

CÓMO TRADUCIR LAS MEDICIONES DE LAS INVESTIGACIONES CLÍNICAS A LA PRÁCTICA COTIDIANA DEL MÉDICO A PROPÓSITO DE LA TERAPIA TROMBOLÍTICA EN NEUROLOGÍA

Dres. Marcela López*, Daniel Cousseau*, Sergio E. Gonorazky**

EL SIGNIFICADO DE “SIGNIFICATIVO”

Tanto en los trabajos originales de investigación como en las monografías de revisión se lee con frecuencia: «los resultados encontrados fueron significativos», expresión utilizada para valorar positivamente los hallazgos.

La palabra «significativo» acarrea frecuentes equívocos tanto entre los investigadores como entre los lectores debido a la confusión que genera la doble acepción de dicho término: la de uso diario y la científica.

El objetivo de esta presentación es aclarar el uso de esta terminología, elemento indispensable para una acertada y crítica interpretación de los resultados de estudios en los que se fundamenta la utilidad de una droga, de una prueba diagnóstica, etc.

Para ello expondremos el concepto «estadísticamente significativo» y sus distintas formas de expresarlo numéricamente, para finalmente exponer un método que permite «traducir» las mediciones de los ensayos clínicos en valores aplicables a la práctica clínica cotidiana.

ACEPCIÓN NO ESTADÍSTICA DE SIGNIFICATIVO

De acuerdo al diccionario, el vocablo «significativo/a» se utiliza para señalar que algo «tiene importancia» (también puede emplearse en el sentido de «dar a entender o conocer con propiedad una cosa»)¹. Sin embargo, para evitar equívocos, los trabajos de investigación deben utilizar la palabra significativo en una única acepción, la estadística², debiéndose utilizar otros términos para describir la importancia clínica, epidemiológica o científica de los hallazgos³.

ACEPCIÓN ESTADÍSTICA DE SIGNIFICATIVO

a) Expresado mediante el valor P

En estadística, **P es la probabilidad de encontrar por azar un resultado tan o más extremo que el observado**. Si esa probabilidad P es menor de un cierto valor previamente convenido (que denominamos alfa) decimos que los hallazgos fueron «significativos» (estadísticamente)⁴. Por ejemplo, si en un ensayo clínico terapéutico controlado dos grupos de pacientes seleccionados de una misma población recibieron dis-

tintas terapéuticas y, al finalizar el estudio, se observaron diferencias entre ambos grupos de una magnitud tal que sólo podría producirse por azar con una probabilidad (P) menor que la convenida previa a la investigación (por ejemplo un alfa de 0,01 o 1%), rechazamos la hipótesis de que siguieron «comportándose» como pertenecientes a la misma población (**hipótesis nula**) y aceptamos la **hipótesis** (que en este caso se llama **alternativa**) de que el factor introducido (tratamiento) diferenció ambos grupos (efecto), representando ambas muestras distintas poblaciones. Si las diferencias observadas entre ambos grupos pudieran encontrarse por azar, por ejemplo, con un 0,20 (20%) de probabilidad, no rechazamos la hipótesis nula y consideramos que ambos grupos, a pesar de las diferencias encontradas, siguieron perteneciendo a la misma población luego del tratamiento⁵. De lo antedicho se deduce que el rechazo de una hipótesis nula verdadera tiene una probabilidad de error por azar (*alfa* o también llamado de tipo I) que en el ejemplo mencionado es de 0,01 (1%). Este tipo de error tiene su equivalencia en la práctica clínica y es el que puede observarse cuando en un individuo sano observamos una prueba diagnóstica «falsamente positiva».

El valor P del *alfa* es convencional y siempre debe establecerse durante la confección del diseño del estudio y antes de la realización de la prueba. El valor comúnmente utilizado es el de $P < 0,05$ pero podríamos ser menos exigentes y aceptar una $P < 0,10$, por ejemplo, si una nueva terapéutica tiene importantes resultados clínicos (vida o muerte) en una enfermedad altamente infrecuente, el nuevo fármaco es muy barato y seguro y la realización de un ensayo que exija una $P < 0,05$, al obligar a reclutar un mayor número de pacientes, volvería al estudio impracticable. De igual manera podríamos utilizar una $P < 0,01$ si los resultados son clínicamente poco importantes (una discreta mejoría) y el tratamiento es de alto costo en una enfermedad muy frecuente. Si obtenemos un resultado cuya P es mayor que la establecida, la imposibilidad de rechazar la hipótesis nula no implica que ésta sea necesariamente verdadera. Es probable que por distintas razones (diseño, valor de P elegido, tamaño de las muestras en estudio, métodos de análisis seleccionados o simplemente por azar), nuestros resultados no nos permitan rechazar la hipótesis de nulidad aún cuando el nuevo fármaco sea realmente beneficioso (este error se denomina *beta* o de tipo II y en una prueba diagnóstica equivale a un resultado

*Médico Residente. Servicio de Neurología.

**Médico Neurólogo. Coordinador de la Residencia de Neurología. Hospital Privado de Comunidad. Córdoba 4545 (7600) Mar del Plata

normal en un individuo enfermo o resultado falso negativo). «Ausencia de prueba, expresa el aforismo, no es prueba de ausencia». Se denomina potencia de una prueba a la «capacidad» de esta de rechazar la hipótesis nula en casos en que realmente ésta sea falsa. La potencia de la prueba, también llamada poder *beta*, depende de varios factores entre ellos el tamaño de la muestra.

La valoración de hallazgos significativos debe realizarse de una manera equivalente a la forma en que valoramos la presencia de resultados positivos o negativos en las pruebas diagnósticas que efectuamos a nuestros pacientes. Si una prueba diagnóstica de alta sensibilidad y especificidad (ambas del 99% por ejemplo) es efectuada en un paciente cuyos antecedentes clínicos no indican en absoluto la presencia de una determinada enfermedad que sustente dicho hallazgo, valoraremos dicho resultado con precaución; así como no descartaremos un probable diagnóstico de dicha enfermedad en un paciente altamente sospechoso de padecerla sólo porque nos encontremos ante un resultado negativo (es lo que en las pruebas diagnósticas toma el nombre de valoración predictiva, positiva o negativa, según sea el caso)⁶.

b) Expresado mediante el intervalo de confianza

El valor de P por sí solo nada nos dice acerca de la magnitud del efecto investigado (por ejemplo el de un nuevo tratamiento). Un efecto importante en un diseño de investigación con una muestra pequeña puede tener el mismo valor P que un efecto poco importante encontrado en otro diseño realizado con una muestra numerosa.

Como método para superar esta limitación, cada vez con mayor frecuencia se presentan los resultados de las mediciones como «intervalos de confianza». Podríamos definir el intervalo de confianza del 95%, por ejemplo, diciendo que dentro de ese intervalo obtenido a partir de la muestra existe un 95% de probabilidad de encontrar el verdadero valor de la población⁷. Para entender el concepto de intervalo de confianza supongamos que a partir de los valores de una muestra estimamos puntualmente el valor correspondiente a la población (la media o el riesgo relativo en estos ejemplos). Sin embargo, no tenemos certeza de que estos estimados puntuales reflejen con exactitud el valor real de la población. Cuanto mayor sea el tamaño de la muestra más probablemente dicho estimado se acercará al valor real de la población. Cuando calculamos, por ejemplo, los límites superior e inferior de un intervalo de confianza del 95% de una media poblacional, estamos indicando que hay un 95% de probabilidades de que la media poblacional estimada tenga cualquier valor entre los límites mencionados. Así como se dice que los valores son significativos cuando la P es menor de 0,05, si se trata de un intervalo de confianza de una diferencia diremos que los resultados son significativos si el intervalo no

incluye el valor 0 (la diferencia de dos valores iguales equivale a 0) y si se trata de intervalos de confianza de una razón (como por ejemplo el riesgo relativo o la razón de chances (*odds ratio* –OR-). Para ser significativo el resultado no debe incluir el valor 1 (la división de dos valores iguales equivale a 1).

La convención de usar el valor del 95% es arbitraria, tal como la de tomar el valor $P < 0,05$ como significativa. Algunos autores usan intervalos de confianza del 90% o del 99%⁷.

Si bien, como dijimos más arriba, los intervalos de confianza se utilizan para expresar la «certeza» o «incertidumbre» de las mediciones y el valor P en las pruebas de significación para aceptar o rechazar hipótesis, ambas aproximaciones están estrechamente relacionadas matemáticamente, de tal manera que intervalos de confianza del 95% que no incluyan el valor 0 en una diferencia entre dos medias o al valor 1 en un riesgo relativo o una razón de chances, corresponderán a una P menor de 0,05⁷.

ACERCA DE LA RELEVANCIA CLÍNICA DE LOS HALLAZGOS

Traduciendo mediciones estadísticas a la toma de decisiones en la práctica médica cotidiana o cuántos pacientes debemos tratar para lograr el beneficio o producir un efecto adverso en un paciente: Número Necesario a Tratar (NNT)

Nuevos tratamientos o nuevas pruebas diagnósticas pueden ofrecer ventajas significativas (en un sentido estadístico) y al mismo tiempo tener escasas o nulas ventajas clínicas: por ejemplo, las mejoras son irrelevantes para el paciente desde el punto de vista de su calidad de vida o de sobrevivencia para una enfermedad, el nuevo fármaco tiene una alta frecuencia de efectos colaterales o su tolerancia es limitada (ecuación riesgo-utilidad), el costo es elevado para los beneficios demostrados, etc.

Las tomas de decisiones en la práctica clínica y la necesidad de una adecuada comunicación con el enfermo respetando su autonomía mediante el consentimiento informado, obliga a diferenciar la doble acepción del término «significativo» y traducir los resultados de los trabajos de investigación en expresiones comprensibles tanto para el equipo tratante como para el paciente.

Al optar por una intervención terapéutica determinada debemos preguntarnos⁸:

1. ¿Es eficaz? (Eficacia: grado en que un tratamiento produce un efecto beneficioso cuando se valora bajo las condiciones ideales de una investigación⁹).

2. Si es eficaz, ¿cuán eficaz es en general y comparado con placebo, ausencia de tratamiento u otra intervención que sea corrientemente usada?

3. ¿Cuán segura es?

4. ¿Es segura y efectiva para mis pacientes?. ¿Son extrapolables los resultados de los estudios en mi población y lugar de trabajo? (Efectividad: grado en que

un tratamiento produce un efecto beneficioso cuando se administra bajo las condiciones habituales de la atención clínica a un grupo concreto de pacientes⁹).

En los ensayos clínicos controlados los resultados son frecuentemente presentados en términos de riesgo, entendido éste como la probabilidad de ocurrencia de un hecho:

1. El **riesgo absoluto** es la probabilidad de ocurrencia en una población determinada en un período determinado (el riesgo absoluto de padecer una convulsión febril en un niño desde el nacimiento hasta la edad de 5 años es de un 2 al 4%) y equivale, en términos epidemiológicos, a incidencia. Si una enfermedad que tiene un riesgo absoluto de mortalidad al año del 10%, consecuencia de un tratamiento este disminuye al 3%, decimos que presenta una reducción del riesgo absoluto del 7% (10% menos 3%).

2. El **riesgo relativo** es la probabilidad de ocurrencia de un hecho en una población en presencia de un factor (o tratamiento) dividida la probabilidad de ocurrencia del mismo hecho en una población control, similar pero no expuesta al mencionado factor (por ejemplo si el riesgo absoluto de muerte a los 5 años en una población tratada con un fármaco es de 0,1 (0,0 es ausencia de riesgo; 1,0 es riesgo total) o 10% expresado en porcentaje y en una no expuesta es de 0,5, el riesgo relativo de la población tratada es de 0,2 (20% en porcentaje) respecto a la no tratada. La disminución del riesgo relativo de la población tratada respecto de la control, en el ejemplo mencionado, es de 0,8 (1 menos 0,2) y a este valor se lo denomina **reducción del riesgo relativo**.

La desventaja de utilizar valores de riesgos relativos (tanto para resultados beneficiosos como para los efectos adversos) en el análisis de los resultados de los ensayos clínicos controlados, es que genera equívocos en la interpretación de la importancia clínica de éstos. Por ejemplo, un descenso estadísticamente significativo del riesgo de la mortalidad por un tratamiento de 0,03 (3%) a 0,015 (1,5%) implica un riesgo relativo de muerte de 0,5 (50%), valor similar a otro en el que el riesgo absoluto de muerte disminuya en valores estadísticamente significativos del 0,7 (70%) a 0,35 (35%). En ambas situaciones nos encontramos con un riesgo relativo de muerte de 0,5 como consecuencia de la terapia, pero en la primera la reducción del riesgo absoluto fue de un 1,5% y en la segunda de un 15%.

Para obviar los equívocos expuestos es útil calcular el número necesario de pacientes a tratar (NNT) para lograr el efecto beneficioso (o adverso) en un único paciente¹⁰. El cálculo es sencillo y consiste en

determinar la recíproca de la reducción del riesgo absoluto. En el primer caso es 1/0,015, cuyo resultado 67 significa que deben tratarse 67 pacientes para que uno no fallezca y en el segundo, la división de 1/0,35 cuyo resultado es 3, implica que deben tratarse 3 pacientes para evitar que uno no fallezcaⁱ. De más está decir que estos resultados pueden expresarse también mediante sus intervalos de confianzaⁱⁱ.

LA TERAPIA TROMBOLÍTICA INTRAVENOSA EN PACIENTES CON ACCIDENTE ISQUÉMICO VÁSULO-ENCEFÁLICO.

Aplicación Práctica del Número Necesario a Tratar

En tres ensayos clínicos controlados con estreptoquinasa intravenosa con ventana terapéutica de hasta 6 horas (MAST-I¹¹, MAST-E¹²) y 4 horas (ASK¹³) luego del inicio del accidente cerebro-vascular contra placebo, se observaron efectos adversos inaceptables:

1. En el MAST-I la estreptokinasa (sola o con aspirina) estuvo asociada a un exceso de mortalidad a los 10 días (*odds ratio* 2,7; Intervalo de Confianza del 95% 1,7-4,3).

2. En el MAST-E la mortalidad a los 10 días en el grupo tratado fue del 34% vs. 18,2% en el placebo (P=0,002).

3. En el ASK, utilizando un análisis de «intención de tratamiento», combinando muerte con discapacidad a los tres meses se observó una no significativa (estadísticamente hablando) tendencia hacia un pronóstico desfavorable en el grupo tratado vs. placebo (riesgo relativo de evolución desfavorable de 1,08; Intervalo de Confianza del 95% (IC 95%) (0,74-1,58). Esta evolución desfavorable fue a expensas de los pacientes que iniciaron el tratamiento luego de las tres horas, pues los pacientes en los que éste se inició dentro de ese plazo presentaron una tendencia estadísticamente no significativa hacia la mejoría (riesgo relativo 0,66).

El ECASS¹⁴ consistió en un estudio con **activador recombinante del plasminógeno tisular (rt-PA) intravenoso controlado con placebo, con ventana terapéutica de 6 horas**. En el análisis según intención de tratamiento no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en las escalas de Rankin y el Índice de Barthel a los 90 días. **La mortalidad a los 30 días fue de 12,7% en el grupo placebo y del 17,9% en el grupo tratado (riesgo relativo 1,22; IC 95% 1,02-1,4).**

El único estudio con rt-PA que mostró resultados favorables fue el NINDS¹⁵ y determinó que el producto fuera aprobado por la FDA (Food and Drug

i. Si se expresan las cifras en porcentajes el cálculo en el segundo ejemplo es de 100/35. El cálculo surge de una regla de tres simple: si para salvar 35 pacientes (disminución del riesgo absoluto expresado en porcentaje 70p-35p=35p) se necesita tratar a 100 pacientes, para salvar a 1 debo dividir 100/35 (o 1/0,35 que es la recíproca de la disminución del riesgo absoluto).

ii. Existen programas estadísticos como el Arcus Quickstat Biomedical Version 1.0 que calculan el NNT con sus intervalos de confianza. Se ha publicado un nomograma para el cálculo de NNT a partir del la prevalencia del evento en la población control la población control y la reducción del riesgo relativo con el tratamiento (Chatellier G, Zapletal E, Lemaitre D, Menard J y Degoulet P. The number needed to treat: a clinically useful nomogram in its proper context. *BMJ*; 312:426-9, 1996)

Administration) en EEUU¹⁶ para situaciones similares a la del ensayo terapéutico que sustenta su utilización y a esta investigación nos referiremos para ilustrar la interpretación clínica de los resultados.

El NINDS fue un ensayo clínico controlado, aleatorizado, doble ciego de activador recombinante del plasminógeno tisular intravenoso contra placebo, administrado **dentro de las 3 horas de comienzo del accidente cerebro vascular isquémico**. El rt-PA se utilizó en una dosis de 0,9 mg/kg/peso (máximo 90 mg.), el 10% administrado en bolo y los restantes 90% en 60 minutos con infusión continua endovenosa.

Dividido en dos partes (en la primera se reclutaron 291 pacientes y en la segunda 333 pacientes), si bien las hipótesis primarias que permitieron el cálculo del tamaño de las muestras fueron diferentes en ambas, el hecho que se hayan estudiado las mismas variables en las dos partes permitió a los autores el análisis conjunto de ellas. Limitaremos nuestro análisis a los resultados globales de las dos partes combinadas.

La hipótesis nula primaria de la primera parte fue que ambos grupos (rt-PA y placebo) no diferirían en la mejoría a las 24 horas, definida ésta como resolución total del déficit neurológico o mejoría en 4 o más puntos desde la línea de base en la escala del National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS).

La hipótesis nula primaria de la segunda parte fue que no se observarían diferencias estadísticamente significativas en la proporción de pacientes recuperados con déficit mínimo o sin déficit a los 3 meses.

Los pacientes fueron estratificados según hubieran comenzado el tratamiento entre los 0 y 90 minutos o 91 y 180 minutos.

Criterios de Inclusión: 1) ACV isquémico con momento de comienzo claramente definido; 2) déficit medible con la NIHSS; 3) tomografía computada de cerebro basal que no mostrase evidencias de hemorragia intracerebral.

Criterios de Exclusión: 1) ACV o severo trauma de cráneo en los 3 meses previos; 2) cirugía mayor dentro de los 14 días previos; 3) historia previa de hemorragia intracranéana; 4) presión sistólica mayor de 185 mmHg o diastólica mayor de 110 mmHg; 5) rápida mejoría de los síntomas o signos menores; 6) síntomas sugestivos de hemorragia subaracnoidea; 7) hemorragia gastrointestinal o hemorragia del tracto urinario dentro los 21 días previos; 8) punción arterial en un sitio no compresible en los 7 días previos; 9) crisis convulsiva al comienzo del ACV; 10) ingesta de anticoagulantes o administración de heparina las 48 hs. previas al ACV o tiempo de protrombina parcial elevado o tiempo de protrombina mayor de 15 segundos o plaquetas por debajo de 100.000 mm³; 11) glucemia por debajo de 50mg/dl o por encima de 400 mgrs./dl; 12) necesidad de un tratamiento agresivo para reducir la tensión arterial a los límites especificados.

Análisis: se realizó según intención de tratamiento y se exigió una $P < 0,05$ para rechazar las hipótesis nulas.

Resultados: se estudiaron 312 pacientes en cada grupo (el de 0 a 90 minutos y el 91 a 180 minutos: 624 en total), de los cuales 157 del subgrupo rt-PA y 145 del subgrupo placebo, fueron tratados dentro de los 90 minutos del inicio del ACV.

Evento: mejoría de relevancia clínica a las 24 horas cuando el tratamiento se inicia dentro de los 90 minutos de inicio de los síntomas

Mejoría en el grupo control: 61/145 (42%)

Mejoría en el grupo rt-PA: 87/157 (55%)

Riesgo Relativo de Mejoría rt-PA/control: 1,31 (Intervalo de Confianza del 95% 1,04-1,68)

Número Necesario Para Tratar (NNT) para obtener mejoría de relevancia clínica en un paciente a las 24 horas: 7 pacientes (IC 95% 4-49)

Evento: mejoría de relevancia clínica a los 3 meses (mínima o ausencia de incapacidad a los tres meses) en el total de pacientes.

Mejoría en el grupo control: 176/312 (56%)

Mejoría en el grupo rt-PA: 222/312 (71%)

Riesgo Relativo Mejoría para las Pruebas Globales (Ponderado de Mantel-Haenzsel) rt-PA/control: 1,5 (IC 95%: 1,35-1,67)

Número Necesario Para Tratar (NNT) para obtener en un paciente mejoría de relevancia clínica a los 3 meses: 7 pacientes (IC 95%: 5-14)

Evento: hemorragia cerebral sintomática en las primeras 36 horas de iniciado el tratamiento

Hemorragia en el grupo control: 2/312 (6/1000)

Hemorragia en el grupo rt-PA: 20/312 (6%)

Riesgo Relativo de Hemorragia de Hemorragia en el grupo rt-PA/control: 10 (IC 95%: 4-25)

Número Necesario a Tratar para producir una Hemorragia cerebral sintomática en un paciente: 17 pacientes (IC 95% 11-31)

De las Hemorragias cerebrales sintomáticas en el grupo rt-PA 9/20 (45%) (IC 95% 23-68) y en el grupo control 1/2 (50%) resultaron fatales.

Riesgo Relativo de Hemorragia Fatal rtPA/control 9 (IC 95% 1-55)

Número Necesario a Tratar de pacientes para producir en un paciente una hemorragia fatal: 39 pacientes (IC 95% 20 a 133).-

Evento: mortalidad a los 3 meses

No se hallaron diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad entre ambos grupos a los 3 meses: rt-PA 17%, control 21% ($P=0,31$).

Si se cumplen los estrictos criterios de inclusión y exclusión y con una ventana terapéutica de tres horas (un tiempo mayor podría acarrear un importante incremento de los efectos adversos), un pequeño número de pacientes del total con accidente cerebro vascular isquémico sería pasible del tratamiento mencionado (posiblemente un 5% (según algunos autores)¹⁷ con beneficios en la séptima parte de éstos (es decir 7

de cada 1000 accidente cerebro vasculares 1 de cada 143 pacientes).

Los resultados de este estudio no han dejado de generar controversias pues los efectos beneficiosos de esta terapia se deben en buena parte a la diferencia evolutiva del subgrupo de los infartos lacunares entre el grupo rt-PA vs. el grupo placebo. La evolución del sub-grupo de infartos lacunares del grupo placebo fue peor que la publicada en la literatura y, si esto ocurrió por azar, podría plantearse que los beneficios del rt-PA estén sobrevalorados^{15,17}.

En concreto podemos decir que no hay disminución de la mortalidad estadísticamente demostrada a los tres meses con el tratamiento rt-PA, pero que si bien de cada 7 pacientes que tratemos 1 experimentará una mejoría clínica de relevancia; 1 de cada 17 pacientes bajo tratamiento padecerá una hemorragia cerebral sintomática que no habría experimentado sin tratamiento y que en 1 de cada 39 se observará una hemorragia fatal provocada por la intervención farmacológica.

El cálculo del NNT nos abre, por otra parte, un camino para la toma de decisiones en la distribución de los recursos económicos. El costo de venta al público del rt-PA en nuestro país (2 ampollas de 50 mg) es de 2.290 dólares. Puede plantearse la hipótesis de que los 16.037 dólares que resultan de tratar a 7 pacientes con rt-PA para que uno alcance una mejoría de 4 o más puntos en la línea de base de la escala NIHSS o resolución del déficit neurológico, podría ser empleado con mejores resultados destinándolo a dotar de más y mejores recursos en enfermería y rehabilitación para estos mismos individuos.

CONCLUSIONES

1) El equívoco significado de «significativo» plantea la necesidad que este término sea utilizado en los trabajos científicos exclusivamente en su sentido estadístico (como ya lo exigen un número creciente de revistas médicas). Para subrayar la importancia de los hallazgos deben emplearse otras expresiones tales como «relevancia».

2) Para mejorar la interpretación de los trabajos, la relevancia clínica de los hallazgos y el impacto epidemiológico de éstos, consideramos de utilidad el cálculo de los «número necesarios a tratar» para los efectos beneficiosos y los adversos, valores que no son presentados en los trabajos originales. Una utilidad adicional del número necesario a tratar es que podría permitir una mejor comunicación de los efectos positivos y negativos de los tratamientos al paciente y su familia¹⁸ en el marco de la toma de decisiones.

ADDENDA

(Explicación de términos utilizados. Los valores empleados son arbitrarios)

	MUERTOS	VIVOS	TOTALES
TRATADOS	a=20	b=80	a+b=100
CONTROLES	c=60	d=40	c+d=100
TOTALES	a+c=80	b+d=120	200

RIESGO ABSOLUTO (RA) DE MUERTE:

En Tratados: $a/a+b = 20/100 = 0,2 = 20\%$

En Controles: $c/c+d = 60/100 = 0,6 = 60\%$

RIESGO RELATIVO (RR) DE MUERTE

TRATADOS/CONTROLES:

Riesgo Absoluto de MUERTE Tratados/Riesgo Absoluto de muerte de Controles

$0,2/0,6 = 0,33$ (Intervalo de Confianza del 95% = 0,22-0,51)

REDUCCION DEL RIESGO ABSOLUTO (RRA) DE MUERTE DE TRATADOS EN RELACION A CONTROLES:

Riesgo Absoluto Controles - Riesgo Absoluto Tratados: $0,6 - 0,2 = 0,4$

En porcentaje: $60\% - 20\% = 40\%$

REDUCCION DEL RIESGO RELATIVO (RRR) DE MUERTE DE TRATADOS EN RELACION A CONTROLES:

1-Riesgo Relativo de Tratados: $1 - 0,33 = 0,67$

Intervalo de Confianza del 95%

Límite Superior: $1 - 0,22 = 0,78$

Límite Superior: $1 - 0,51 = 0,49$

CHANCES DE MUERTE (ODDS):

Tratados: $a/b = 20/80 = 0,25$

Controles: $c/d = 60/40 = 1,5$

RAZON DE CHANCES (ODDS RATIO -OR-) DE MUERTE DE TRATADOS EN RELACION A CONTROLES:

Chances de Muerte en Tratados/Chances de Muerte en Controles: $0,25/1,5 = 0,17$

Intervalo de Confianza del 95% = 0,08 - 0,33

NÚMERO NECESARIO A TRATAR PARA EVITAR LA MUERTE EN UN PACIENTE:

$1/\text{Reducción del Riesgo Absoluto} = 1/0,4 = 2,5$ ó cada 5 pacientes que tratemos evitaremos dos muertes

NÚMERO NECESARIO A TRATAR CONOCIENDO LA FRECUENCIA DEL EVENTO EN LA POBLACIÓN CONTROL Y LA REDUCCIÓN DEL RIESGO RELATIVO O EL ODDS RATIO

Utilizar un nomograma que permite calcular el NNT conociendo el evento en la población control y la reducción del riesgo relativoⁱⁱⁱ o una tabla que utiliza la razón de chance (odds ratio)^{iv}.

iii. Chatellier G, Zapletal E, Lemaitre D, Menard J y Degoulet P. The number needed to treat: a clinically useful nomogram in its proper context. *BMJ*; 312:426-9, 1996

iv. McQuay HJ, Andrew Moore R. Using Numerical Results from Systematic Reviews. *Annals of Internal Medicine*. 126 (9): 712-720, 1997

BIBLIOGRAFÍA

1. Diccionario Espasa Calpe. Espasa Calpe S. A., 1986. Chile. 1989.
2. International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical Journals. *N Engl J Med* 1991;324:424-8
3. Bailar JC III, Mosteller F. "Guidelines for Statistical Reporting in Articles for Medical Journals. Amplifications and explanations". En "Medical Uses of Statistics". 2nd Edition. Editado por Bailar III JC y Mosteller F. NEJM Books. Boston, Massachusetts. USA. 1992
4. Ware JH, Mosteller F, Delgado F, Donnelly C e Ingelfinger JA. "P Values". En "Medical Uses of Statistics". 2nd Edition. Editado por Bailar III JC y Mosteller F. NEJM Books. Boston, Massachusetts. USA. 1992
5. Altman DG y Martin Bland J. Improving Doctor's Understanding of Statistics. *J R Statist Soc A*.1991;154(2):223-67
6. Browner W, Newman T. Are all significant P values created equal; The analogy between diagnostic test and clinical research. *JAMA* 1987; 257: 2459-63
7. Altman D G. «Confidence Intervals» en «Evidence-based Medicine. How to Practice and teach EBM» editado por David L. Sackett, W. Scott Richardson, William Rosenberg y R. Biran Haynes. Churchill Livingstone. New York. USA. 1997
8. McQuay HJ, Andrew Moore R. Using Numerical Results from Systematic Reviews. *Annals of Internal Medicine* 1997;126(9):712-20
9. Riegelman RK e Hirsch RP. Cómo estudiar un estudio y probar una prueba: lectura crítica de la literatura médica. Organización Panamericana de la Salud. EUA. 1992.
10. Sackett DL, Haynes RB, Guyatt GH y Tugwell P. *Epidemiología Clínica. Ciencia básica para la medicina clínica*. 2da. Edición. Editorial Médica Panamericana. Buenos Aires. 1994
11. Multicenter-Acute Stroke Trial-Italy (MAST-I) Group. Randomised controlled trial of streptokinase, aspirin, and combination of both in treatment of acute ischaemic stroke. *Lancet* 1995; 346:1509-14
12. Multicenter-Acute Stroke Trial-Europe Study Group. Thrombolytic therapy with streptokinase in acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1996; 335:145-50
13. Donnan GA, Davis SM, Chamber BR et al, for the Australian Streptokinase (ASK) Trial Study Group. Streptokinase for acute ischemic stroke with relationship to time of administration. *JAMA* 1996; 275: 961-6
14. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). Intravenous Thrombolysis With Recombinant Tissue Plasminogen Activator for Acute Hemispheric Stroke. *JAMA* 1995;274:1017-25
15. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue Plasminogen Activator For Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med* 1995; 333:1581-7
16. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice Advisory: thrombolytic therapy for acute ischemic stroke- Summary Statement. *Neurology* 1996; 47:835-9
17. Fisher M y Bogoulasslavsky J. Further evolution toward effective therapy for acute ischemic stroke. *JAMA* 1998;279:1298-303
18. Landau WM. Thrombolytic Therapy in Acute Stroke. *Archives of Neurology* 1998;55:1378