

Parlant del tractament: el llenguatge de les poblacions i el llenguatge dels individus

John F. Steiner

Traducció de Gaietà Permanyer Miralda i Joan M. V. Pons de l'article: Steiner JF. Talking about treatment: The language of populations and the language of individuals. Ann Intern Med. 1999;130:618-22.

En els darrers anys, les decisions clíniques sobre el tractament han estat guiades cada cop més pels resultats d'assaigs clínics aleatoritzats. Aquests assaigs fan servir el tipus de disseny de l'estudi més robust per a l'avaluació del tractament. Representen el millor mètode per a reduir el biaix i equilibrar la distribució de les característiques conegudes i desconegudes dels pacients que podrien amenaçar la validesa interna de l'estudi. Les mesures quantitatives de reducció del risc utilitzades en la presentació dels assaigs clínics aleatoritzats descriuen l'experiència col·lectiva dels participants en l'estudi. Per tal d'aplicar els resultats d'aquests assaigs a la pràctica, el metge ha de traduir els conceptes i mesures emprats per descriure grups de pacients a un llenguatge que permeti fonamentar les decisions per a un pacient individual. Un exemple clínic il·lustra les tensions que comporta aquest procés de traducció.

Esteu tractant un home de 74 anys que té una pressió arterial mitjana habitual de 175/85 mm Hg. Té diabetis tipus 2 controlada amb antihipertensius orals. Basant-vos en els resultats d'un assaig clínic aleatoritzat, el *Systolic Hypertension in the Elderly Program* (SHEP), creieu que el tractament amb fàrmacs antihipertensius reduirà el risc del malalt de patir un esdeveniment cardiovascular. El malalt us pregunta: "Si prenc aquesta medicació, de quin manera m'ajudarà?" (a la Taula teniu dades de l'estudi SHEP per fonamentar la vostra resposta).

Hi ha tres problemes que dificulten donar una resposta precisa a la pregunta, aparentment senzilla, del pacient. Primer, els informes d'assaigs clínics aleatoritzats habitualment no tenen en compte les característiques individuals que modifiquen l'efecte del tractament. Segon, tant els pacients com els clínics sovint tenen dificultats per interpretar les dades quantitatives sobre el risc i la seva reducció. Finalment, els resultats dels estudis de tractaments es poden expressar o presentar de formes diferents; això pot influir en la manera en què metges i pacients perceben l'eficàcia del tractament.

Sospiteu que la diabetis augmenta el risc de malaltia cardiovascular del vostre malalt; per tant, potser es podrà beneficiar més del tractament de la hipertensió. A l'estudi SHEP, igual que en la majoria d'assaigs clínics aleatoritzats, alguns participants tenien factors de risc que augmentaven la seva probabilitat d'esdeveniments cardiovasculars: el 13% dels pacients inclosos eren fumadors, el 10% tenien història personal de diabetis i el 5% antecedents d'infart de miocardi.

Interpretació de les dades

Les mesures de la reducció del risc en un assaig clínic aleatoritzat es calculen a partir de dues proporcions: la proporció de pacients del grup control amb resultat advers (P_C) i la proporció de pacients en el grup tractat en què s'observa aquest mateix resultat advers (P_T). Aquestes proporcions es poden utilitzar per a calcular dues mesures d'efecte del tractament: la reducció relativa i la reducció absoluta del risc. A la Taula es mostren les fórmules per als dos càlculs.

La reducció relativa del risc és el mètode tradicional per descriure les troballes d'un assaig clínic aleatoritzat. Per tal de descriure-li al vostre pacient la reducció de tots els esdeveniments cardiovasculars que es va observar a l'estudi SHEP mitjançant la reducció relativa del risc, podríeu dir-li: "si preneu antihipertensius durant 5 anys es reduirà un 30% el vostre risc d'ictus o d'accident cardíac". Com que la taxa d'esdeveniments figura tant al numerador com al denominador de la reducció relativa del risc, s'anul·la en el quocient. En conseqüència, es pot observar la mateixa reducció relativa del risc en esdeveniments adversos que tenen lloc a freqüències molt diferents. Per exemple, la reducció relativa del risc de tots els esdeveniments cardiovasculars adversos que es va trobar a l'estudi SHEP (30%) va ser gairebé la mateixa que la corresponent a la de l'ictus mortal (29%), malgrat que el 12,2% dels pacients tractats tingueren algun tipus d'esdeveniment cardiovascular i només el 0,4% sofriren un ictus mortal.

Laupacis i col·ls. varen proposar que en les decisions terapèutiques s'hauria d'incorporar la recíproca de la reducció relativa del risc, calculada com $1/(P_C - P_T)$, que varen anomenar *el nombre de pacients a tractar*. A l'estudi SHEP, el nombre de pacients que calia tractar per prevenir

TAULA. Mesures d'eficàcia del tractament a l'estudi SHEP (*Systolic Hypertension in the Elderly Program*)

| Resultat | Taxa d'esdeveniments en pacients control (P_C) | Taxa d'esdeveniments en pacients tractats (P_T) | Risc relatiu* | Reducció relativa del risc** | Reducció absoluta del risc*** | Nombre de pacients a tractar**** |
|--------------------------------------|--|---|---------------|------------------------------|-------------------------------|----------------------------------|
| | % | % | | % | % | |
| Morts totals | 10,2 | 9,0 | 0,88 | 12 | 1,2 | 83 |
| Mort per causa cardiovascular | 4,7 | 3,8 | 0,81 | 19 | 0,9 | 111 |
| Mort per ictus | 0,59 | 0,42 | 0,71 | 29 | 0,17 | 588 |
| Ictus mortal o no mortal | 6,9 | 4,5 | 0,65 | 35 | 2,4 | 42 |
| Esdeveniments cardiovasculars totals | 17,5 | 12,2 | 0,70 | 30 | 5,3 | 19 |

* P_T/P_C ** $(P_C - P_T)/P_C$ *** $P_C - P_T$ **** $1/\text{reducció absoluta del risc} = 1/(P_C - P_T)$

qualsevol tipus d'esdeveniment cardiovascular va ser de 19, unes 30 vegades menys que el nombre a tractar per prevenir un ictus mortal (Taula). Al vostre pacient li podríeu explicar el nombre de pacients a tractar dient-li "cal tractar la hipertensió en 19 persones durant 5 anys, aproximadament, per prevenir un ictus o un accident cardíac". El nombre de pacients a tractar és la norma per presentar els resultats d'un assaig clínic a l'ACP Journal Club.

Marc conceptual de l'efectivitat del tractament

La reducció relativa del risc i el nombre de pacients a tractar emmarquen les decisions terapèutiques de manera diferent. El nombre necessari de pacients a tractar adopta, de manera inequívoca, la perspectiva poblacional, perquè defineix explícitament el nombre de persones que cal tractar i durant quant de temps per tal de protegir-ne una. Encara que la reducció relativa del risc és també un índex estadístic poblacional, sembla prometre un benefici individual i immediat. En estudis sobre decisions terapèutiques hipotètiques, els metges i els pacients consideraven més favorablement els tractaments quan els seus beneficis s'expressaven en termes de reducció relativa del risc. En un estudi mitjançant qüestionari amb 235 metges, el 49% dels que respongueren varen dir que era més probable que indiquessin un fàrmac hipolipemiant amb una reducció

relativa del risc del 24% que amb una reducció absoluta del 0,4%, malgrat que els dos índexs s'havien calculat a partir dels mateixos resultats de l'estudi *Lipid Research Clinics Primary Coronary Prevention Trial*. En un altre estudi amb qüestionaris, que feia servir dades del *Helsinki Heart Study*, el 88% dels pacients manifestaren que acceptarien prendre un fàrmac que produïa una reducció relativa del risc d'infart de miocardi del 34%. En canvi, només el 31% va respondre que prendrien aquest fàrmac quan s'expressava la mateixa informació com a nombre de pacients a tractar (calia tractar 71 persones durant 5 anys per prevenir un infart). Així, en casos hipotètics, sembla més probable que els metges i els pacients proposin o acceptin un tractament si es planteja en termes individuals i no en termes poblacionals.

Hi ha poca recerca que avaluï el contingut d'entrevistes mèdiques sobre el risc en la vida real. En un estudi varen tenir lloc discussions relatives al risc en el 26% de les visites ambulatories d'atenció primària gravades. Només en el 3,4% hi sortien termes quantitatius; en aquestes converses es feia referència a la reducció relativa del risc. Habitualment, el metge deia al pacient que si no seguia el tractament recomanat, era inevitable un resultat desfavorable. En altres paraules, que $P_C = 1$. Aquestes escasses dades clíniques recolzen estudis de decisions terapèutiques hipotètiques en suggerir que els metges poden, de manera

deliberada o inconscient, preferir comentar els beneficis d'un tractament seguint una estratègia d'exposició que no representa una informació neutral, sinó que es proposa orientar les eleccions terapèutiques dels pacients.

El llenguatge de les poblacions: dels grups als subgrups

Podríeu jutjar amb més precisió els beneficis del tractament de la hipertensió per al vostre pacient si hi hagués informació a l'abast sobre el subgrup de pacients diabètics inclosos a l'estudi SHEP. En un assaig clínic aleatoritzat, un estudi de subgrups vàlid identifica característiques d'importància abans de l'anàlisi de les dades i, aleshores, compara els resultats entre els pacients tractats i el grup control en el subgrup de pacients amb aquestes característiques. L'anàlisi de subgrups pot aportar informació útil per orientar les decisions terapèutiques quan els subgrups són grans, l'anàlisi de subgrups està especificada per endavant, i l'anàlisi estadística es fa correctament de manera conservadora. Encara que a l'estudi SHEP inicial no s'avaluava l'efecte del tractament de la hipertensió en pacients diabètics, en una publicació posterior es va mostrar que la incidència acumulativa d'esdeveniments cardiovasculars als 5 anys en pacients diabètics que reberen fàrmacs antihipertensius era del 21,4%, en comparació amb el 31,5% en els diabètics del grup placebo. Utilitzant les fórmules de la Taula, aquestes troballes representen una reducció relativa del risc del 32% i un nombre de pacients a tractar de 10. Així, tal com podríem esperar que fos el cas en la pràctica clínica, els pacients diabètics de l'estudi SHEP tenien major risc d'esdeveniments i es beneficiaven més del tractament de la hipertensió. En tenir aquesta nova informació, li podríeu dir al vostre pacient: "Com a mitjana, cal tractar la hipertensió durant 5 anys a 19 pacients per prevenir un ictus o un altre accident cardiovascular. En els pacients diabètics només se n'han de tractar de 9 a 10 durant un període igual per obtenir el mateix benefici".

De manera semblant, podeu prendre altres factors de risc aïllats —o bé la vostra avaluació del risc global d'un esdeveniment cardiovascular del pacient si no rep tractament antihipertensiu— per tal de modificar l'estimació mitjana del benefici del tractament segons l'estudi SHEP. Una presentació completa d'aquest procés, anomenat *raonament bayesià*, és fora de l'abast d'aquest article, però hi ha excel·lents introduccions a la literatura. En l'enfeïnada pràctica clínica no es localitzen fàcilment les troballes de l'estudi SHEP original ni les dades addicionals necessàries per a individualitzar millor el benefici del tractament. S'estan desenvolupant sistemes informàtics d'ajuda a la presa de decisions per tal d'aportar aquesta informació en temps real.

Els problemes de potència estadística limiten l'aplicabilitat a la pràctica clínica de les anàlisis de sub-

grups en assaigs clínics aleatoritzats. La grandària de la mostra d'un assaig clínic aleatoritzat es calcula per tal d'obtenir una estimació precisa de l'efecte mitjà del tractament. No obstant, les estimacions de la reducció relativa del risc o del nombre de pacients a tractar a partir dels resultats de qualsevol estudi comporten incertesa estadística, que pot fer-se explícita si es donen els intervals de confiança de l'estimació puntual de l'efecte del tractament. L'anàlisi de subgrups augmenta aquesta incertesa, perquè els límits dels intervals de confiança s'eixamplen en reduir-se el nombre de persones en el subgrup. En un subgrup petit, l'interval pot ser tan ample que la predicció del benefici sigui massa imprecisa per a ser útil clínicament. Per exemple, a més de la diabetis, les anàlisis de subgrups més rellevants per al vostre pacient inclourien variables com l'edat, el sexe, la pressió sistòlica basal i la presència d'anormalitats en l'electrocardiograma en repòs. No obstant, a l'estudi SHEP, el subgrup de pacients amb totes aquestes característiques probablement era massa petit per donar estimacions clínicament rellevants del benefici del tractament.

Si el nombre de pacients a tractar fos 1, podríem garantir el benefici a un pacient individual i no ens caldria escollir mesures d'efectivitat del tractament. No obstant, la fórmula utilitzada per a calcular el nombre de pacients a tractar és $1/(P_C - P_T)$ i, segons aquesta fórmula, el nombre seria 1 només quan l'esdeveniment advers tingués lloc en totes les persones no tractades ($P_C = 1$) i no tingués lloc en cap de les tractades ($P_T = 0$). En altres paraules, el tractament hauria de ser invariablement efectiu per a una malaltia amb resultats uniformement dolents. Poques malalties són tan dolentes i cap tractament és tan bo. En una revisió recent, el nombre més baix de pacients a tractar va ser 1,1. Per tant, el nombre de pacients a tractar no dona mai seguretat de benefici individual.

En uns pocs casos, l'efecte del tractament es pot individualitzar completament mitjançant un assaig clínic del tipus $n = 1$. En aquest disseny, els pacients reben aleatòriament tractament actiu o placebo i, després, a la inversa durant una sèrie d'intervals. Durant aquests intervals, tant el pacient com el metge desconeixen l'assignació terapèutica (assaig amb cegament) i el pacient manté un registre quantitatiu dels resultats d'interès. Quan el metge i el pacient l'obren i trenquen el cegament, es poden comparar els efectes del tractament durant els períodes de tractament actiu i els períodes de control. Els investigadors han utilitzat assaigs $n = 1$ per tal d'avaluar resultats reversibles de malalties estables com, per exemple, tractaments del dolor o la dispnea. No es poden utilitzar en una malaltia com la hipertensió, en la qual els resultats adversos són infreqüents, catastròfics i molt tardans.

Poques vegades podem convertir amb certesa el resultat mitjà referit als assaigs clínics aleatoritzats en

una avaluació precisa del benefici del tractament per a un individu concret. Les anàlisis de subgrups en assaigs clínics poden afinar els efectes mitjans del tractament per a efectes específics de subgrup, però un subgrup que compregui tots els factors de risc rellevants per a un pacient concret possiblement serà prou petit com per què a l'anàlisi li manqui la precisió que caldria per a ser útil clínicament. El nombre de pacients a tractar és només 1 en les condicions limitades dels assaigs tipus $n = 1$. El llenguatge de les poblacions ens pot apropar més a poder informar al pacient de les conseqüències del tractament, però no pot abastar tot allò que cal dir-li.

El llenguatge de l'individu: dels subgrups a l'entrevista mèdica

Encara que tracteu el vostre pacient hipertens per ajudar-lo individualment, el nombre de pacients a tractar deixa ben clar el fet que els beneficis del tractament es refereixen a una població. No podeu saber per endavant si la decisió del vostre pacient d'acceptar el tractament li previndrà patir un ictus. Si, anys després, us pregunta si pot deixar el tractament antihipertensiu, no podreu saber si s'ha evitat un esdeveniment advers que altrament hauria tingut lloc. No és probable que una adherència escrupolosa al tractament es vegi recompensada, mentre en poques ocasions la manca de compliment és penalitzada. L'únic que podeu dir-li amb seguretat és que així es fa, segons la millor evidència científica existent, tot el possible per prevenir un resultat advers.

L'elecció entre la reducció relativa del risc i el nombre de pacients a tractar planteja un dilema al metge. Com que els dos índexs es calculen a partir de P_T i P_C , tots dos reflecteixen intrínsecament els resultats d'un assaig clínic aleatoritzat de manera acurada. Hem de dir la veritat als pacients; però, quina veritat hem de dir-los? Si els hem de donar una informació completa dels beneficis del tractament hauríem d'utilitzar el llenguatge de les poblacions. Però si el que un tractament ha de beneficiar és una població, els nostres pacients han de prendre decisions diàries per a seguir-lo. Quants pacients estan tan compromesos amb la salut de la població que prendran una medicació

durant anys, sabent que encara que tothom compleixi només alguns se'n beneficiaran? No hi ha estudis que ens ajudin a decidir quines estratègies de comunicació del risc poden estimular en la pràctica clínica l'adherència al tractament.

Com a metges, cal que ens fem bilingües: és a dir, hem de parlar el llenguatge de les poblacions però també el llenguatge dels pacients individuals. Si parlem amb fluïdesa els dos llenguatges, ens recordarem a nosaltres mateixos que el que oferim als nostres pacients són eleccions, no tractaments; els pacients són els àrbitres finals, que han de decidir cada dia si prenen la seva medicació. Al mateix temps, així recordarem als nostres pacients la veritat, igualment important, que sigui quina sigui la seva elecció terapèutica els resultats de l'atenció sanitària són sempre incerts. Els membres de la professió mèdica mai no s'han sentit còmodes reconeixent o compartint la incertesa. Però, a llarg termini, l'intent de protegir els pacients de la incertesa pot sortir malament, ja que pot posar la confiança en perill i impedir una discussió plena de les opcions de tractament, inclosa l'opció de no fer res. Pot ser fins i tot aconsellable arriscar-se a compartir les incerteses de les nostres decisions amb els pacients: poques vegades els sorprendrà saber que els nostres tractaments no sempre tenen èxit i que no podem garantir-ne els bons resultats. Com a substitut de falses certeses, podem oferir el nostre compromís de tenir cura dels nostres pacients en qualitat de persones individuals siguin quines siguin les eleccions i els resultats.

Si apreneu a parlar el llenguatge de les poblacions i el llenguatge de les persones individuals, podreu dir-li el següent al vostre pacient: "Si es tracten 10 pacients semblants a vostè durant 5 anys, és probable que es previngui un ictus o un accident cardíac en un d'ells. Encara que no puc estar segur que vostè sigui el que es beneficiarà del tractament, jo li recomano perquè el risc de vostè és elevat i aleshores tots dos sabrem que fem el millor per tal de prevenir els mals resultats. I sigui quina sigui la seva elecció, jo tindrè cura de vostè". Si aprenen a parlar els dos llenguatges, els metges poden reconciliar el nombre de pacients a tractar amb un altre índex: el nombre de pacients de qui cal tenir cura, índex que sempre és igual a 1.