

CNT y CND: dos útiles indicadores epidemiológicos

Autores: María Graciela Abriata, Pablo Copertari, Ariel Karolinski, Roberto Ledesma.
Instituto Argentino de Medicina Basada en las Evidencias.

INTRODUCCIÓN

Es una de las tareas del epidemiólogo poner al alcance del médico clínico indicadores útiles para facilitar la toma de decisiones. Establecer o proponer uno como el más oportuno es un desafío, ya que debe permitir al clínico comprender su significado (teniendo en cuenta que se utilizan para expresar un resultado) e interpretar en forma clara la magnitud de los beneficios y/o daños que produce la aplicación de una determinada intervención en los pacientes que atiende a diario.

Hoy se le exige a la profesión médica que sea algo más que el “*arte de curar*”, romántica definición legada de nuestros mayores. La complejidad y consecuencias de las decisiones hacen que resulte imperioso poder “*cuantificar la decisión de tratar*” al paciente.

Una serie de indicadores contribuyen a lograr la valoración cuantitativa de las decisiones médicas, y si bien calcularlos es una habilidad que se adquiere rápidamente, no todos los profesionales se sienten cómodos a la hora de interpretarlos. En algunas ocasiones esta dificultad podría explicarse por el hecho de que estas medidas se expresan en unidades abstractas difíciles de aprehender para quien no está habituado a manejarlas.

Uno de los indicadores de efecto más utilizados para expresar los resultados de las investigaciones experimentales en la evaluación de conductas médicas es el Riesgo Relativo (RR), que expresa la diferencia en veces de la probabilidad de desarrollar un evento estando expuesto a una intervención, con relación a no estarlo. Se calcula como el cociente entre el riesgo (probabilidad) de sufrir el evento en el grupo intervención y el del grupo control. En ese tipo de estudios no debe emplearse la Razón de Ocurrencia (RO), “*odds ratio*” en lengua inglesa, ya que sólo es una aproximación al RR, siempre que la probabilidad de ocurrencia

del evento sea poco frecuente (<10%). Es el indicador apropiado para los estudios con diseño caso-control.

La magnitud en la que se modifica la probabilidad de desarrollar un evento, expresada como Reducción Relativa del Riesgo (R RR) es otra de las formas de expresar los resultados de las investigaciones experimentales sobre cuidados médicos. Este estimador, que surge de sustraer de la unidad (valor 1) el RR obtenido, indica la magnitud relativa del beneficio o daño que producen las intervenciones, mostrando la variación porcentual en la frecuencia con que ocurre el punto final (evento medido) en el grupo tratado con respecto al grupo control.

En la práctica el médico se enfrenta a un paciente individual, por lo que a la hora de tomar decisiones sería conveniente tener en cuenta la variación esperada en la frecuencia del evento en términos absolutos. Se utiliza para ello la diferencia absoluta entre el riesgo observado en el grupo control y el riesgo en el grupo intervención, Diferencia Absoluta de Riesgo (DAR). Se obtiene restando la frecuencia en la que se observó el evento en el grupo experimental de la que se observó en el grupo control.

Estos indicadores muestran las diferencias entre una intervención y otra (incluyendo NO tratamiento), pero su interpretación es compleja pues se expresan en unidades abstractas (veces, probabilidades, porcentajes), como se señaló anteriormente. Por ende, su aplicabilidad es difícil cuando se trata de incorporarlos a la tarea asistencial cotidiana.

Actualmente se observa la creciente aplicación de estimadores que utilizan pacientes como unidades de referencia, lo que los hacen de fácil comprensión por parte del médico sin formación epidemiológica. En razón de su difusión caben algunas aclaraciones sobre su cálculo y propiedades, objetivos de este artículo.

Se trata de la Cantidad Necesaria a Tratar¹ (CNT), que indica la *cantidad necesaria de pacientes a tratar para evitar un caso adicional del evento* (punto final), y si se analiza la probabilidad de ocurrencia de un evento adverso (complicación de un tratamiento), se hablará de *cantidad de pacientes necesaria a tratar para observar un caso adicional de daño* (CND). En ambos indicadores la unidad de expresión es cantidad de pacientes, lo que simplifica la comprensión del concepto.

Definiendo Cantidad Necesaria

La *Cantidad Necesaria* es un indicador epidemiológico del efecto comparativo entre dos intervenciones médicas, aplicable cuando los resultados de las mismas se expresan de manera dicotómica (ej.: si-no, mejor-peor, etc.).

Se habla de un indicador de los presuntos efectos beneficiosos, la CNT, que informa cuántos pacientes se necesitan tratar con la intervención en estudio para evitar 1 evento (ej.: muerte) más que si se hubieran tratado con la intervención de control, es decir la terapéutica habitual o ninguna (esto acorde a cómo haya sido planificada la investigación de la cual se extraen las conclusiones). Por ejemplo, si la CNT fuera 4, informará que cada 4 pacientes tratados con la “nueva” intervención se evitaría una muerte más que si se hubiera aplicado la intervención “antigua”.

Las intervenciones no poseen una CNT fija y única, sino una para cada comparación que se efectúe. La excepción es la que se obtiene en estudios que comparen una conducta contra “no tratar”, que representaría el beneficio propio de ella. Por razones éticas, las nuevas intervenciones tienen pocas pro-

babilidades de ser cotejadas contra un grupo sin tratamiento, por lo que tendrán una CNT para cada comparación que se efectúe.

Por el contrario, la CND representa la cantidad de pacientes que tratados con el nuevo tratamiento presentarán 1 evento adverso más que si hubieran sido tratados con la conducta de referencia.

Calculando la CNT y CND

Técnicamente, la CNT y la CND son la inversa de la diferencia absoluta de riesgo entre el grupo experimental y el grupo control. Se las obtiene dividiendo a la unidad (1) por la DAR.

Para ilustrar lo mencionado se utilizarán los datos de la investigación clínica controlada aleatorizada (ICCA) “Ensayo a Doble Ciego de la Aspirina en la Prevención Primaria del Infarto de Miocardio en Pacientes con Angina Estable Crónica”². De los resultados obtenidos se construirán las tablas que permitirán obtener los estimadores mencionados (para detalles, remitirse al artículo).

Es oportuno recordar que por **punto final** se entiende el *evento* que se desea reducir con la terapéutica en prueba, siendo el **grupo experimental** aquél que haya sido asignado al *tratamiento bajo estudio*, y **grupo control** al que le fuera administrado un placebo, un tratamiento de referencia o ninguna medida.

En la tabla, a partir de la cual se calcularán los indicadores, se considera:

- **punto final**: infarto de miocardio (IM) no fatal, IM fatal o muerte súbita.
- **grupo experimental**: grupo tratado con 75 mg/día de aspirina y sotalol.
- **grupo control**: grupo tratado con placebo y sotalol.

TABLA I: Ocurrencia de infarto de miocardio (no fatal o fatal) o muerte.

Grupos	Punto final Presente	Punto final Ausente	Total
Experimental	81	928	1009
Control	124	902	1026

Riesgo Absoluto de presentar el punto final en el grupo experimental:

$$81 / 1009 = 0.08$$

Riesgo Absoluto de presentar el punto final en el grupo control:

$$124 / 1026 = 0.12$$

Diferencia Absoluta de Riesgo: $0.12 - 0.08 = 0.04$

$$\text{CNT} = 1 / 0.04 = 25$$

TABLA II: Ocurrencia de hemorragia gastrointestinal severa.

Grupos	Evento adverso Presente	Evento adverso Ausente	Total
<i>Experimental</i>	20	989	1009
<i>Control</i>	13	1013	1026

Riesgo Absoluto de sufrir un episodio primario del grupo experimental:
 $20 / 1009 = 0.01982$

Riesgo Absoluto de sufrir un episodio primario del grupo control:
 $13 / 1026 = 0.01267$

Diferencia Absoluta de Riesgo: $0.01982 - 0.01267 = 0.007$
CND= 1 / 0.007= 143

Obsérvese la sencillez aritmética de los cálculos requeridos.

Interpretación del estimador CNT: *“por cada 25 pacientes con angina estable crónica tratados con la intervención experimental se logra evitar un IM, no fatal o fatal, o una muerte súbita más que si se los hubiera tratado con la intervención de control”*. Cuanto menor fuera esa cifra más efectiva la intervención.

Dado que la aspirina inhibe la agregación plaquetaria dependiente de la ciclooxigenasa, la probabilidad de episodios hemorrágicos debe ser tenida en cuenta. Por ello se consideró como punto final para medir estos efectos adversos a la ocurrencia de hemorragia importante.

La lectura correcta de esta CND, es: *“cada 143 pacientes con angina estable crónica tratados con la intervención experimental se presentará un caso de hemorragia grave más que si se les hubiera administrado la intervención control”*. A la inversa de la CNT, cuanto más elevada sea esa cifra menos riesgosa la intervención.

Pero obtener estos valores únicos no es suficiente, pues en todo estimador es necesario conocer cuál es la precisión de la medición. El verdadero valor estará en algún lugar de los alrededores del valor puntual. Para calcular los extremos de la dispersión de esos valores, los estadísticos utilizan la estrategia del cálculo del Intervalo de Confianza (IC), que indica los valores extremos entre los cuales probablemente se encuentre el verdadero valor. Usualmente en investigación clínica se calcula el IC95%, que se admite que incluye al 95% de los valores probables del indicador en estudio.

En el ejemplo desarrollado, los límites del IC95% para CNT resultan de 15 a 67 y para CND, 55 a infinito. Esto significa que existe una probabilidad del 95% en la cual la “verdadera” CNT tendrá un valor entre 15 y 67, así como la CND resultará un valor comprendido entre 55 e infinito.

Una manera sencilla de calcularlos es obteniendo los límites del intervalo de confianza de la DAR, y de cada uno de ellos calcular la inversa (ver apéndice). Dado que el cálculo manual de estos intervalos no es exacto, los mismos pueden resultar algo diferentes de los obtenidos mediante programas de computación, ejemplo de los cuales es CATmaker³.

Aplicación de CNT y CND

La CNT es clave a la hora de tomar decisiones, no sólo en la práctica asistencial individual sino también como auxiliar en la definición de planes de salud frente a opciones de conducta. Ante la decisión de adoptar una de dos conductas alternativas lo razonable sería inclinarse por aquella que presente la CNT con el menor valor absoluto. Cuantos menos individuos sea necesario tratar para evitar una evolución indeseable más eficaz será, comparativamente, esa intervención. Siendo la CNT para el Tratamiento X menor (es decir, mejor) que para el tratamiento Y, siempre que en el resto de los parámetros (ej. posibilidad de efectos adversos) ambos sean iguales, entonces, tiene sentido elegir X en lugar de Y.

Si de otra forma, la CND fuera también menor para el tratamiento X, es decir que al tratar una pequeña cantidad de pacientes se espera un efecto adverso y el daño posible fuera grave, no se justificaría su indicación.

CNT y CND proveen una línea sencilla de razonamiento cuando es necesario elegir el tratamiento a instituir; sólo se requiere adquirir la práctica de esta modalidad de análisis.

Idealmente, de una terapéutica se espera que resulte beneficiosa para todos los pacientes a los cuales se le aplica. En esa situación, la CNT sería 1. Para que una CNT resulte 1, la evolución indeseable se tendría que observar en todos los pacientes tratados con la conducta de control (riesgo absoluto en el control = 1) mientras que dicha evolución se tiene que haber evitado en todos los tratados con la intervención alternativa (riesgo absoluto = 0). En ese caso la diferencia de riesgo resulta 1 y su inversa, la CNT, 1. Este caso es casi totalmente teórico.

Sin embargo, no hay un número “mágico”, ya que la adopción de una terapéutica está relacionada con la importancia del evento que se pretende evitar, la complejidad, costos y riesgos de la misma. Si resulta poco costosa, con mínimos riesgos y es capaz de reducir la incidencia de un evento de interés clínico, aplicar un cuidado que demuestre una CNT elevada (es decir, que se deben tratar a muchos pacientes para obtener un beneficio) podría ser aceptable. Por el otro lado, están aquellas intervenciones costosas y riesgosas que serían aceptables únicamente cuando se necesiten tratar a muy pocos pacientes para que uno obtenga beneficio.

En intervenciones preventivas, las CNT son generalmente mayores de 20, ya que se aplican en una población presuntamente sana en la que pocos individuos desarrollarán el evento. Esto determina una diferencia pequeña entre el grupo tratado y el grupo control, resultando en CNT mayores que las que serían aceptables para tratamiento.

La interpretación del IC merece una consideración especial si el intervalo incluye valores negativos o infinito. Si la DAR es igual a 0, dice que no existió ninguna diferencia en la frecuencia con la que ocurrieron los eventos en los grupos experimental y control. Su inversa, la CNT, será igual a infinito, ya que por convención 1 dividido 0 es igual a ∞ . Para su interpretación práctica y dicho de otra forma, si el rango de valores posibles de la CNT dice que eventualmente se necesitaría indicar la intervención experimental a infinitos pacientes para evitar un caso adicional del punto final, no sería pru-

dente aconsejar ese tratamiento puesto que la obtención de beneficio podría llegar a ser imposible.

Si al realizar el cálculo de la CNT, se obtiene un valor negativo, éste informa cada cuántos pacientes uno más padecerá el punto final que si hubieran sido tratados con la conducta de referencia.

Es importante resaltar que existen algunos aspectos aún no resueltos sobre la información que surge de este indicador cuando uno de los límites del intervalo de confianza tiende a infinito, lo que suele suceder cuando las diferencias de efecto son muy pequeñas o nulas. Dicho en otros términos, cuando no puede rechazarse la hipótesis nula con confianza. Los estadísticos no llegan a ponerse de acuerdo con respecto a la forma de transmitir la información expresada por IC con esas características⁴. Discutir ese aspecto excede los objetivos de este artículo.

Las probabilidades finales de ocurrencia de los eventos guardan relación con las probabilidades iniciales de los mismos. Si un tratamiento posee una determinada capacidad de reducir la ocurrencia de un evento, podría ajustarse para las probabilidades iniciales de un paciente determinado. Para obtener fácilmente una CNT ajustada a ese principio, se ha propuesto el uso de un interesante nomograma⁵ (ver apéndice).

La aplicación juiciosa de éste, como de todos los indicadores, debe estar ajustada al marco de personas y tiempos sobre los cuales se obtuvieron los datos. Es aventurado extender los presuntos beneficios de una intervención más allá del período estudiado en la ICCA original, así como aplicarlo a pacientes con características diferentes.

Comentarios finales

Lo interesante de estos indicadores (cantidad necesaria para...) es que permiten evaluar fácilmente tanto beneficios como efectos adversos. Los médicos en general suelen tener mucho más presente los posibles beneficios de una terapéutica que sus daños, pero es tiempo de revertir este hábito así como el de considerar a los indicadores como reglas y no como herramientas que orientan las decisiones.

Finalmente, “la decisión” de instituir una determinada terapéutica es clínica y dependerá del análisis efectuado por el médico, de las características del paciente y de la

elección que éste haga. La misma depende de la estimación inicial de los riesgos de no hacer nada versus hacer algo y del esfuerzo y recursos involucrados. Esquematizando las situaciones clínicas, puede decirse que en un extremo estaría el paciente que corre un gran riesgo si no se le hace nada, pero que se vería muy beneficiado si se le indica el tratamiento A, que conlleva poco riesgo de efectos colaterales y demanda poco gasto. En ese caso, el tratamiento A es de elección. En el otro extremo, estaría aquel paciente cuyo riesgo es mínimo aun no haciéndole nada y aunque se le indique un tratamiento específico, el beneficio sería escaso; el riesgo de efectos adversos, alto; y los costos que ocasionará, importantes. Convendrá entonces no tratar.

No es adecuado hablar de CNT “buenas o malas” ya que su evaluación depende de múltiples factores, tales como:

1. la importancia del resultado que se busca modificar con el tratamiento;
2. el valor de la CNT, que debe ser confrontado con el de la CND;
3. los costos del tratamiento y de los daños;
4. el período de tiempo que requerirá el tratamiento, el beneficio y el daño (considerados con relación a la calidad de vida).

Es necesario familiarizarse con los indicadores del efecto de los cuidados médicos para la evaluación más ajustada de la relación costo-beneficio que implicará la decisión clínica de tratamiento.

APÉNDICE

INTERVALO DE CONFIANZA DEL 95% PARA LA DIFERENCIA DE PROPORCIONES⁶

$$P - (1.96 \times ES) \text{ a } P + (1.96 \times ES)$$

Donde P es la diferencia entre las dos proporciones (evento en el grupo control – evento en el grupo estudio) y ES el error estándar de la diferencia, que viene de:

$$ES: \sqrt{\frac{P_1(1-P_1)}{n_1} + \frac{P_2(1-P_2)}{n_2}}$$

Donde P_1 y P_2 son las proporciones en las que se observaron los eventos en cada grupo; y n_1 y n_2 , la cantidad de pacientes en cada grupo.

Ej: reemplazando con los valores del ejemplo utilizado para CNT, se obtiene:

- $ES: \sqrt{0.000073 + 0.000103} = 0.0133$
- IC inferior: $0.04 - (1.96 \times 0.0133) = 0.014$
- IC superior: $0.04 + (1.96 \times 0.0133) = 0.066$

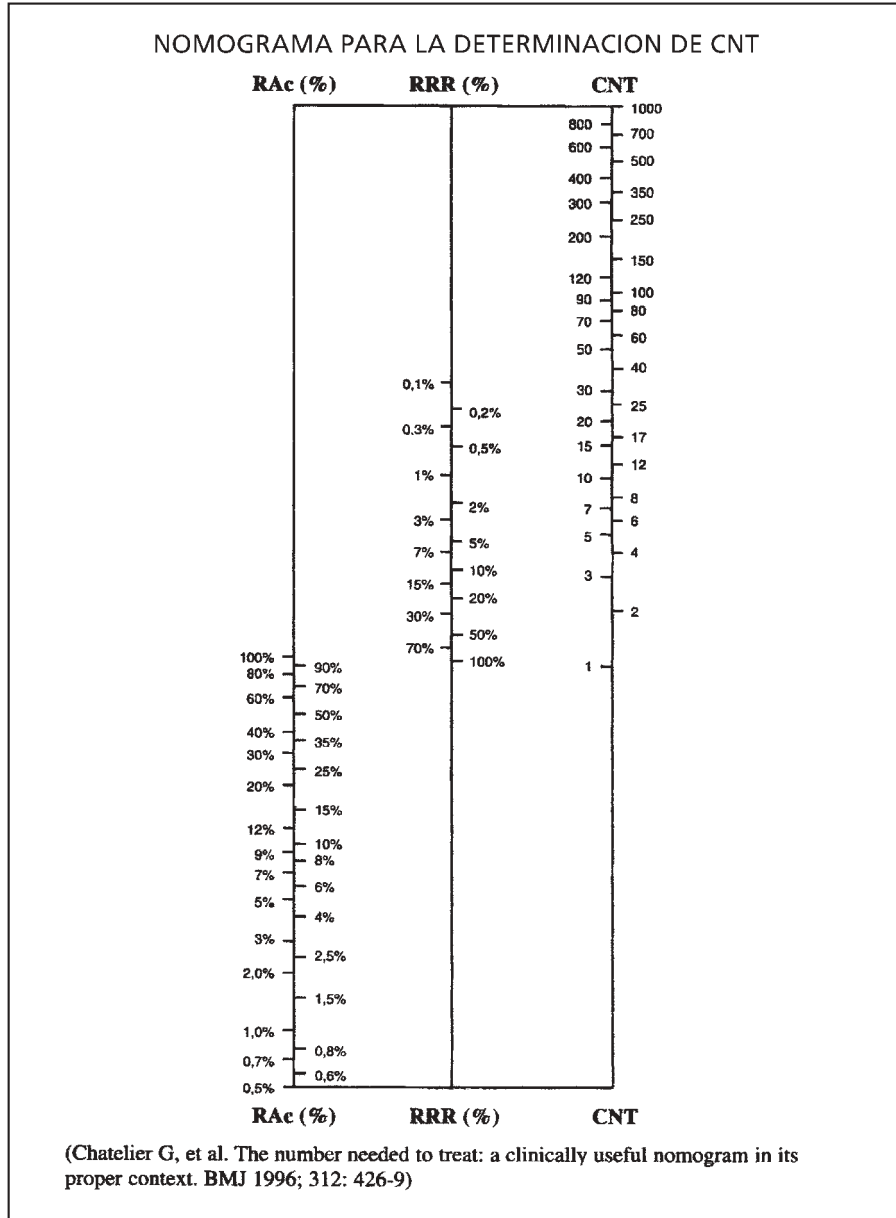
Calculando los IC95% de la CNT:

- Superior: $1 / 0.014 = 71.42$
- Inferior: $1 / 0.066 = 15.15$

(es recomendable redondear los valores al entero superior, 72 y 16 respectivamente).

Nomograma

En la columna de entrada, la de la izquierda, se halla la escala de las probabilidades de padecer el evento que el clínico estima que tiene el paciente a su cargo. En la columna central, se presenta una escala de la DAR entre los tratamientos en consideración. Trazando una línea que una los dos valores referidos del paciente y tratamiento en cuestión, su prolongación hasta la columna de la derecha indicará la CNT.



BIBLIOGRAFÍA

1. Laupacis A, Sackett DL, Roberts RS. An assessment of clinically useful measures of the consequences of treatment. *N Engl J Med* 1988; 318: 1728-33.
2. Juul-Möller S, Edvarsson N, Jahnmatz B, Rosen A, Sorensen S, Ömblus. Double-blind trial of aspirin in primary prevention of myocardial infarction in patients with stable chronic angina pectoris. *Lancet* 1992; 340: 1421-5.
3. CATmaker software. NHS Research & Development. Centre for Evidence-Based Medicine. Oxford, United Kingdom.
4. Chatellier G, Zapletal E, Lemaitre D, Menard J, Degoulet P. The number need to treat: a useful nomogram in its proper context. *BMJ* 1996; 312: 426-9.
5. Altman DG. Confidence interval for the number need to treat. *BMJ* 1998; 317: 1309-10.
6. Gardner M, Altman D. Statistics with confidence. *British Medical Journal* Ed. 1990, cap. 4, pag 28.