesitaría tratar con el medicamento A 417 pacientes que tengan la condición clínica descrita arriba para salvar una vida, lo cual hace que el medicamento B también pueda ser escogido de manera igualmente válida. Si en otro escenario clínico están involucrados pacientes que tienen la misma condición isquémica, pero clasificada como de mayor gravedad, infartos Killip III por ejemplo que se asocian con una mortalidad del 40% dentro del año siguiente, se espera que el uso del medicamento A vaya seguido de una reducción del riesgo relativo del 12%, o sea, una reducción absoluta del riesgo de morir del 4,8% (0,048) y un NNT de 20, haciendo casi obligada la elección del medicamento A.

10. Un balance preciso de los beneficios y los riesgos asociados con el uso de nuevos medicamentos requiere un análisis permanente de los efectos adversos que se informan luego de que se comercializan los medicamentos, ya que los ensayos aleatorizados de las primeras fases de experimentación incluyen un número relativamente bajo de pacientes (muy bien seleccionados), sin la capacidad de detectar el riesgo de efectos adversos potencialmente graves que pueden presentar las personas que los reciben. Se ha mencionado recientemente que los informes de los efectos adversos de algunos medicamentos nuevos (antiinflamatorios no esteroideos como el rofecoxib o antidiabéticos como la rosigliazona por ejemplo) pudieran haber sido ocultados o minimizados por sus fabricantes en las publicaciones médicas, habiendo sido laxas o poco exigentes las autoridades de salud como la Food and Drug Administration en cumplir su rol de salvaguardar la salud de los estadounidenses. Las revistas médicas ortodoxas invitan hoy a ser prudentes en la prescripción generosa de nuevos medicamentos y recomiendan mirar la aprobación de la FDA como la expresión del cumplimiento de los mínimos y no de los máximos estándares de eficacia y seguridad.⁷

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bandolier Extra. Evidence-based health care. Febrero 2003. <http://www.jr2.ox.ac.uk/Bandolier/>
2. Sackett DL, Richardson WS, Rosenberg W, Haynes RB. Evidence-based Medicine: how to practice & teach EBM. Churchill Livingstone. Edición en español, Madrid, España: Ediciones Harcourt; 2001
3. Chatelier G, Zapletal E, Lemaitre D, Menard Y, Degoulet P. The number needed to treat: a clinically useful nomogram in its proper context. *Brit Med J* 1996; 312: 426-429.
4. Sackett DL, Deeks JJ, Altman DG. Down with odds ratios! *Evidence Based Medicine* 1996 1: 164-166.
5. L'Abbé KA, Detsky AS, O'Rourke K. Meta-analysis in clinical research. *Ann Intern Med* 1987; 107: 224-233.
6. Halvorsen PA, Selmer R, Kristiansen IS. Different ways to describe the benefits of risk-reducing treatments: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007; 146: 848-856.
7. Korobkin R. Who should protect the public? The Supreme Court and Medical Device Regulation. *N Engl J Med* 2007; 357: 1680-1681 Disponible en: <http://content.nejm.org/cgi/reprint/357/17/1680.pdf> Consultado el 21 de noviembre de 2007

