

Sobre comparaciones múltiples y variables competitivas

Mirta Ciocca¹ , Ricardo Mastai¹ , Arturo Cagide² 

Los temas estadísticos y metodológicos no suelen ser prioridades del médico asistencial. Sin embargo, deberían cobrar importancia al trasladar las conclusiones de una investigación a la práctica clínica. Esta problemática tiene múltiples escenarios y matices, y son motivo de análisis en esta comunicación.

UNA HISTORIA FICTICIA

En un ateneo médico, se analizan las evidencias disponibles en el tratamiento de la hipertensión portal. En investigaciones recientes, un nuevo fármaco ("Tto.X") demostró una excelente relación riesgo-beneficio. Sin embargo, las evidencias no son suficientes para su traslado a la práctica asistencial; se concluye la necesidad de disponer de un estudio clínico controlado con placebo, aleatorizado, doble ciego (ECC).

El diseño del nuevo ensayo incluye:

- población de pacientes con hipertensión portal
- criterios de inclusión y exclusión definidos
- aleatorización, nuevo fármaco (Tto.X) y placebo en proporción 1 a 1
- punto final:
 - principal combinado: muerte de causa hepática o hemorragia digestiva (por varices esofágicas) no mortal.

- secundario: muerte de causa no hepática y muerte de cualquier causa (suma de hepática y de otras causas).
- Criterios para el cálculo muestral:
 - incidencia acumulada del punto final en el placebo: 15 % / 3 años
 - reducción relativa del punto final: 25 %
 - error tipo I, $< 0,05$; potencia: 80 %
 - número de pacientes para incluir, 8000; 4000 por grupo

RESULTADOS DEL ECC LUEGO DE ALGUNOS AÑOS (Tabla)

- Sin diferencia estadísticamente significativa en el punto final.
- La mortalidad de causa no hepática fue significativamente menor con el tratamiento.
- Sin diferencia en la mortalidad de cualquier causa.

¿CÓMO INTERPRETAR EL RESULTADO?

El nuevo fármaco no fue efectivo en la reducción de la mortalidad de causa hepática o hemorragia digestiva no mortal por várices esofágicas.

Ocurre un hecho inesperado: reducción significativa de la mortalidad de causa no hepática con la intervención.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10696>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10696.eng>

Cómo citar: Ciocca M, Mastai R, Cagide A. Sobre comparaciones múltiples y variables competitivas. *Arch Argent Pediatr.* 2025;123(6):e202510696.

¹ Hospital Alemán de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina; ² Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia para Mirta Ciocca: mciocca@intramed.net



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Atribución-No Comercial-Sin Obra Derivada 4.0 Internacional. Atribución — Permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra. A cambio se debe reconocer y citar al autor original. No Comercial — Esta obra no puede ser utilizada con finalidades comerciales, a menos que se obtenga el permiso. Sin Obra Derivada — Si remezcla, transforma o crea a partir del material, no puede difundir el material modificado.

TABLA. Resultados

	Tto.X (N 4000)	Placebo (N 4000)	HR (IC95%)
Punto final principal combinado	340	346	0,98 (0,85 - 1,13)
Componentes del punto final principal combinado			
Muerte causa hepática	90	91	0,99 (0,74 - 1,32)
Hemorragia digestiva	250	255	0,98 (0,83 - 1,16)
Otros puntos finales			
Muerte causa no hepática	195	240	0,81 (0,68 - 0,98)
Muerte cualquier causa	285	331	0,86 (0,74 - 1,01)

Resultado de un estudio ficticio, del fármaco ("Tto.X"), en comparación al placebo. El "ensayo" no demostró diferencia sobre el punto final principal de muerte de causa hepática o hemorragia no mortal por varices esofágicas. Con respecto a los *outcomes* secundarios, la hemorragia digestiva no mortal, la mortalidad de causa hepática, la mortalidad global, hepática más no hepática no difieren significativamente del placebo; solo la mortalidad de causa no hepática se redujo significativamente con el "tratamiento". Obsérvese que existen comparaciones múltiples (5 en total) y que la mortalidad de otras causas podría comportarse como una variable competitiva para el punto final.

UN ESTUDIO REAL

Una comunicación reciente del *New England Journal of Medicine*,¹ evaluó en un ECC el efecto de la colchicina en la prevención del infarto de miocardio y otras complicaciones vasculares. ECC previos demostraron un efecto favorable y las guías de práctica clínica elevaron su nivel de recomendación. El estudio no demostró una diferencia significativa en la tasa combinada de muerte cardiovascular y complicaciones vasculares no mortales. Llamativamente, se obtuvo una reducción significativa de la muerte no cardiovascular.

El estudio es superponible al ensayo ficticio. En realidad, este se modeló a los resultados del ensayo con colchicina para demostrar que la metodología estadística es aplicable transversalmente a diferentes especialidades. Nuevamente, surge el interrogante de cómo interpretar un efecto inesperado.

EL PROBLEMA

El propósito de este manuscrito es precisamente ese: cómo interpretar un hallazgo no contemplado en el punto final primario, el cual plantea una doble problemática.

COMPARACIONES MÚLTIPLES

Con una $p < 0,05$, puede concluirse en un principio que el hallazgo resulta real, ya que la probabilidad de un falso positivo es de solo el 5 %. Sería factible su traslado a la práctica clínica, o buscar posibles mecanismos subyacentes y diseñar un nuevo ECC con una causa de mortalidad específica como punto final.

Esa conclusión es errónea, porque la posibilidad de un "*falso positivo*" es superior al 5 %. En efecto, el 5 % corresponde al efectuar solamente una comparación; con más comparaciones, la posibilidad de falsos positivos se incrementa considerablemente. En el ejemplo teórico, se efectuaron 5 comparaciones; en el ECC de la colchicina, muchos más, al considerar diferentes complicaciones vasculares y varias combinaciones de todas ellas.

Analizar un punto final y varios secundarios es como si el estudio se repitiera 100 veces con el mismo punto final: *con una intervención inefectiva, en ≥ 95 veces se obtendría una $p \geq 0,05$, pero en 5 casos la p sería $\leq 0,05$. Ese resultado podría considerarse un verdadero positivo, siendo en realidad un falso positivo.*

El valor de p hallado luego de múltiples comparaciones se denomina *p nominal*, significando una determinación numérica no ubicada en el contexto de la probabilidad real.

Diferentes procedimientos estadísticos permiten calcular la *p corregida* al número de comparaciones. Uno de ellos es el test de Bonferroni.²

La conclusión final es que la reducción de la "mortalidad de otras causas" con el tratamiento en evaluación es un hallazgo incidental, sin valor estadístico al no ser corregido por múltiples comparaciones. Tal vez podría agregarse, en un sentido amplio, que *no es igual decir "encontré esto" que concluir que "obtuve lo que buscaba"*.

VARIABLES COMPETITIVAS

El segundo aspecto es más sutil y no siempre considerado.

¿Puede la reducción significativa de la muerte de otras causas afectar el efecto sobre el punto final primario? La respuesta es afirmativa.

Al ser diferente la tasa del tipo de muerte no incluida en el punto final, el número de pacientes expuestos difiere entre los grupos, con menor mortalidad de otras causas y más individuos con mayor tiempo de exposición. La posibilidad de experimentar el punto final es superior en el activo que en el control, afectando el resultado. La mortalidad de otras causas “interrumpe la oportunidad de experimentar el punto final”. Además, se comporta como una *variable competitiva* que afecta en más o menos el efecto real de la intervención investigada, requiriendo ser ajustada para igualar los tiempos de exposición. La metodología estadística para alcanzar ese ajuste es compleja y supera el objetivo de esta comunicación. En el ensayo del NEJM, los editores solicitaron para la publicación que se aplicara un test, el cual validó el resultado inicial.³

EL CLÍNICO Y LA LECTURA DEL ARTÍCULO

La evidencia resultante de una investigación, tanto en ECC como en estudios observacionales, debe limitarse al efecto demostrado sobre el punto final principal, toda vez que se haya definido previamente. Este criterio suele estar asegurado en los ECC multicéntricos, pero no en ensayos observacionales con fines pronósticos, donde se exploran, dentro de una hipótesis general, diferentes variables evolutivas. Ahora bien, es en un ECC donde se alcanza una diferencia estadísticamente significativa en variables secundarias, pudiendo ocurrir alguna de las dos situaciones limitantes anteriormente consideradas. Debemos considerar la posible existencia de *comparaciones múltiples* cuando se analizan los puntos finales secundarios. Los autores pueden señalarlo o, directamente, no hacer referencia. Toda conclusión fundamentada en puntos secundarios deberá ser limitada.

En relación con las *variables competitivas*, el lector de un ECC debe reparar en los puntos secundarios cuando se encuentren desbalanceados, con diferencia significativa entre los grupos.

La mortalidad de otras causas es competitiva con el punto final que incluya la mortalidad de una causa específica, combinada o no con eventos no mortales. Además, la mortalidad de cualquier causa puede competir con otro episodio no mortal considerado en el punto primario. En este punto, el clínico puede preguntarse para qué complicarse con la metodología estadística si para estar actualizado le alcanza con la información de las guías, consensos, mesas redondas o recomendaciones de expertos. Aquí podríamos señalar que estaría delegando en otros profesionales la interpretación de un estudio.

Más interesante aún es preguntarnos por qué no confiar en los asesores del *journal*, quienes seguramente sugerirán efectuar las correcciones pertinentes. El problema aquí es que no todos los *journals* son igualmente exigentes.

¿Una conclusión final?

Siempre es preferible disponer de la información fuente y procesarla según nuestro propio criterio. Se trata simplemente de adquirir cierto grado de entrenamiento.

Agradecimiento

A la Dra. Norma Rossato por su revisión.

REFERENCIAS

1. Jolly SS, d'Entremont MA, Lee SF, Mian R, Tyrwhitt J, Kedev S, et al. Colchicine in Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2025;392(7):633-642.
2. Dmitrienko A, D'Agostino RB. Multiplicity Considerations in Clinical Trials. *N Engl J Med*. 2018;378(22):2115-22.
3. McCaw ZR, Claggett BL, Tian L, Solomon SD, Berwanger O, Pfeffer MA, et al. Practical Recommendations on Quantifying and Interpreting Treatment Effects in the Presence of Terminal Competing Risks. A Review. *JAMA Cardiol*. 2022;7(4):450-6.