

Significancia clínica RR, RAR, RRR, OR e intervalos de confianza

CLINICAL SIGNIFICANCE: RR, ARR, RRR, OR AND CONFIDENCE INTERVALS

JUAN PABLO CHALCO ORREGO*

La relevancia clínica va más allá del cálculo aritmético de la diferencia estadística, está influenciada por el juicio clínico y considera por ejemplo la magnitud de la diferencia encontrada, la gravedad del problema, la morbimortalidad generada o aliviada, el costo, etc.

La reducción relativa del riesgo (RRR) se convierte así en una medida de la relevancia clínica, aceptándose que una RRR de 50% casi siempre es relevante clínicamente y del 25% como frecuentemente relevante. Sin embargo este se complementa con el número necesario para tratar (NNT) para reducir un evento y sobretodo por sus intervalos de confianza (1,2).

El intervalo de confianza (IC) al 95% es una manera de disminuir el grado de incertidumbre que estamos sujetos al inferir un resultado o estimado estadístico de una muestra dada. Es el rango de valores que puede tomar la medida si se repitiera 100 veces el experimento en un universo o población dada o que el verdadero valor buscado de un universo está con un 95% de seguridad en ese rango (3). De hecho podemos encontrar RRR o NNT clínicamente significativos que sin embargo tienen intervalos de confianza tan anchos que tocan el valor neutro o cero en RRR o pueden contener valores NNT muy pobres como veremos más adelante (3,4).

Las medidas de asociación o efecto son aquellas que se usan para evaluar la producción de un evento y un factor de estudio, por ejemplo

la cura clínica de una enfermedad (Neumonía) y el efecto del factor de estudio o intervención (tratamiento antibiótico). Aquí se comparan las medidas de frecuencia u ocurrencia de los eventos en dos o más grupos, con diferentes categorías del factor (presencia o ausencia por ejemplo) en cada uno de ellas. La tabla de 2 x 2 es la simplificación de la comparación de los eventos y las categorías del factor (presencia o ausencia) en dos grupos. Ver Tabla 1.

Tabla 1. Tabla 2 x 2.

	Evento presente	Evento ausente
Factor presente	a	b
Factor ausente	c	d

Comparar dos medidas de frecuencia de eventos en dos grupos se puede hacer al evaluar su **cociente** o su **diferencia** entre ellos (5).

1. Medidas basadas en el cociente: Son llamadas medidas de efecto y si son distintas el resultado del cociente es diferente de 1. Entre estas tenemos:
 - a. Razón de tasas de incidencia: También llamada razón de densidades de incidencia, es el cociente entre las tasas de incidencias de los grupos con factor y sin factor.
 - b. Riesgo relativo: Riesgo es la probabilidad de ocurrencia de un evento. La incidencia acumulada o prevalencia es la probabilidad de la ocurrencia de una enfermedad en un

* Médico Pediatra. Asistente IESN.

grupo de personas en un periodo determinado. Así el Riesgo Relativo (RR) sería el riesgo (incidencia acumulada o prevalencia) en el grupo expuesto al factor entre el grupo no expuesto o control.

A partir de la Tabla 1

$$RR = \frac{\text{Incidencia expuestos al factor}}{\text{Incidencia no expuestos al factor}} = \frac{a/(a+b)}{c/(c+d)}$$

- No tiene dimensiones.
- El rango va de 0 a ∞.
- RR = 1 significa que no hay diferencia.
- RR > 1 significa asociación positiva, el factor está relacionado a mayor ocurrencia.
- RR < 1 significa asociación negativa, el factor está relacionado a menor ocurrencia.

Supongamos que tenemos un trabajo con reducción de mortalidad en un año con el tratamiento A versus tratamiento con placebo, de la siguiente tabla. Ver Tabla 2.

Tabla 2.

	Muerte	No Muerte
Tratamiento A	15	84
Placebo	38	96

El Riesgo relativo sería:

$$\frac{15/(15 + 84)}{38/(38 + 96)} = \frac{0,1515}{0,2836} = 0,534$$

Con lo que se podría decir que el factor *Tratamiento A* está asociado a menor ocurrencia del evento *muertes* a este análisis previo le falta verificar el IC del RR.

La fórmula para el IC al 95% para el RR es:

$$(RR) \exp (\pm 1,96 \text{ Error Estándar del Ln RR})$$

Donde:

- exp es la base del logaritmo natural elevada a la cantidad entre paréntesis.
- LN RR es el logaritmo natural del RR.
- el Error estándar es $= \sqrt{1/a - 1/(a+b) + 1/c - 1/(c+d)}$
- ±1,96 es el rango al 95% de la distribución del Error estándar (-47,5% a +47,5% o ±2 Desviaciones estándar) a ambos lados de la media.

En el ejemplo anterior el cálculo completo es un RR de 0,534 con un rango de 0,311 a 0,915 al 95% de IC, que sigue siendo significativo como factor o intervención asociada a una menor ocurrencia del evento.

c. Odds ratio: Es un cociente de la probabilidad de ocurrencia de un evento entre la posibilidad de no ocurrencia.

A partir de la Tabla 1:

$$OR = \frac{\text{Odds ocurrencia}}{\text{Odds no ocurrencia}} = \frac{(a/a + c)/(b/b + d)}{(c/a + c)/(d/b + d)} = \frac{a \times d}{c \times b}$$

- No tiene dimensiones.
- El rango va de 0 a ∞.
- RR = 1 significa que no hay diferencia.
- RR > 1 significa asociación positiva, el factor está relacionado a mayor ocurrencia.
- RR < 1 significa asociación negativa, el factor está relacionado a menor ocurrencia.

Diferencias entre el RR y el OR

- OR se puede estimar siempre y de la misma forma; el RR no se puede en los trabajos casos control.
- El OR permite, mediante la regresión logística, ajustar por variables de confusión.
- El OR está siempre más alejado de 1 que el RR.
- Si el riesgo es bajo, son muy parecidos.

En el mismo ejemplo anterior (ver Tabla 2)

Donde:

$$OR = \frac{15 \times 96}{38 \times 84} = 0,451$$

La fórmula para el IC al 95 % para el OR es:

$$OR \exp^{(\pm 1,96? 1/a + 1/b + 1/c + 1/d)}$$

Donde:

- exp es la base del logaritmo natural elevada a la cantidad entre paréntesis.
- $\pm 1,96$ es el rango ± 2 DE de la media del cálculo de la raíz.

De su cálculo sale un OR de 0,451 con un rango de 0,231 a 0,877 aparentemente significativo de asociación de menor ocurrencia del evento con el tratamiento o intervención.

2. Medidas basadas en la diferencia:

- Reducción absoluta de riesgo (RAR): Es la diferencia del riesgo de los no expuestos o controles menos el riesgo de los expuestos. Volvamos a la Tabla 1.

$$La RAR = \frac{a}{a + b} - \frac{c}{c + d}$$

- no tiene dimensiones.
- rango de -1 a 1.
- $RAR = 0$ si no hay asociación entre la presencia del factor y el evento.
- $RAR < 0$ si la asociación es positiva, es decir si la presencia del factor se asocia a mayor ocurrencia del evento.
- $RAR > 0$ si la asociación es negativa.

En nuestro ejemplo sería (ver Tabla 2):

$RAR = 0,2836 - 0,1515 = 0,132$, esto se interpreta como que de cada 100 pacientes tratados existen 13,2 menos muertes comparado a las que se producirían si no se trataran.

La fórmula para el IC al 95% para el RAR es:

$$RAR \pm 1,96? R_1(1-R_1)/N_1 + R_2(1-R_2)/N_2$$

Donde:

- R_1 Es el riesgo de expuestos y N_1 el número total de expuestos
- R_2 Es el riesgo de no expuestos y N_2 el número total de no expuestos
- $\pm 1,96$ es el rango ± 2 DE de la media del cálculo de la raíz.

De su cálculo sale una RAR de 0,132 con un rango de 0,085 a 0,688 significativo de asociación de menor ocurrencia del evento con el tratamiento o intervención.

- Reducción relativa de riesgo (RRR): Es la RAR entre el riesgo del grupo control y se le llama también fracción atribuible. Se usa cuando el riesgo del grupo expuesto es menor al del grupo control. De la Tabla 1:

$$La RRR = RAR / [c / (c + d)]$$

En nuestro ejemplo sería (ver Tabla 2):

$RAR = 0,132 / 0,2836 = 0,465$, esto se interpreta como que el riesgo de grupo expuesto se reduce en un 45,6% con respecto al grupo control o no expuesto.

La fórmula para el IC al 95% para el RRR es dividir los límites superior e inferior del IC 95% de la RAR entre el Riesgo del grupo control.

De su cálculo sale una RRR de 0,465 con un rango de 0,028 a 0,236 significativo de asociación de menor ocurrencia del evento con el tratamiento o intervención.

En el siguiente número veremos Número necesario para tratar y hacer daño (NNT y NNH).

Anexo: Cálculos de IC 95% en <http://www.infodoc.or.org/rafabravo/herramientas.htm>

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sackett DL, Haynes RB, Guyatt GH, Tugwell P. Epidemiología clínica. Ciencias básicas para la medicina clínica, 2ª ED. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 1994.
2. Sackett DL, Richardson WS, Rosenberg W, Hynes RB. Evidence-based medicine: how to practice and teach EBM. 2ª ed. London: Churchill-Livingstone; 2000
3. Guyatt GH, Sackett DL, Cook DJ. Users' guides to the medical literature II. How to use an article about therapy or prevention. A. Are the results of the study valid? Evidence-Based Medicine Working Group. JAMA 1993; 270: 2598-2601.
4. Fernández S, Vila MT, Carpent e J. Determinación de factores de riesgo. Leído el 18 de Diciembre del 2004 http://www.fisterra.com/mbe/investigacion/3f_de_riesgo/3f_de_riesgo.htm
5. Hospital Ramón y Cajal. Material docente de la Unidad de Bioestadística Clínica Leído el 18 de Diciembre del 2004 http://www.hrces/bioest/M_docente.html#tema9

Correspondencia:
Dr. Juan Pablo Chalco Orrego
E-mail: jpcho@ec-red.com