

GRADE: Evaluación de Beneficios, Riesgos, Inconvenientes y Costes (BRIC) de los resultados en salud que importan al paciente informado.

Qué añade GRADE al sistema tradicional de evaluación de estudios.

Galo Sánchez (Oficina de Evaluación de Medicamentos del SES y Grupo Evalmed)



TRAMO 1

MODO TRADICIONAL DE REVISIÓN, EVALUACIÓN Y CALIFICACIÓN (RECOMENDACIÓN) PARA ESTUDIOS DE INTERVENCIÓN CON FÁRMACOS.

- Veo qué dice del fármaco la AEMyPS, EMA, FDA, GPC, artículos, consensos de expertos, NICE y otras evaluaciones internacionales o nacionales.
- Busco los estudios que hay publicados sobre el fármaco.
- Los ordeno por fechas y leo los *abstracts*.
- Me importan más los estudios que tienen un comparador (fármaco o placebo comparador).
- Extraigo los resultados de las variables principales y de las secundarias.
- Hago una síntesis narrativa de lo encontrado, y de ésta colijo mi calificación.

MODO TRADICIONAL DE REVISIÓN, EVALUACIÓN Y CALIFICACIÓN (RECOMENDACIÓN) PARA ESTUDIOS DE INTERVENCIÓN

CALIFICACIÓN COS.

- Veo qué dice del fármaco NICE y otras
 - Busco
 - Los or
 - Me imp
 - Extraigo
 - Hago una
- s de expertos,
- reación.

Evaluación centrada en el fármaco. Desde el interior de la molécula del fármaco vemos el mundo. Todo lo que vemos son atributos del fármaco. El paciente es un atributo del fármaco. El fármaco es el que tiene necesidades (de ser consumido) y el paciente se constituye en un sujeto pasivo que las satisface. Al fármaco se le personifica y al paciente se le cosifica. De esta concepción se deriva "el paciente no responde al tratamiento"

ESQUEMA DE RAZONAMIENTO “GRADE” PARA LA EVALUACIÓN Y RECOMENDACIÓN.

Por ejemplo, para estatinas en prevención primaria CV

Después de regresar al paciente que pretende tratarse con el fármaco de intervención, me centro en el tipo que lo define. Por ejemplo, en un prototipo mujer / hombre cuyo riesgo de Mortalidad CV, según la tabla SCORE, sería significativamente menor si su colesterol total hubiera estado en niveles de 5 mmol/L [asociado con el menor % de Mortalidad CV en el estudio SCORE] .

Me sitúo imaginariamente en su interior, y desde ahí identifico qué le importa:

- **Cuán larga será su vida**, pues le importa si va a morir antes, si va a tener un infarto, un derrame cerebral, una revascularización coronaria o angina de pecho...
- Pero también le importa **cuán ancha será su vida**, su biografía, si tendrá dolores o molestias, si será menos autónomos, si supondrá una carga para sus seres queridos, si será infeliz, si...

Identifico las preguntas que importan a los pacientes informados hasta su nivel de comprensión, a las que debe contestar el fármaco de intervención.

ESQUEMA DE RAZONAMIENTO “GRADE” PARA LA EVALUACIÓN Y RECOMENDACIÓN.

Por ejemplo, para estatinas en prevención primaria CV

- Con mi lista de preguntas busco las respuestas en la AEMyPS, FDA, EMA, artículos, consensos de expertos, NICE y otras evaluaciones internacionales o nacionales.
- Ordeno los estudios por fechas y leo los *abstracts* para incluir sólo los que cumplen los criterios de inclusión PICO (paciente en riesgo, intervención, comparación y resultados que le importan).
- De cada estudio individual, **extraigo la magnitud (RAR, NNT) y precisión (IC) de cada variable de resultado que importa**, y **gradúo la validez de cada una de esas variables de resultado**.
- Tomando todos los estudios que tienen en común una variable de resultado en salud, practico **un metaANÁLISIS (y luego metaSÍNTESIS) para SINTETIZAR matemáticamente el resultado global de esa variable**, y luego **gradúo su validez**. Si la heterogeneidad no permite la síntesis en un resultado global, entonces narro los resultados de cada estudio por separado (“**matemático-narrativa**”). Y si no dispongo de resultado matemático, entonces sólo describo, narro (“**narrativa**”).
- Si no es imposible, elaboro una matriz de **Beneficios, Riesgos, Inconvenientes y Costes (BRIC)**, desde la que, si no es imposible, formulo una o varias **Recomendaciones**.

GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
(Graduación de la valoración, desarrollo y evaluación de las recomendaciones).

ESQUEMA DE RAZONAMIENTO “GRADE” PARA LA EVALUACIÓN

Por ejemplo, para estatinas en prevención primaria C

ENDACIÓN.

- Con mi lista de preguntas busco las recomendaciones de expertos, NICE y otras evaluaciones.
- Ordeno los estudios por orden de inclusión PICO (paciente, intervención, comparación, resultado).
- De cada estudio busco los atributos del paciente que **importa**, y **grado** de evidencia.
- Tomando todos los estudios, hago un **metaANÁLISIS** (y lo publico) o un **meta-síntesis** de esa variable, y lo publico. Si no es posible, entonces narro el resultado. Si no dispongo de resultados, narro el resultado. Si no es posible, narro el resultado. Si no es posible, narro el resultado.
- Si no es imposible, elaboro una **Recomendación** (o varias **Recomendaciones**).

Evaluación centrada en el paciente. Desde el interior del paciente vemos el mundo. Lo que vemos son atributos del paciente. El fármaco es un atributo del paciente. El paciente es el que tiene necesidades y el fármaco el que las satisface. El paciente es una persona y el fármaco es una cosa. De esta concepción se deriva “el fármaco no es efectivo para el paciente”.

GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
(Graduación de la valoración, desarrollo y evaluación de las recomendaciones).

Para no dejarme seducir por la ofertas, me voy con mi “lista de la compra”.

> Lista de la compra
[Fecha]



Hecho?	Artículo	Categoría	Cantidad	Precio	Precio con descuento	Marca/Comentarios
	Naranjas	Frutas y			0 €	
	Manzanas	Frutas y			0 €	
	Plátanos	Frutas y			0 €	
	Lechuga	Frutas y			0 €	
	Tomates	Frutas y			0 €	
	Calabazas	Frutas y			0 €	
	Apio	Frutas y			0 €	
	Pepino	Frutas y			0 €	
	Setas	Frutas y			0 €	
	Leche	Lácteos			0 €	
	Queso	Lácteos			0 €	
	Mantequilla	Lácteos			0 €	
	Requesón	Lácteos			0 €	
	Nata	Lácteos			0 €	
	Yogur	Lácteos			0 €	
	Carne de	Carne			0 €	
	Carne de ave	Carne			0 €	
	Jamón	Carne			0 €	
	Carne de cerdo	Carne			0 €	
	Carne para el	Carne			0 €	
	Soda	Bebidas			0 €	
	Zumo	Bebidas			0 €	
	Café	Bebidas			0 €	
	Té	Bebidas			0 €	
	Agua	Bebidas			0 €	
	Fideos	Pasta			0 €	
	Arroz	Pasta			0 €	
	En lata	Sopa			0 €	



CÓMO LO HACEMOS:

Un **panel** “de expertos”, o un Comité de Redacción, o uno o varios investigadores, que preferentemente incluya a pacientes informados, **define por orden los criterios *PICO*: Pacientes en riesgo, Intervención, Comparación y Outcomes (=Resultados) que van a buscarse**, porque son los que el panel estima que le importan a esos pacientes en riesgo.

- 1) Para qué perfil (línea basal) de “Pacientes en riesgo”.
- 2) Nuestra Intervención la vamos a Comparar con los fármacos de perfil mejor conocido, o placebo, o tratamiento usual...
- 3) Para qué Resultados en salud que importan a esos pacientes, tanto de riesgos potencialmente evitados (beneficios) como de riesgos potencialmente añadidos.

Además, **recogemos las variables intermedias y de laboratorio, tratándolas según el valor predictivo que han demostrado tener de los resultados en salud que estamos analizando.**

Para no perdernos, consideramos 3 grados de riesgos:

- a) **Graves**, que son los relacionados con la muerte, incapacidad o amenaza de la vida, y son críticos para la toma de decisiones clínicas. La metodología GRADE les asigna una puntuación ordinal de aversión al riesgo de 9, 8 ó 7, es decir de “importancia para el paciente”, término relacionado inversamente con la “utilidad”.
- b) **Moderados**, son los relacionados con un deterioro importante de la calidad de vida, o son susceptibles de convertirse en graves, y son importantes pero no críticos para la toma de decisiones clínicas. GRADE les asigna una puntuación ordinal de aversión al riesgo de 6, 5 ó 4.
- c) **Leves**, son los relacionados con un deterioro no importante en la calidad de vida, y no son susceptibles de convertirse en graves. No son importantes para la toma de decisiones clínicas y GRADE les asigna una puntuación ordinal de 3, 2 ó 1.

	Riesgos basales evitados	Riesgos añadidos a los basales	Puntuación ordinal GRADE (de aversión al riesgo)
	Eficacia o Efectividad = Beneficios	Seguridad = Riesgos (daños) añadidos	
Riesgos graves: relacionados con la muerte, incapacidad o amenaza de la vida	Muerte por cualquier causa, Muerte CV, Ictus, IAM, Amputación, Pancreatitis aguda, Enfermedad renal aguda, Rabdiomiólisis, Trombosis pulmonar, Ceguera, Hipoglucemia grave...		9, 8, 7
Riesgos moderados: relacionados con un deterioro importante de la calidad de vida, o son susceptibles de convertirse en graves	Angina de pecho autoinformada (no confirmada), Retinopatía proliferativa, Claudicación intermitente, Náuseas que motivan el abandono de tratamiento, Ganancia de peso en pacientes con sobrepeso (IMC 30-35 Kg/m ²); Hipoglucemia moderada...		6, 5, 4
Riesgos leves: relacionados con un deterioro no importante en la calidad de vida, y no son susceptibles de convertirse en graves	Cefalea leve, Diarrea leve, Ganancia de peso en individuos con normopeso (IMC 25-30 Kg/m ²); Hipoglucemia leve...		3, 2, 1

Como ejemplo, veamos una de nuestras Revisiones sistemáticas GRADE

Sánchez Robles GA, Bravo García-Cuevas L, Montaña Barrientos A, Ezquerro Pérez G. **Revisión GRADE de estatinas en prevención primaria cardiovascular. Sección 1: Diseño, material y métodos [actualizado a 24-ene-2018].** Página web evalmed.es 22-feb-2018, Disponible en: <http://evalmed.es/2018/02/22/revgrade-estatinas-en-prevencion-primaria-cv/>

Tabla ...: Resultados en salud que importan a las personas que se tratan o son susceptibles de tratarse con estatinas en prevención primaria cardiovascular.

¿Qué evalúa?	Puntuación ordinal de aversión al riesgo (*)	Variables de resultados en salud	Cuál es frecuencia de riesgo basal por año sin tratamiento	Cuál es la frecuencia de riesgo por año tras el tratamiento
Disminución y aumento del riesgo basal	9	Mortalidad por todas las causas		

Disminución del riesgo basal	9	Mortalidad por causa cardiovascular		
	9	ACV no fatal		
	9	Infarto de miocardio no fatal		
	7	Angina de pecho confirmada		

Aumento del riesgo basal	8	Insuficiencia hepática		
	7	Enfermedad renal aguda		
	7	Rabdomiolisis		
	6	Miositis, mialgia, fatiga en el ejercicio		
	6	Diabetes mellitus		
	6	Cataratas		
	¿ ?	Otros efectos adversos		

(*) Puntuación ordinal 9, 8, 7 (riesgos graves): críticos para tomar la decisión; 6, 5, 4 (riesgos moderados): importantes pero no críticos para tomar la decisión; 3, 2, 1 (riesgos leves): no importantes para tomar la decisión.

Antes de continuar abramos un paréntesis para mostrar que no elegimos variables de resultados en salud compuestas ni combinadas porque son **“variables de resultados en salud no experienciales”**

(...

Ejemplo de una variable compuesta: Enfermedad cardiovascular, compuesta por todos los eventos* de [Infarto de miocardio, Accidente cerebrovascular isquémico, Angina inestable con cambios en el electrocardiograma, Isquemia miocárdica en imágenes o prueba de esfuerzo, o Revascularización coronaria, carotídea o periférica].

Ejemplo de una variable combinada: Primer evento* de [Mortalidad CV, Infarto de miocardio o Ictus]

* Si el tiempo es una variable que condiciona el resultado, es más correcto construirlas para medir el *tiempo hasta el evento* (en el primer caso), y el *tiempo hasta el primer evento* (en el segundo caso).

Veamos a qué denominamos variable experiencial y variable no experiencial.

Variable de resultado en salud experiencial: variable de resultado en salud cuya denominación es una inducción categórica que surge de un conjunto de experiencias naturales semejantes* de falta de salud, que las personas identifican específicamente (es decir como una especie con significado que está separada y no se confunde con otra especie).

Por ejemplo, “[Mortalidad CV, Infarto de miocardio o Ictus]” no puede ser percibida fenoménicamente como una experiencia inconfundible que los humanos sienten e interpretan con un significado de hechos históricos compartidos, sino como tres experiencias específicas distintas que no se confunden cuando se comunican entre humanos. Por eso a variables como ésta las categorizamos como **variables de resultado en salud no experienciales (*)**.

- Semejanza isológica (la muerte no es isológica con el infarto de miocardio no fatal)

(*) Sánchez-Robles GA. *PUNTO DE VISTA: Las variables combinadas son conceptos oscuros y confusos, y no experienciales*. Web evalmed.es, 21-may-2021. Disponible en: <http://evalmed.es/2021/05/21/pv-las-variables-combinadas-son-no-experienciales/>

Ahora se comprende que no elijamos compuestas ni combinadas porque son variables no experienciales.

Aunque desde el mundo de los fenómenos materiales las 3 experiencias de falta de salud que ha visto un investigador, como **la MortCV**, **el IAM** y **el Ictus**, las utilice para hacer el *regressus* hasta el mundo de las ideas o formas, para conceptualizarlos en una fórmula como [algo de MortCV o algo de IAM o algo de Ictus], esta fórmula [algo de MortCV o algo de IAM o algo de Ictus] no puede luego hacer el *progressus* hasta el mundo de los fenómenos materiales para dar **la MortCVIAMIctus**, porque nadie podría experimentarla inequívocamente (la experiencia sería equívoca). La fórmula no puede volver a producir la materialidad original que pretendió conceptualizar en una fórmula universal. Es una forma sin materia.

Más fácil es acudir al castizo refrán: “*El papel lo aguanta todo*”. Un individuo puede conceptualizar los fenómenos que ha experimentado sobre la construcción de puentes en un proyecto con planos y fórmulas. Digamos en alto que ha hecho el *regressus* del mundo de los fenómenos materiales al mundo de las ideas o formas. A continuación, va a utilizar sus planos y fórmulas para construir el puente. Opera con los materiales que dicen sus planos y fórmulas, pero el puente se cae. Entonces, diciéndolo en alto, los planos y fórmulas del mundo de las ideas o formas no pueden hacer el *progressus* al mundo de los fenómenos materiales. Sus planos y fórmulas no pueden re-producir la materialidad original que pretendieron conceptualizar. Son formas sin materia.

... y cerramos el paréntesis) para continuar con el TRAMO 2

TRAMO 2

A continuación,

- 1) Solicitamos a la biblioteca los estudios que cumplen nuestros criterios de inclusión (lo cual determinarán la generalización de nuestros resultados a los pacientes que estén representados en tales criterios).
- 2) Leemos los estudios y, de cada estudio individual, extraemos cada uno de los resultados buscados, para situarlos en una tabla PICO.
- 3) De cada estudio individual graduamos la validez de la evidencia de cada resultado buscado, para situarlos en la tabla de graduación de la validez.
- 4) En la hoja de cálculo de metaanálisis, operamos con los resultados individuales para obtener el resultado SINTÉTICO global en forma de RR, RAR y NNT por unidad de tiempo.
- 5) Reunimos todos los resultados globales con su validez en una matriz BRIC y, si no es imposible, formulamos una recomendación, justificando las razones, para que queden expresamente escritas, pues en caso de que no sean compartidas, tales razones sirvan para un dialéctica entre iguales.

La tabla de características de los participantes, e incidencias en las variables buscadas durante sus respectivos tiempos de seguimiento

Tabla Esquema PICO de la revisión sistemática GRADE de ensayos clínicos [actualizado a 4-ene-2018]																
Ensayo clínico		ACAPS 1994, 2,83y, PP100 D2,3 (12)	AFCAPS 1998, 5,2y, PP99 D2,5 (13)	BONE 2007, 1y, PP100 D0 (14)	CUS 1996, 3y, PP100 D0 (15)	CARDS 2004, 4y, PP96 D100 (16)	HOPE 3 2016, 5,6y, PP100 D2,7 (17)	HYRIM 2004, 4y, PP100 D0 (18)	JUPITER 2008, 1,9y, PP100 D1 (19)	KAPS 1995, 3y, PP92 D2,5 (20)	MEGA-Jap 2006, 5,3y, PP99 D21 (21)	METEOR 2007, 2y, PP100 D0 (22)	PHYLLIS A 2004, 2,6y, PP100 D0 (23)	PREVEND IT 2004, 3,8y, PP97 D2,5 (24)	SG ASPEN 2006, 2,4y, PP100 D100 (25)	WOSCOPS 1995, 4,9y, PP92 D1 (26)
P (población)	Nº participantes (estatina/placebo)	919 (460/459)	6605 (3304/3301)	604 (485/119)	305 (151/154)	2838 (1428/1410)	12705 (6361/6344)	568 (283/285)	17802 (8901/8901)	426 (214/212)	7832 (3866/3966)	984 (702/282)	508(254/254)	864 (433/431)	1905 (959/946)	6595(3302/3293)
	% de varones	52%	85%	0%	53%	68%	54%	100%	62%	100%	31,5%	60%	40%	64,5%	62%	100%
	Edad (años), media	62	58,2	58,5	55	61,5	65,8	57,1	66	57	58,3	57	58	51,3	61,1	55,2
	% con enfermedad CV previa	0%	0%	0%	0%	4%	0%	0%	0%	8%	0%	0%	0%	3%	0%	4%
	% con diabetes mellitus tipo 2 previa	2%	3%	0%	0%	100%	3%	0%	0%	3%	21%	0%	0%	3%	100%	1%
	% de fumadores	12%	13%	Exfum + Actual 47%	24%	24%		16%	16%	26%	21%	5%	16%	40%	13%	44%
	Presión sistólica /diastólica (mm Hg), media	131 /77	138 / 78		134 / 81	144 / 83	138 / 82	140 / 88	134 / 80	136 / 86	132 / 79	125 / 78	136 / 84	130 / 76	133 / 77	136 / 84
	Colesterol total (mg/dl), media	235,3	221	243,2	261,4	207,1	201,4	228	186	259,1	242,5	230	263	224	195	272
	Colesterol LDL (mg/dl), media	155,6	150	155,6	181,4	117,2	127,8	147,7	108	189,5	156,6	155	181	155	114	192
I / C	Intervención (I) / Control (C)	lovastatina/ placebo	lovastatina/ placebo	atorvastatina/ placebo	avastatina/ placebo	atorvastatina/ placebo	rosuvastatina/ placebo	fluvastatina/ placebo	rosuvastatina/ placebo	pravastatina/ placebo	rosuvastatina/ placebo	rosuvastatina/ placebo	pravastatina/ placebo	pravastatina/ placebo	atorvastatina/ placebo	pravastatina/ placebo
O (outcomes: resultados)	Media o mediana seguimiento (años)	2,83	5,2	1	3	4	5,6	4	1,9	3	5,3	2	2,6	3,8	4	4,9
	Mortalidad por cualquier causa	1 / 460 vs 8 / 459	80 / 3304 vs 77 / 3301	0 / 485 vs 0 / 119	1 151 vs 0 / 154	61 / 1428 vs 82 / 1410	334 / 6361 vs 357 / 6344	4 / 283 vs 5 / 285	198 / 8901 vs 247 / 8901	4 / 214 vs 3 / 212	55 / 3866 vs 9 / 3966	1 / 700 vs 0 / 281	1 / 254 vs 0 / 254	10 / 433 vs 8 / 431	44 / 959 vs 41 / 946	106 / 3302 vs 135 / 3293
	Mortalidad cardiovascular	0 / 460 vs 6 / 459	17 / 3304 vs 25 / 3301		1 151 vs 0 / 154		154 / 6361 vs 171 / 6344		28 / 8901 vs 30 / 8901	2 / 214 vs 2 / 212	11 / 3866 vs 18 / 3966		1 / 254 vs 0 / 254	4 / 433 vs 4 / 431	24 / 959 vs 19 / 946	50 / 3302 vs 73 / 3293
	Mortalidad por enfermedad coronaria	0 / 460 vs 4 / 459	11 / 3304 vs 15 / 3301		1 151 vs 0 / 154	18 / 1429 vs 24 / 1412			9 / 8901 vs 6 / 8901	2 / 24 vs 2 / 212	7 / 3866 vs 13 / 3966			9 / 433 vs 16 / 431	24 / 959 vs 19 / 946	38 / 3302 vs 52 / 3293
	Infarto de miocardio	5 / 460 vs 5 / 459			1 151 vs 2 / 154	25 / 1429 vs 41 / 1412	45 / 6361 vs 69 / 6344		22 / 8901 vs 62 / 8901	3 / 212 vs 6 / 212	16 / 3866 vs 30 / 3966	2 / 700 vs 0 / 281	1 / 254 vs 3 / 254			143 / 3302 vs 204 / 3293
	Accidente cerebrovascular	0 / 460 vs 5 / 459		1 / 485 vs 0 / 119		21 / 1429 vs 39 / 1412	70 / 6361 vs 99 / 6344		33 / 8901 vs 64 / 8901	2 / 214 vs 4 / 212	50 / 3866 vs 62 / 3966		1 / 254 vs 0 / 254	7 / 433 vs 4 / 431	27 / 959 vs 29 / 946	46 / 3302 vs 51 / 3293

Veamos el extremo superior izquierdo de esta tabla

Tabla: Esquema PICO de la revisión sistemática GRADE de ensayos clínicos [actualizado]				
Ensayo clínico		ACAPS 1994, 2,83y, PP100 D2,3 (12)	AFCAPS 1998, 5,2y, PP99 D2,5 (13)	BONE 2007, 1y, PP100 D0 (14)
P (población)	Nº participantes (estatina/placebo)	919 (460/459)	6605 (3304/3301)	604 (485/119)
	% de varones	52%	85%	0%
	Edad (años), media	62	58,2	58,5
	% con enfermedad CV previa	0%	0%	0%
	% con diabetes mellitus tipo 2 previa	2%	3%	0%
	% de fumadores	12%	13%	Exfum + Actual 47%
	Presión sistólica /diastólica (mm Hg), media	131 /77	138 / 78	
	Colesterol total (mg/dl), media	235,3	221	243,2
	Colesterol LDL (mg/dl), media	155,6	150	155,6

Para completarla, veamos el extremo inferior izquierdo

	Tabla ...: Esquema PICO de la revisión sistemática GRADE de ensayos clínicos [actualizado]			
	Ensayo clínico	ACAPS 1994, 2,83y, PP100 D2,3 (12)	AFCAPS 1998, 5,2y, PP99 D2,5 (13)	BONE 2007, 1y, PP100 D0 (14)
I / C	Intervención (I) / Control (C)	lovastatina/ placebo	lovastatina/ placebo	atorvastatina/ placebo
O (outcomes: resultados)	Media o mediana seguimiento (años)	2,83	5,2	1
	Mortalidad por cualquier causa	1 / 460 vs 8 / 459	80 / 3304 vs 77 / 3301	0 / 485 vs 0 / 119
	Mortalidad cardiovascular	0 / 460 vs 6 / 459	17 / 3304 vs 25 / 3301	
	Mortalidad por enfermedad coronaria	0 / 460 vs 4 / 459	11 / 3304 vs 15 / 3301	
	Infarto de miocardio	5 / 460 vs 5 / 459		
	Accidente cerebrovascular	0 / 460 vs 5 / 459		1 / 485 vs 0 / 119
	Abreviaturas: PICO : Población, Intervención, Comparador o Control, Outcomes o Resultados; CV : cardiovascular.			

La tabla de graduación de la validez de la evidencia de cada una de las variables de resultados en salud de cada ensayo clínico individual mediante el sistema GRADE

Tabla Graduación de la validez de la evidencia de los ensayos clínicos mediante el sistema GRADE.																
Ensayo clínico	ACAPS 1994, 2,83y, PP100 D2,3 (12)	AFCAPS 1998, 5,2y, PP99 D2,5 (13)	BONE 2007, 1y, PP100 D0 (14)	CAIUS 1996, 3y, PP100 D0 (15)	CARDS 2004, 4y, PP96 D100 (16)	HOPE 3 2016, 5,6y, PP100 D2,7 (17)	HYRIM 2004, 4y, PP100 D0 (18)	JUPITER 2008, 1,9y, PP100 D1 (19)	KAPS 1995, 3y, PP92 D2,5 (20)	MEGA-Jap 2006, 5,3y, PP99 D21 (21)	METEOR 2007, 2y, PP100 D0 (22)	PHYLLIS A 2004, 2,6y, PP100 D0 (23)	PREVEND IT 2004, 3,8y, PP97 D2,5 (24)	SG ASPEN 2006, 2,4y, PP100 D100 (25)	WOSCOPS 1995, 4,9y, PP92 D1 (26)	
¿Pregunta clara, precisa, con identificación de los pacientes en riesgo, intervención, control y resultados que van a medirse (PICO)?:	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí	
¿Se efectúa una aleatorización correcta?:	sí	no lo informa	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí	
¿Asignación oculta para los reclutadores?:	sí	no puede inferirse de la lectura	sí	sí	sí	sí	no puede inferirse de la lectura	sí	sí	sí	sí	sí	sí	no puede inferirse de la lectura	sí	
¿Factores pronósticos equilibrados en el inicio y la implementación?:	sí, salvo fumadores, hipertensión	sí, salvo consumo alcohol y edad en mujeres	sí, salvo exfumadores	sí	sí	sí	sí, salvo fumadores	sí	sí	sí	sí, salvo filtrado glomerular 30-60ml/min	sí, salvo fumadores	sí	sí	sí	
¿Se mantuvo oculta la secuencia de aleatorización para pacientes y los médicos que hacen el seguimiento?:	sí, sí	sí, sí	sí, sí	sí, sí	sí, sí	sí, sí	sí, sí	sí, sí	sí, sí	no, no	sí, sí	sí, sí	sí, sí	sí, sí	sí, sí	
¿Y para los que asignan los eventos, y para los que obtienen los datos de laboratorio?:	sí	sí	no lo explica	sí	sí	sí	no explica	sí	sí para su variable primaria	sí	no lo informa	sí	sí	sí	sí	
¿Es completo el seguimiento, no deteniéndose antes de la conclusión?:	sí	sí	sí	sí	no, pues se detuvo por beneficios	sí	sí	no	sí	sí	sí	sí	sí	no lo explica	sí	
¿Se reportan los resultados de los eventos?:	no	sí	sí	no lo explica	sí	sí	no	no se explica	sí	11% vs 8,4%	sí	no lo informa	sí	sí	sí	
¿Se tienen en cuenta las pérdidas para análisis de sensibilidad?:	no	no se explica	sí	no lo explica	sí	sí	no	no se explica	Si	sí	sí	no lo informa	sí	Si	sí	
¿Se hacen los cálculos por “intención de tratar (ITT)”, y/o por protocolo (PP)?:	Informan por ITT	Informan por ITT	Informan por ITT	Informan por ITT	Informan por ITT	Informan por ITT	Informan por ITT	Informan por ITT	no lo informa	Informan por ITT	Informan por ITT	Informan por ITT	Informan por ITT	Informan por ITT	Informan por ITT	
¿Los resultados son consistentes despues de los análisis de sensibilidad?:	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí	
Conflictos de intereses:	No informan	No informan	Declaran	No informan	Declaran	Declaran	No informan	Declaran	No informan	Declaran	Declaran	Declaran	No informan	No informan	No informan	
Finaciación:	Indust Fca + Instituciones sin ánimo de lucro	Indust Fca	Indust Fca	Indust Fca	Indust Fca + Instituciones sin ánimo de lucro	Indust Fca + Instituciones sin ánimo de lucro	Indust Fca	Indust Fca	Indust Fca + Instituciones sin ánimo de lucro	Indust Fca + Instituciones sin ánimo de lucro	Indust Fca	Indust Fca	Indust Fca + Instituciones sin ánimo de lucro	Indust Fca	Indust Fca	
Validez de la evidencia para las variables primarias y secundarias proyectadas en cada ECA	Moderada	Moderada	Moderada	Alta-Moderada	Alta	Alta	Moderada-Baja	Moderada	Moderada-Baja	Moderada	Moderada	Moderada	Alta	Alta-Moderada	Alta	
				confirmación de casos												
Los eventos cardiovasculares analizados para esta revisión, ¿fueron buscados como variable primaria o secundaria, o encontrados como efecto adverso?	buscados como variable primaria o secundaria	buscados como variable primaria o secundaria	encontrados como efecto adverso	encontrados como efecto adverso	buscados como variable primaria o secundaria	buscados como variable primaria o secundaria	encontrados como efecto adverso	buscados como variable primaria o secundaria	encontrados como efecto adverso	buscados como variable primaria o secundaria	encontrados como efecto adverso	encontrados como efecto adverso	encontrados como efecto adverso	buscados como variable primaria o secundaria	buscados como variable primaria o secundaria	buscados como variable primaria o secundaria
Mortalidad por cualquier causa	Moderada	Moderada	Baja	Moderada-Baja	Alta	Alta	Baja	Moderada	Baja	Moderada	Baja	Baja	Alta	Alta-Moderada	Alta	
Mortalidad cardiovascular	Moderada	Moderada		Moderada-Baja		Alta		Moderada	Baja	Moderada		Baja	Alta	Alta-Moderada	Alta	
Mortalidad por enfermedad coronaria	Moderada	Moderada		Moderada-Baja	Alta			Moderada	Baja	Moderada			Alta	Alta-Moderada	Alta	
Infarto de miocardio	Moderada			Moderada-Baja	Alta	Alta		Moderada	Baja	Moderada	Baja	Baja			Alta	
Accidente cerebrovascular	Moderada		Baja		Alta	Alta		Moderada	Baja	Moderada		Baja	Alta	Alta-Moderada	Alta	

Veamos el extremo superior izquierdo de esta tabla

Tabla ...: Graduación de la validez de la evidencia de los ensayos clínicos mediante el sistema GRADE.

Ensayo clínico	ACAPS 1994, 2,83y, PP100 D2,3 (12)	AFCAPS 1998, 5,2y, PP99 D2,5 (13)	BONE 2007, 1y, PP100 D0 (14)
¿Pregunta clara, precisa, con identificación de los pacientes en riesgo, intervención, control y resultados que van a medirse (PICO)?:	sí	sí	sí
¿Se efectúa una aleatorización correcta?:	sí	no lo informa	sí
¿Asignación oculta para los reclutadores?:	sí	no puede inferirse de la lectura	sí
¿Factores pronósticos equilibrados en el inicio y la implementación?:	sí, salvo fumadores, hipertensión	sí, salvo consumo alcohol y edad en mujeres	sí, salvo exfumadores
¿Se mantuvo oculta la secuencia de aleatorización para pacientes y los médicos que hacen el seguimiento?	sí, sí	sí, sí	sí, sí
¿Y para los que asignan los eventos, y para los que obtienen los datos de laboratorio?:	sí	sí	no lo explica
¿Es completo el seguimiento, no deteniéndose antes de lo proyectado?:	sí	sí	sí

Veamos el extremo intermedio izquierdo de esta tabla

Tabla ...: Graduación de la validez de la evidencia de los ensayos clínicos mediante el sistema GRADE.

Ensayo clínico	ACAPS 1994, 2,83y, PP100 D2,3 (12)	AFCAPS 1998, 5,2y, PP99 D2,5 (13)	BONE 2007, 1y, PP100 D0 (14)
¿Es completo el seguimiento, no deteniéndose antes de lo proyectado?:	sí	sí	sí
¿Se tienen en cuenta los abandonos para análisis de sensibilidad?:	no	sí	sí
¿Se tienen en cuenta las pérdidas para análisis de sensibilidad?:	no	no se explica	sí
¿Se hacen los cálculos por “intención de tratar (ITT)”, y/o por protocolo (PP)?:	Informan por ITT	Informan por ITT	Informan por ITT
¿Los resultados son consistentes despues de los análisis de sensibilidad?:	sí	sí	sí
Conflictos de intereses:	No informan	No informan	Declaran
Finaciación:	Indust Fca + Instituciones sin ánimo de lucro	Indust Fca	Indust Fca
Validez de la evidencia para las variables primarias y secundarias proyectadas en cada ECA	Moderada	Moderada	Moderada

Para completarla, veamos el extremo inferior izquierdo de esta tabla

Tabla ...: Graduación de la validez de la evidencia de los ensayos clínicos mediante el sistema GRADE.

Ensayo clínico	ACAPS 1994, 2,83y, PP100 D2,3 (12)	AFCAPS 1998, 5,2y, PP99 D2,5 (13)	BONE 2007, 1y, PP100 D0 (14)
----------------	---------------------------------------	--------------------------------------	---------------------------------

Validez de la evidencia en las variables analizadas para esta revisión tras evaluar definición, búsqueda, obtención

Los eventos cardiovasculares analizados para esta revisión, ¿fueron buscados como variable primaria o secundaria, o encontrados como efecto adverso?	buscados como variable primaria o secundaria	buscados como variable primaria o secundaria	encontrados como efecto adverso
Mortalidad por cualquier causa	Moderada	Moderada	Baja
Mortalidad cardiovascular	Moderada	Moderada	
Mortalidad por enfermedad coronaria	Moderada	Moderada	
Infarto de miocardio	Moderada		
Accidente cerebrovascular	Moderada		Baja

Veamos una visión aérea del resultado “**Mortalidad por cualquier causa**” **Global**, sintetizado mediante un metaanálisis de los 15 resultados individuales que habían sido obtenidos previamente en sus respectivos 15 ensayos clínicos

Tabla 5: Mortalidad total con Estatinas frente a Placebo en población con ≥ 90% en prevención primaria cardiovascular.

Puntuación ordinal de importancia o aversión al riesgo	Estudios individuales	Diseño	Heterogeneidad	Años de seguimiento (media o mediana)	Nº Eventos / total pacientes; Grupo Estatinas	% Eventos/año, Grupo Estatinas	Nº Eventos / total pacientes; Grupo Placebo	% Eventos/año, Grupo Placebo	Edad media, años	Peso de los estudios (modelo efectos aleatorios)	Cálculo por incidencias acumuladas			
											RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	Validez de la evidencia
9	ACAPS 1994, 2,83y, PP100 D2,3 (12)	ECA		2,83	1 / 460	0,08%	8 / 459	0,62%	62	0,2%	0,12 (0,02-0,99)	1,53% (-0,14% a 2,85%)	66 (35 a -703)	Moderada
	AFCAPS 1998, 5,2y, PP99 D2,5 (13)	ECA		5,2	80 / 3304	0,47%	77 / 3301	0,45%	58,2	8,1%	1,04 (0,76-1,41)	-0,09% (-0,83% a 0,65%)	-1128 (153 a -120)	Moderada
	BONE 2007, 1y, PP100 D0 (14)	ECA		1	0 / 485	0,00%	0 / 119	0,00%	58,5	0,0%	-----	0% (-3,13% a 0,79%)	-----	Baja
	CAIUS 1996, 3y, PP100 D0 (15)	ECA		3	1 / 151	0,22%	0 / 154	0,00%	55	0,0%	-----	-0,66% (-3,16% a 2,33%)	-151 (43 a -32)	Moderada-Baja
	CARDS 2004, 4y, PP96 D100 (16)	ECA		4	61 / 1428	1,07%	82 / 1410	1,45%	61,5	7,4%	0,73 (0,53-1,01)	1,54% (-0,09% a 3,16%)	65 (32 a -1074)	Alta
	HOPE 3 2016, 5,6y, PP100 D2,7 (17)	ECA		5,6	334 / 6361	0,94%	357 / 6344	1,00%	65,8	36,6%	0,93 (0,81-1,08)	0,38% (-0,41% a 1,17%)	266 (86 a -241)	Alta
	HYRIM 2004, 4y, PP100 D0 (18)	ECA		4	4 / 283	0,35%	5 / 285	0,44%	57,1	0,5%	0,81 (0,22-2,97)	0,34% (-2,1% a 2,73%)	293 (37 a -48)	Baja
	JUPITER 2008, 1,9y, PP100 D1 (19)	ECA		1,9	198 / 8901	1,17%	247 / 8901	1,46%	66	22,6%	0,8 (0,67-0,96)	0,55% (0,09% a 1,01%)	182 (99 a 1126)	Moderada
	KAPS 1995, 3y, PP92 D2,5 (20)	ECA		3	4 / 214	0,62%	3 / 212	0,47%	57	0,3%	1,32 (0,3-5,83)	-0,45% (-3,35% a 2,53%)	-220 (39 a -30)	Baja
	MEGA-Jap 2006, 5,3y, PP99 D21 (21)	ECA		5,3	55 / 3866	0,27%	79 / 3966	0,38%	58,3	6,6%	0,71 (0,51-1)	0,57% (-0,02% a 1,15%)	176 (87 a -6649)	Moderada
	METEOR 2007, 2y, PP100 D0 (22)	ECA		2	1 / 700	0,07%	0 / 281	0,00%	57	0,0%	-----	-0,14% (-1,5% a 0,52%)	-700 (193 a -67)	Baja
	PHYLLIS A 2004, 2,6y, PP100 D0 (23)	ECA		2,6	1 / 254	0,15%	0 / 254	0,00%	58	0,0%	-----	-0,39% (-1,92% a 1,41%)	-254 (71 a -52)	Baja
	PREVENIT 2004, 2,8y, PP97 D2,5 (24)	ECA		3,8	10 / 433	0,61%	8 / 431	0,49%	51,3	0,9%	1,24 (0,5-3,12)	-0,45% (-2,51% a 1,64%)	-221 (61 a -40)	Alta
	SG ASPEN 2006, 2,4y, PP100 D100 (25)	ECA		2,4	44 / 959	1,91%	41 / 946	1,81%	60,4	4,5%	1,06 (0,7-1,6)	-0,25% (-2,14% a 1,63%)	-394 (61 a -47)	Alta-Moderada
	WOSCOPS 1995, 4,9y, PP92 D1 (26)	ECA		4,9	106 / 3302	0,66%	135 / 3293	0,84%	55,2	12,4%	0,78 (0,61-1,01)	0,89% (-0,03% a 1,8%)	112 (56 a -3863)	Alta
Total estudios:	15		I ² = 0%	4,0	900 / 31101	0,74%	1042 / 30356	0,86%	61,8	100,0%	0,86 (0,79-0,94)			Alta-Moderada
	Mortalidad total, si aplicamos el Modelo de efectos aleatorios								% Eventos, Grupo Estatinas	% Eventos, Grupo Placebo	RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	
METAANÁLISIS	Aplicando al	0,86%	de eventos/año en el control, para una edad media de				61,8	años de edad	0,74%	0,86%	0,86 (0,79-0,94)	0,12% (0,05% a 0,18%)	831 (554 a 1938)	por año
	Aplicando al	3,40%	de eventos estimados en el control en				4,0	años de seguimiento	2,93%	3,40%	0,86 (0,79-0,94)	0,48% (0,2% a 0,71%)	210 (140 a 490)	en 4 años
ESPAÑA	Aplicando al	0,77%	de eventos/año en el control, para una edad media de				60-64	años de edad	0,66%	0,77%	0,86 (0,79-0,94)	0,11% (0,05% a 0,16%)	925 (617 a 2159)	por año
	Aplicando al	3,06%	de eventos estimados en el control en				4,0	años de seguimiento	2,63%	3,06%	0,86 (0,79-0,94)	0,43% (0,18% a 0,64%)	234 (156 a 545)	en 4 años

Veamos el extremo inferior derecho de esta tabla

Tabla: Mortalidad por cualquier causa Estatinas frente a Placebo en población con $\geq 90\%$ en prevención primaria cardiovascular.							
Puntuación ordinal de importancia o aversión al riesgo	Estudios individuales	Edad media, años	Peso de los estudios (modelo efectos aleatorios)	Cálculo por incidencias acumuladas			
				RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	Validez de la evidencia
9	SG ASPEN 2006, 2,4y, PP100 D100 (25)	60,4	4,5%	1,06 (0,7-1,6)	-0,25% (-2,14% a 1,63%)	-394 (61 a -47)	Alta-Moderada
	WOSCOPS 1995, 4,9y, PP92 D1 (26)	55,2	12,4%	0,78 (0,61-1,01)	0,89% (-0,03% a 1,8%)	112 (56 a -3863)	Alta
Total estudios:	15	61,8	100,0%	0,86 (0,79-0,94)			Alta-Moderada
	Mortalidad total, si aplicamos el Modelo de efectos aleatorios	% Eventos, Grupo Estatinas	% Eventos, Grupo Placebo	RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	
METAANÁLISIS	Aplicando al	0,74%	0,86%	0,86 (0,79-0,94)	0,12% (0,05% a 0,18%)	831 (554 a 1938)	por año
	Aplicando al	2,93%	3,40%	0,86 (0,79-0,94)	0,48% (0,2% a 0,71%)	210 (140 a 490)	en 4 años
ESPAÑA	Aplicando al	0,66%	0,77%	0,86 (0,79-0,94)	0,11% (0,05% a 0,16%)	925 (617 a 2159)	por año
	Aplicando al	2,63%	3,06%	0,86 (0,79-0,94)	0,43% (0,18% a 0,64%)	234 (156 a 545)	en 4 años

VALIDEZ (calidad) DE LA EVIDENCIA Y SU SIGNIFICADO PRÁCTICO *[GRADE Working Group grades of evidence]*

Validez (calidad) alta: Tenemos una alta confianza de que el efecto real (verdadero valor del parámetro) se encuentre próximo a nuestra estimación del efecto.

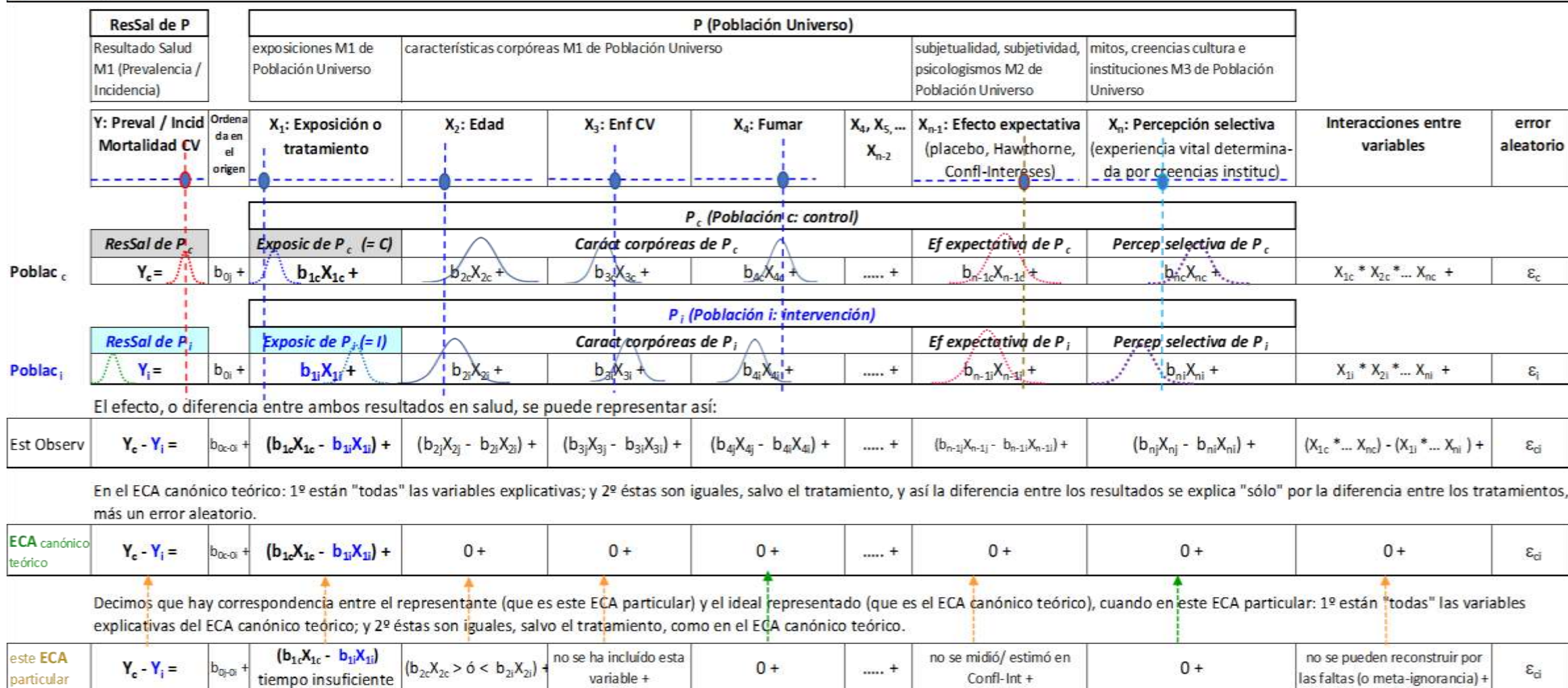
La RAR puede ser altamente atribuida a la diferencia entre tratarse con el fármaco de control y el fármaco de intervención, porque se ha comprobado que las diferencias atribuibles a todos los demás factores de riesgo predictivos de ambos grupos están neutralizadas.

Validez (calidad) moderada: Tenemos una moderada confianza de que el efecto real (verdadero valor del parámetro) se encuentre próximo a nuestra estimación del efecto.

La RAR puede ser moderadamente atribuida a la diferencia entre tratarse con el fármaco de control y el fármaco de intervención, porque se ha comprobado que las diferencias atribuibles a la mayoría de los factores de riesgo más predictivos de ambos grupos están neutralizadas, pero las diferencias atribuibles a una minoría no pueden descartarse porque no están neutralizadas.

Para interpretar más inequívocamente la validez, recordemos que ya la habíamos abordado en la sesión “Modelo de variables que explican un resultado en salud” (<http://evalmed.es/2020/04/20/modulo-1-2-modelo-para-explicar-un-resultado-en-salud/>), apoyándonos sobre este esquema...

Gráfico 2: Prototipo de un modelo con partes variables que contribuyen a la explicación de un resultado en salud de un ECA conectado con una Población Universo "conocida" en el campo de la epidemiología clínica.



Validez (calidad) baja: Tenemos una baja confianza de que el efecto real (verdadero valor del parámetro) se encuentre próximo a nuestra estimación del efecto.

La RAR puede ser escasamente atribuida a la diferencia entre tratarse con el fármaco de control y el fármaco de intervención, porque se ha comprobado que las diferencias atribuibles a un sustancial número de los factores de riesgo más predictivos de ambos grupos pueden estar influyendo porque no están neutralizadas.

Validez (calidad) muy baja: Tenemos muy baja confianza de que el efecto real (verdadero valor del parámetro) se encuentre próximo a nuestra estimación del efecto.

La RAR puede ser muy escasamente atribuida a la diferencia entre tratarse con el fármaco de control y el fármaco de intervención, porque no se ha comprobado la neutralización en la diferencia atribuibles a ninguno de los factores de riesgo más predictivos de ambos grupos.

VALIDEZ TEÓRICA EN EL INICIO DE LOS ESTUDIOS EN FUNCIÓN DEL DISEÑO

Los **ensayos clínicos** parten con validez teóricamente alta, **que puede bajar** si se comprueba en la práctica que hay déficits materiales de neutralización en el diseño y/o en la implementación.

Los **estudios observacionales** parten con validez teóricamente baja, **que puede subir** si se pueden hacer en la práctica operaciones de neutralización matemática, las cuales funcionan como una regla de tres del tipo “qué resultado matemático sería el más esperable en el grupo de intervención si el factor de riesgo predictivo “ X_{3i} ”, que está desequilibrado con el del grupo de control “ X_{3j} ”, fuera igual que el del grupo de control. Es decir, si “ X_{3i} ” = “ X_{3j} ”.

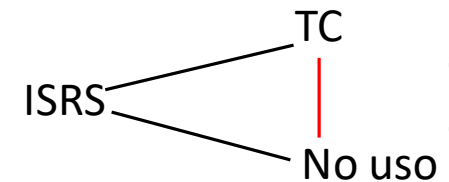
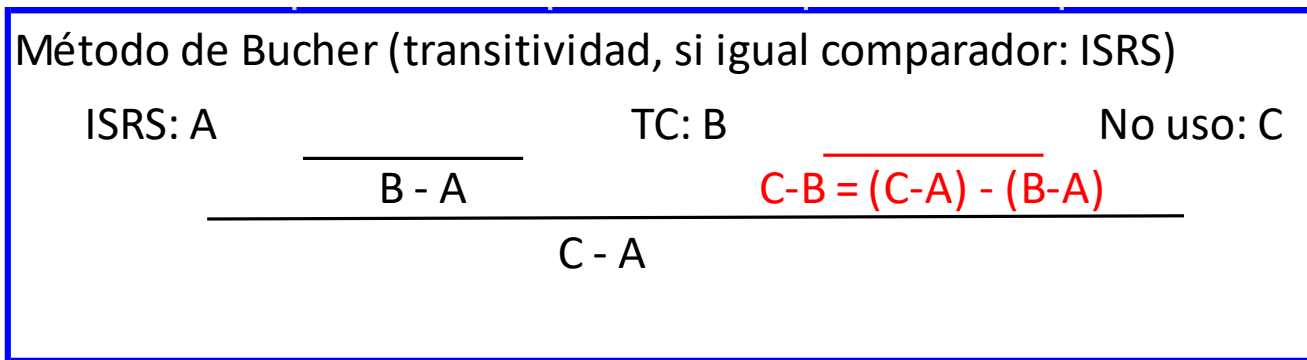
Déficits en la neutralización que pueden reducir de 1 a 2 niveles la validez de ENSAYOS CLÍNICOS:

- Las preguntas de la validez del test GRADE: aleatorización correcta, cegamiento de la secuencia de aleatorización para los 4 actores (reclutamiento, paciente, seguimiento, asignación de eventos), factores de riesgo predictivos en la baseline y en la implementación, seguimiento completo, parada prematura de uno o de ambos grupos.

Déficits en la neutralización que pueden reducir la validez de REVISIONES SISTEMÁTICAS CON METAANÁLISIS de ensayos clínicos:

- Los que ya aportan inicialmente los ensayos clínicos (tras las preguntas de la validez del test GRADE) en cada una de las variables cuyos resultados individuales se van a sintetizar en un resultado global.
- Inconsistencia entre los resultados individuales de los ensayos clínicos en la variable que se pretende sintetizar en un resultado global, sobre todo cuando unos ensayos reducen los riesgos basales (RAR positivo) y otros los aumentan (RAR negativo).

- Evidencia indirecta, lo cual sucede cuando dos de los ensayos clínicos tienen el mismo comparador (ISRS) y distinta intervención (tricíclicos=TC o No uso). La evidencia indirecta se puede establecer “matemáticamente” entre las dos intervenciones TC vs No uso, si su grupo de intervención común es similar en características sociodemográficas y clínicas. Se dice entonces que es posible porque hay transitividad.



- Imprecisión, o intervalo de confianza muy amplio (la relación entre el límite superior y el límite inferior de la RAR es mayor de 10). Por ejemplo, RAR 2,04% (IC 95%; 0,25% a 3,84%) => NNT 49 (IC 95%; 26 a 408)

- Sesgo de comunicación y otros que vemos en el Módulo del Metaanálisis (<http://evalmed.es/2020/04/20/modulo-5-metaanalisis/>)

Factores que pueden aumentar 1 ó 2 niveles la validez de los estudios observacionales:

- Magnitud grande del efecto, es decir una RAR de alta relevancia, ej. RAR 24,82% (IC95%; 24,81% a 25,95%)
- Al neutralizar matemáticamente (que también se dice “ajustar”) los factores de confusión, sigue manteniéndose la dirección de tal efecto.
- Existencia de gradiente dosis-respuesta.

FACTORES DE LOS QUE DEPENDE LA FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN (FUERTE O DÉBIL):

DE LA VALIDEZ DE LA EVIDENCIA: A menor validez, menor probabilidad de una recomendación fuerte.

DEL BALANCE DE BENEFICIOS MENOS RIESGOS AÑADIDOS (A PARTIR DE LA MEJOR ESTIMACIÓN DE DICHOS EFECTOS): Cuanto más estrecho el balance, menor probabilidad de una recomendación fuerte.

DE LA VARIABILIDAD EN LOS VALORES Y PREFERENCIAS DE LOS PACIENTES: A mayor variabilidad, menor probabilidad de una recomendación fuerte.

DEL GRADO DE CERTEZA DE QUE LOS COSTES CONSTITUYEN UN USO JUICIOSO DE LOS RECURSOS: A menor certeza, menor probabilidad de una recomendación fuerte.

FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN

RECOMENDACIÓN FUERTE (we recommend):

El panel tiene un alto grado de confianza de que los efectos deseables de la intervención superan a los no deseables (recomendación fuerte a favor), o viceversa (recomendación fuerte en contra).

RECOMENDACIÓN DÉBIL (we suggest):

El grado de confianza del panel es menor: probablemente los efectos deseables de la intervención superan a los no deseables (recomendación débil a favor), o viceversa (recomendación débil en contra).

EL PANEL ELIGE NO HACER RECOMENDACIÓN (Guía nº 14):

- 1) La confianza en el efecto es tan baja que el panel estima que la recomendación es demasiado especulativa.
- 2) Aunque la confianza del panel en las estimaciones del efecto es moderada o incluso alta, los balances entre los beneficios y los daños son tan pequeños, y los valores y preferencias, y las consecuencias para los recursos no son bien conocidos o son demasiado variables, que el panel tiene grandes dificultades para decidir sobre la dirección de una recomendación.

IMPLICACIONES DE UNA RECOMENDACIÓN FUERTE:

RECOMENDACIÓN FUERTE (A FAVOR):

IMPLICACIONES PARA LOS PACIENTES:

La mayoría de las personas en su situación querrían que se les indicara o aplicara la intervención **recomendada**; sólo una pequeña proporción no lo querrían. En el caso de que la intervención no se le ofrezca, pregunte la razón.

IMPLICACIONES PARA LOS CLÍNICOS:

La mayoría de los pacientes deberían recibir la intervención recomendada

IMPLICACIONES PARA LOS DECISORES DE LA POLÍTICA SANITARIA:

La recomendación **se puede establecer como política** del sistema en la mayoría de las ocasiones.

IMPLICACIONES DE UNA RECOMENDACIÓN DÉBIL:

RECOMENDACIÓN DÉBIL (A FAVOR):

IMPLICACIONES PARA LOS PACIENTES:

Muchas personas en su situación querrían que se les indicara o aplicara la intervención recomendada, pero un número sustancial no lo querrían.

IMPLICACIONES PARA LOS CLÍNICOS:

Diferentes opciones serán apropiadas para diferentes pacientes; debe ayudar a cada paciente a decidir cuál es el curso de acción más adecuado a sus valores y preferencias.

IMPLICACIONES PARA LOS DECISORES DE LA POLÍTICA SANITARIA:

La formulación de la política del sistema requerirá un debate sustancial y la implicación de todas las partes interesadas en el mismo.

Guyatt GH, Cook DJ, Jaeschke R, Pauker SG, Schünemann HJ. Grades of Recommendation for Antithrombotic Agents: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest June 2008 133:123S-131S.

Table 1—Grading Recommendation

Grade of Recommendation*	Benefit vs Risk and Burdens	Methodologic Quality of Supporting Evidence	Implications
Strong recommendation, high-quality evidence, Grade 1A	Desirable effects clearly outweigh undesirable effects, or <i>vice versa</i>	Consistent evidence from RCTs without important limitations or exceptionally strong evidence from observational studies	Recommendation can apply to most patients in most circumstances; further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect
Strong recommendation, moderate-quality evidence, Grade 1B	Desirable effects clearly outweigh undesirable effects, or <i>vice versa</i>	Evidence from RCTs with important limitations (inconsistent results, methodologic flaws, indirect or imprecise), or very strong evidence from observational studies	Recommendation can apply to most patients in most circumstances; higher quality research may well have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate
Strong recommendation, low or very low-quality evidence, Grade 1C	Desirable effects clearly outweigh undesirable effects, or <i>vice versa</i>	Evidence for at least one critical outcome from observational studies, case series, or from RCTs with serious flaws or indirect evidence	Recommendation can apply to most patients in many circumstances; higher-quality research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may well change the estimate
Weak recommendation, high-quality evidence, Grade 2A	Desirable effects closely balanced with undesirable effects	Consistent evidence from RCTs without important limitations or exceptionally strong evidence from observational studies	The best action may differ depending on circumstances or patient or society values; further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect
Weak recommendation, moderate-quality evidence, Grade 2B	Desirable effects closely balanced with undesirable effects	Evidence from RCTs with important limitations (inconsistent results, methodologic flaws, indirect or imprecise), or very strong evidence from observational studies	Best action may differ depending on circumstances or patient or society values; higher-quality research may well have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate
Weak recommendation, low or very low-quality evidence, Grade 2C	Desirable effects closely balanced with undesirable effects	Evidence for at least one critical outcome from observational studies, case series, or from RCTs with serious flaws or indirect evidence	Other alternatives may be equally reasonable; higher-quality research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may well change the estimate

*We use the wording *we recommend* for strong (Grade 1) recommendations and *we suggest* for weak (Grade 2) recommendations.