

Y de lo mío, ¿qué?

Número restante en riesgo



Hoy vamos a hacer un acto de justicia social.

Al menos desde el punto de vista del análisis de los resultados de los ensayos clínicos.

Os preguntaráis de qué va el asunto de hoy. Pues bien, de todos es sabido que, cuando ensayamos un nuevo tratamiento para una enfermedad, lo primero que queremos saber es a cuántos curamos, por ejemplo, de esa enfermedad, o cuántos evitamos que se mueran por la enfermedad.

Imaginaos que, junto con otros 99 individuos, participáis en un ensayo clínico. Al final, se evitan 2 muertes con el tratamiento, con lo que el número necesario a tratar (NNT) será de 50. Y este es el resultado principal del ensayo, un $NNT = 50$.

Seguro que los dos sobrevivientes estarán más que felices, pero entre el resto de los participantes se alzará un clamor de 98 voces preguntando: ¿y yo? ¿conmigo qué pasa? Y de lo mío, ¿qué?

Nuestro acto de justicia social, al que me refería al inicio, tiene que ver con estos 98 participantes.

Medidas de riesgo

Todos conocemos las diferentes medidas de asociación e impacto que podemos utilizar en un ensayo. La primera a considerar es el [riesgo relativo](#) (RR), que es el cociente de riesgos de presentar el evento entre los tratados (R_t) y los controles (R_c). Con esta medida calibramos el efecto protector o favorecedor que tiene la intervención sobre el resultado.

También podemos calcular las reducciones de riesgo entre los dos grupos. La [reducción relativa del riesgo](#) (RRR) sería la disminución del riesgo en el grupo de intervención respecto al riesgo observado en los controles. Por otra parte, la [reducción absoluta del riesgo](#) (RAR) nos indica la diferencia de riesgo entre los dos grupos.

El número necesario a tratar (NNT)

Finalmente, el [NNT](#) es la medida de impacto más utilizada y podría decirse que la de mayor valor clínico, ya que representa el esfuerzo necesario para conseguir un beneficio clínico concreto, ya sea evitar un evento adverso o conseguir uno beneficioso.

Además de medir la eficiencia de la intervención, el NNT tiene muchas otras ventajas, como la de incorporar de forma implícita el riesgo basal sin tratamiento y la RRR, pero dando una idea más objetiva del efecto. Ya sabemos que el efecto siempre parece mayor si valoramos solo la RRR.

Además, el NNT nos ayuda a hacer una valoración más objetiva sin dejarnos despistar por factores clínicos como la forma de presentación de la enfermedad o la gravedad del resultado que estemos midiendo.

Pero no todo son ventajas. Resulta que el NNT es un indicador un poco egoísta y no se preocupa por el destino de aquellos pacientes a los que no refleja en su valor. ¿Qué pasa, por ejemplo, con aquellos a los que no se les evita la muerte gracias al tratamiento? ¿Cuál es el riesgo de morir de los que no contribuyen al valor del NNT?

Número restante en riesgo (NRR)

Para responder a esta pregunta, se ha ideado otro indicador que viene a sumarse a toda la familia de medidas de riesgo, asociación e impacto de los ensayos clínicos: el **número restante en riesgo (NRR)**.

El NRR se ocupa de aquello que deja al descubierto el NNT, ya que estima el pronóstico medio de presentar el resultado de interés entre los tratados, una vez excluidos aquellos que lo consiguen gracias al tratamiento. La fórmula para calcularlo sería la siguiente:

$$\text{NRR} = \text{Rt}/(\text{Rt}-\text{Rc})$$

Si os fijáis, esta fórmula podría escribirse como $\text{Rt} \times 1/(\text{Rt}-\text{Rc})$.

$\text{Rt}-\text{Rc}$ es la RAR, y su inverso es el NNT. Así, podemos calcular el NRR de la siguiente forma:

$$\text{NRR} = \text{Rt} \times \text{NNT}.$$

Veamos unos ejemplos

Creo que, para poder comprender mejor la utilidad del NRR, vamos a fijarnos en los resultados de varios ensayos realizados con distintos tratamientos con los que perseguimos nuestro habitual empeño en prevenir la muerte por esa terrible enfermedad que es la fildulastrosis.

Vamos a ensayar tres fármacos llamados, no pensemos mucho, A, B y C. Los comparamos frente a un placebo, miramos el número de muertes al final del ensayo y utilizamos la calculadora [Calcupedev](#) para conseguir las medidas de riesgo e impacto. Podéis ver los resultados de los tres estudios en la tabla adjunta.

Fármaco	Rc	Rt	RR	RRR	RAR	NNT	NRR
A	0,9	0,8	0,89	0,11	0,1	10	8
B	0,7	0,6	0,85	0,14	0,1	10	6
C	0,3	0,2	0,66	0,33	0,1	10	2

Como podéis ver, las cifras de mortalidad son diferentes en los tres ensayos, aunque en todos ellos la RAR de mortalidad con el tratamiento es de 0,1 (10%). Por tanto, el NNT que obtenemos es el mismo en los tres estudios, 10. Esto quiere decir, como ya sabemos, que evitamos una muerte por

fildulastrosis por cada 10 pacientes que tratemos.

Y aquí nos quedaríamos si no nos diese por pensar qué ocurre con aquellos a los que no les evitamos la muerte. Podríamos, incluso, simplificar y decir que los tres tratamientos tienen una eficacia similar.

Para evitar esto, vamos a fijarnos en los NRR, que son diferentes en los tres estudios. Viendo los resultados comprendemos rápidamente que el pronóstico es radicalmente distinto en los pacientes de los tres ensayos. Por ejemplo, en el ensayo con el fármaco A, evitamos una muerte por cada 10 tratados, pero 8 de los 9 que quedan mueren a pesar de recibir el tratamiento. En el grupo del fármaco C, el de mejor pronóstico, tenemos que tratar igualmente a 10 para prevenir una muerte por fildulastrosis, pero solo mueren 2 de los otros 9.

Viendo estas diferencias en el pronóstico en los tres estudios, ya no podríamos concluir tan alegremente que los tres tratamientos tienen una eficacia similar porque obtenemos el mismo NNT.

El número restante en riesgo resultó ser una odds

Vamos a dar una vuelta de tuerca más para entender aun mejor el significado del NRR. Y para ello, vamos a pensar en su relación con el RR y la RRR.

Podemos calcular el NRR en función del RR utilizando la siguiente fórmula:

$$\text{NRR} = \text{RR} / (1 - \text{RR})$$

Si os fijáis en el cociente de la fórmula anterior, en el numerador tenemos una probabilidad (RR) y en el denominador su complementario (1-RR). ¿Y qué es la probabilidad de que un suceso ocurra dividida por la probabilidad de que no ocurra (su complementaria)? Efectivamente, una odds.

Si entendemos el RR como la probabilidad de ocurrir un evento en respuesta al tratamiento, podemos entender el NRR como la odds de que ocurra ese evento frente a que se evite. Por ejemplo, un NRR de 5 querrá decir que es 5 veces más probable que el paciente muera de la enfermedad (a pesar del tratamiento) a que evite la muerte por efecto del tratamiento.

Además, como el NRR puede expresarse en función del RR, y como tanto el RR como la RRR se calculan a partir de los riesgos en tratados y en controles, puede demostrarse matemáticamente que cada RRR se asocia con un determinado NRR, con independencia de los valores de la RAR o del NNT. Así, una RRR de 0,1 se asocia con un NRR de 9, una RRR de 0,2 con un NRR de 4, una RRR de 0,5 con un NRR de 1... Curiosidades de los números.

El NRR puede, incluso, tener un valor inferior a 1, lo que indicará que es más probable presentar un efecto beneficioso por el tratamiento que uno adverso. Claro que para que se dé este supuesto la RRR tiene que ser grande (>50%), la tasa de eventos adversos debe ser muy baja, o cumplirse las dos condiciones.

Como conclusión

Hemos visto en esta entrada la utilidad del NRR, aunque lo lógico es no usarlo de forma aislada, sino como complemento del NNT, con lo que podremos valorar de forma más precisa los beneficios-riesgos de la intervención.

El NRR indicará el número absoluto de pacientes que presentarán el evento de interés y nos servirá,

como hemos visto, para explicar resultados discordantes entre ensayos con resultados diferentes que pueden ser debidos a diferencias de pronóstico entre los participantes, que pueden presentar formas más o menos agresivas de la enfermedad.

Esto último puede inducirnos a utilizar el NRR como medida de eficacia relativa entre varios tratamientos, pero no es un indicador que haya sido diseñado con este propósito, por lo que debemos evitar caer en esta tentación.

Nos vamos...

Y aquí lo vamos a dejar por hoy. Hemos visto como el NRR es un indicador fácil de calcular y de comprender por la mayoría de los clínicos. De todas formas, no hay que dejarse llevar por el entusiasmo y utilizarlo para cualquier cosa. Por ejemplo, los estudios formales con técnicas de decisión de análisis de coste-efectividad requieren modelos estadísticos más complejos, lejos del alcance de la mayor parte de los clínicos y solo a disposición de mentes privilegiadas. Pero esa es otra historia...