

El modelo de variables que explican un resultado en salud, y la plantilla de evaluación GRADE de un ensayo clínico

Galo A Sánchez Robles (Oficina de Evaluación de Medicamentos, SES)



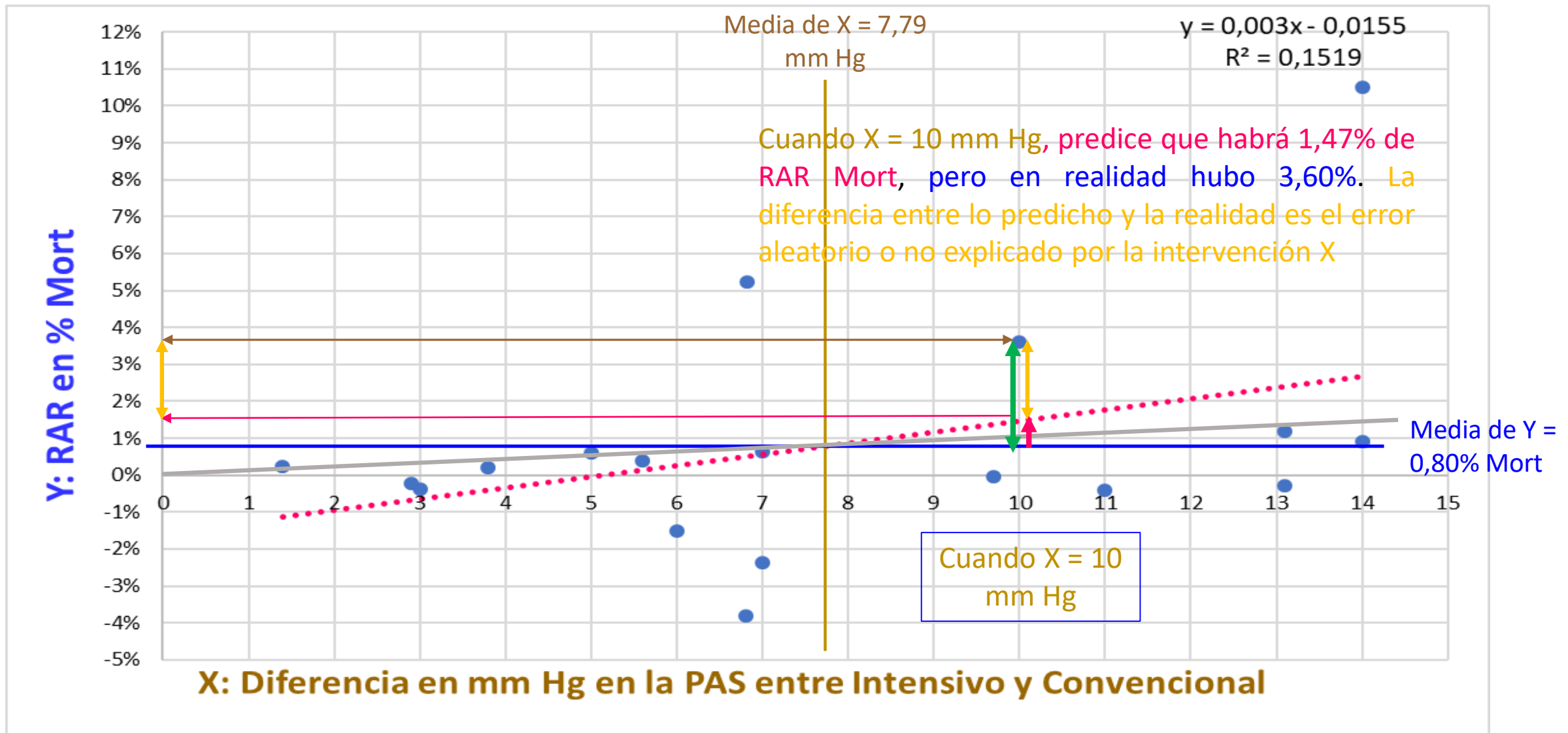
El modelo de variables que explican los resultados en salud

Veamos cómo **influye una intervención sanitaria (o variable independiente X)** sobre un resultado en salud (o variable dependiente Y) que se pretende mejorar.

Tomemos como ejemplo la influencia de la intervención de Tratamiento de la Presión Arterial Sistólica Intensivo frente al Convencional (la **X = “Diferencia en la PAS”**) sobre la Reducción Absoluta del Riesgo de Mortalidad por todas las causas (la **Y= RAR en Mort**), que hemos obtenido de un metaanálisis de 18 ensayos clínicos.

$$Y_i = Y_i' + \varepsilon_i \Rightarrow Y_i = (a + bX_i) + \varepsilon_i \Rightarrow \text{RAR en Mort} = -0,0155 + 0,0030 * (\text{Dif PAS Int vs Conv}) + \text{Error aleatorio}$$

$b = SP_{xy} / SC_x =$	0,0030				
$b = r_{xy} * s_y / s_x =$	0,0030				
$a =$	-0,0155				
$r_{xy} =$	0,390				
$R_{xy}^2 =$	0,152				
Mortalidad por todas las causas	Y'	Error	ECA	X = Dif PAS [Int vs Conv]	Y = RAR en Mort
19950930-ECA Toto 3,45y, 55,7y BP123 FG38 CV36 (9)	0,56%	2,94%	1	7,00	-2,38%
19980613-ECA HOT 3,8y, 61,5y BP170 CV8 (10)	-0,68%	-0,45%	2	2,90	-0,23%
19990102-ECA UKPDS38 8,4y, DM 56y BP160 (11)	1,47%	-2,13%	3	10,00	3,60%
20000430-ECA ABCD-H 5y, DM 58y BP155 CV53 (12)	0,51%	-4,73%	4	6,82	5,24%
20020331-ECA ABCD-N 5y, DM 59y BP136 CV28 (13)	0,56%	-0,08%	5	7,00	0,64%
20050301-ECA MDRD 6,2y, 51,7y BP140 FG33 (14)	0,50%	4,31%	6	6,80	-3,81%
20050318-ECA REIN2 1,6y, 53,9y BP137 FG35 (15)	-0,04%	-0,63%	7	5,00	0,59%
20061231-ECA ABCD-2V 1,9y, DM 43,5y BP126 CV9 (16)	0,26%	1,78%	8	6,00	-1,52%
20081231-ECA JATOS 2y, 73,6y BP172 CV7 (17)	1,38%	1,42%	9	9,70	-0,04%
20090815-ECA Cardio-sis 2y, 67y BP163 CV22 (18)	-0,40%	-0,59%	10	3,80	0,19%
20100429-ECA ACCORD 4,7y, DM 62,2y BP139 CV12 (19)	2,41%	2,69%	11	13,10	-0,28%
20100610-ECA VALISH 3,07y, 76,1y BP169 CV34 (20)	0,14%	-0,26%	12	5,60	0,40%
20100902-ECA AASK 3y, 54,5y BP154 FG47 (21)	2,68%	1,77%	13	14,00	0,91%
20121130-ECA HOMED 4,9y, 59,6y BP154 CV3 (22)	-1,13%	-1,36%	14	1,40	0,23%
20130630-ECA Wei 4y, 76,5y BP160 CV7 (23)	2,68%	-7,82%	15	14,00	10,50%
20130810-ECA SPS3 3,7y, TIA 63y BP143 CV100 (24)	1,77%	2,18%	16	11,00	-0,41%
20151126-ECA SPRINT 3,26y, 67,9y BP140 CV22 (25)	2,41%	1,24%	17	13,10	1,17%
20160224-ECA PAST 1y, TIAóACV 72y BP143 CV100 (26)	-0,65%	-0,28%	18	3,00	-0,37%
Promedio	0,80%	0,00%		7,79	0,80%



A más descenso diferencial de **X= Dif PAS entre [Int vs Conv]**, la estimación puntual muestra una débilmente mayor **Y= RAR en Mort**. Sin embargo, no se encuentra diferencia estadísticamente significativa en el coeficiente de correlación "r" ni en el coeficiente de regresión "b" (cálculos no mostrados aquí). Además de la no significación, la **X= Dif PAS** explica sólo el 15% de la variabilidad de la **Y= RAR en Mort**, y dejaría de explicar el 85% del comportamiento de la **Y= RAR en Mort**.

La influencia, explicación o predicción del resultado Y' (o variable dependiente teórica) que proporciona la intervención X (o variable independiente) se puede expresar en lógica formal así: $X \Rightarrow Y'$, lo cual significa que el resultado teórico Y' es función de la intervención X .

$$Y' = f(X) \Rightarrow \text{RAR Mort}' = f(\text{Dif PAS}) \Rightarrow \text{RAR Mort}' = a + b * (\text{Dif PAS})$$

Pero entre el resultado teórico (Y' matemática o formal) que explica (o predice) la intervención, y el resultado real (Y real, tocable con el dedo) hay una diferencia, que se denomina error aleatorio (ε), que es la porción de realidad tocable con el dedo no explicada (o no predicha) por la intervención.

$$Y - Y' = \varepsilon \Rightarrow Y = Y' + \varepsilon \Rightarrow \text{RAR Mort} = \text{RAR Mort}' + \varepsilon \Rightarrow \text{RAR Mort} = a + b * (\text{Dif PAS}) + \varepsilon$$

Los resultados en salud suelen estar influidos, o explicados, no sólo por una variable (causa o factor). Es más realista concebir los resultados en salud como multivariantes (multicausales o multifactoriales). Cada una de estas variables contribuye al resultado en salud independientemente de las demás y/o interactuando con una o varias de las demás.

Además de ello, dada la complejidad de los co-determinantes sobre los resultados en salud, las variables que encontremos fenoménicamente como científicos, no serán todas (sino sólo las que como científicos humanos alcancemos a percibir) ni podrán explicar la totalidad, pues siempre quedará una parte no explicada de la totalidad del resultado en salud que denominamos error aleatorio.

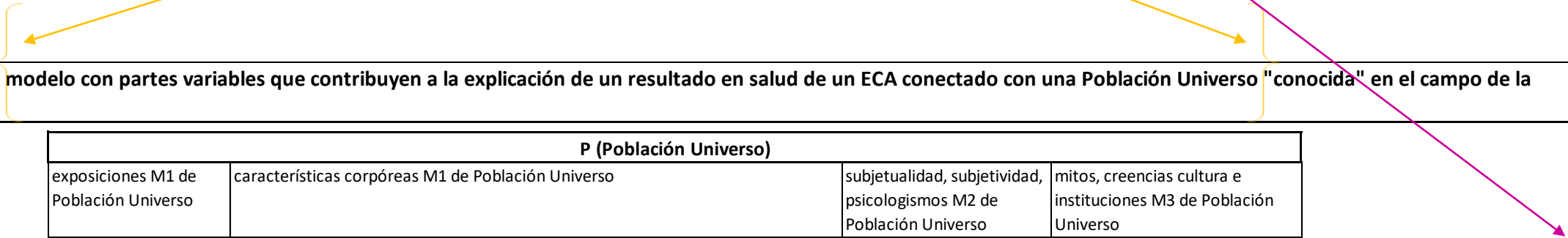
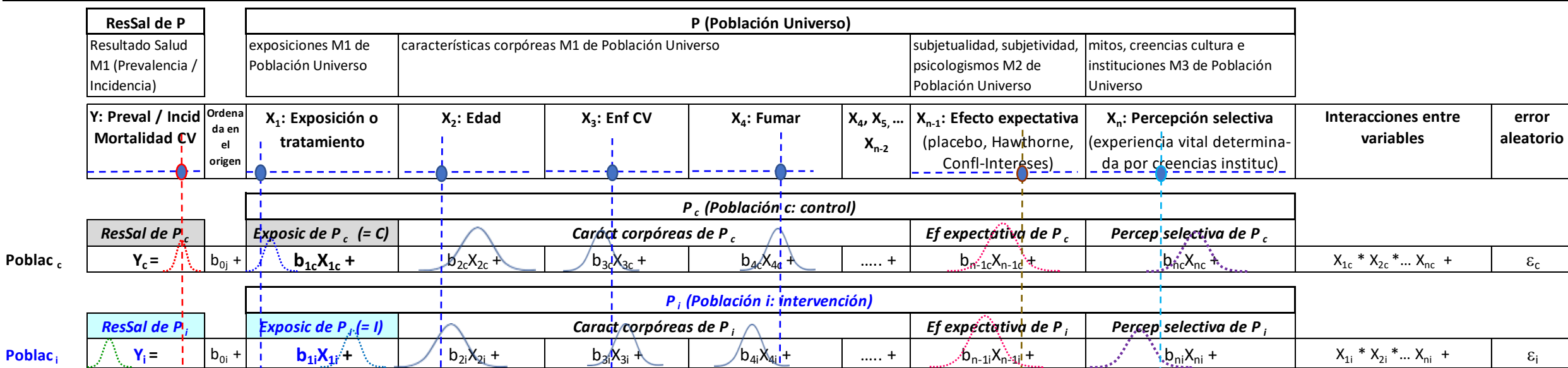


Gráfico 1: Prototipo de un modelo con partes variables que contribuyen a la explicación de un resultado en salud de un ECA conectado con una Población Universo "conocida" en el campo de la epidemiología clínica.

ResSal de P	P (Población Universo)									
Resultado Salud M1 (Prevalencia / Incidencia)	exposiciones M1 de Población Universo	características corpóreas M1 de Población Universo				subjetualidad, subjetividad, psicologismos M2 de Población Universo	mitos, creencias cultura e instituciones M3 de Población Universo			
Y: Preval / Incid Mortalidad CV	Ordenada en el origen	X₁: Exposición o tratamiento	X₂: Edad	X₃: Enf CV	X₄: Fumar	X ₄ , X ₅ , ... X _{n-2}	X_{n-1}: Efecto expectativa (placebo, Hawthorne, Confl-Intereses)	X_n: Percepción selectiva (experiencia vital determinada por creencias instituc)	Interacciones entre variables	error aleatorio
ResSal de P_c	P_c (Población c: control)									
Y_c =	Exposic de P _c (= C)	Carát corpóreas de P _c				Ef expectativa de P _c		Percep selectiva de P _c		
b _{0j} +	b _{1c} X _{1c} +	b _{2c} X _{2c} +	b _{3c} X _{3c} +	b _{4c} X _{4c} + +	b _{n-1c} X _{n-1c} +	b _{nc} X _{nc} +	X _{1c} * X _{2c} * ... X _{nc} +		ε _c

Veamos cómo se explica la comparación entre dos grupos, lo cual nos permite entender las diferencias entre un estudio observacional y un estudio experimental controlado y aleatorizado (ECA)

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.



El efecto, o diferencia entre ambos resultados en salud, se puede representar así:

Est Observ	Y_c - Y_i =	b _{0c-0i} +	(b_{1c}X_{1c} - b_{1i}X_{1i}) +	(b _{2j} X _{2j} - b _{2i} X _{2i}) +	(b _{3j} X _{3j} - b _{3i} X _{3i}) +	(b _{4j} X _{4j} - b _{4i} X _{4i}) + +	(b _{n-1j} X _{n-1j} - b _{n-1i} X _{n-1i}) +	(b _{nj} X _{nj} - b _{ni} X _{ni}) +	(X _{1c} * ... X _{nc}) - (X _{1i} * ... X _{ni}) +	ε _{ci}
------------	--	----------------------	--	--	--	--	---------	--	--	---	-----------------

En el ECA canónico teórico: 1º están "todas" las variables explicativas; y 2º éstas son iguales, salvo el tratamiento, y así la diferencia entre los resultados se explica "sólo" por la diferencia entre los tratamientos, más un error aleatorio.

ECA canónico teórico	Y_c - Y_i =	b _{0c-0i} +	(b_{1c}X_{1c} - b_{1i}X_{1i}) +	0 +	0 +	0 + +	0 +	0 +	0 +	ε _{ci}
-----------------------------	--	----------------------	--	-----	-----	-----	---------	-----	-----	-----	-----------------

Decimos que hay correspondencia entre el representante (que es este ECA particular) y el ideal representado (que es el ECA canónico teórico), cuando en este ECA particular: 1º están "todas" las variables explicativas del ECA canónico teórico; y 2º éstas son iguales, salvo el tratamiento, como en el ECA canónico teórico.

este ECA particular	Y_c - Y_i =	b _{0j-0i} +	(b_{1c}X_{1c} - b_{1i}X_{1i}) tiempo insuficiente	(b _{2c} X _{2c} > ó < b _{2i} X _{2i}) +	no se ha incluido esta variable +	0 + +	no se midió/ estimó en Confl-Int +	0 +	no se pueden reconstruir por las faltas (o meta-ignorancia) +	ε _{ci}
----------------------------	--	----------------------	---	--	-----------------------------------	-----	---------	------------------------------------	-----	---	-----------------

La plantilla GRADE para la evaluación de un ECA

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

13 PREGUNTAS GRADE PARA LA LECTURA CRÍTICA DE UN ENSAYO CLÍNICO: 1 para “PICO”, 7 para la VALIDEZ, 2 para la MAGNITUD y PRECISIÓN, y 3 para la APLICABILIDAD

Adaptado de: Guyatt GH, Rennie D, O. Meade M, Cook DJ (Eds). Users' guides to the medical literature. A manual for evidence-based clinical practice (2nd edition). McGraw-Hill Professional, 2008.

a) Validez (alta, moderada, baja o muy baja): cuán verosímil es la correspondencia del resultado (evidencia o verdad) obtenido en este ECA particular con el resultado que se esperaría obtener en el Ensayo Clínico canónico teórico (porque ese resultado es el representante ideal del Resultado de la Población Universo conocida o conociéndose). La validez responde a si: 1) ¿Están todas las variables que explican exhaustivamente el resultado?; 2) ¿Están equilibradas esas variables explicativas del resultado entre ambos grupos salvo la intervención o control?

b) Magnitud: cuán grande es la diferencia entre los resultados $Y_c - Y_i$. Nos da cuenta de la relevancia clínica (significación práctica), junto a la **Precisión**, que significa cuán estrecho o ancho es el intervalo de confianza, porque dentro del mismo teóricamente se encuentra el verdadero resultado, evidencia o verdad de la Población Universo (el verdadero valor del parámetro).

c) Aplicabilidad: con esa validez, magnitud y precisión, ¿a qué tipo de pacientes podría ser teóricamente **aplicable**? ¿El tipo sería teóricamente aplicable a una “clase” de mis pacientes?

Hasta aquí todo es un razonamiento teórico (ciencias, técnicas), y puede formularse en lógica formal con una premisa mayor, una premisa menor, y una relación entre ambas de la que se extrae una conclusión teórica.

Pero si además queremos hacer una **Recomendación**, necesitamos estar preparados para una clase cualitativamente más compleja, que puede formularse mediante un razonamiento práctico, en el que la conclusión del razonamiento teórico anterior (ciencias y/o técnicas) constituye la premisa menor de un posterior razonamiento práctico. [Lo explicamos en otro apartado]

¿RESPONDE EL ESTUDIO A UNA PREGUNTA “PICO” CLARA Y RELEVANTE?

1. ¿Se definieron claramente los pacientes, la intervención, la comparación y el resultado (PICO)?

Pacientes o Población en riesgo: línea basal con los factores explicativos del resultado “O” (y poco error aleatorio)

Intervención:

Comparación (control):

Outcomes = Resultados que se persiguen, y motivan el diseño y desarrollo del Estudio de Investigación

Comentarios:

¿VALIDEZ?

¿COMENZARON EL ESTUDIO LOS GRUPOS DE INTERVENCIÓN Y CONTROL CON EL MISMO PRONÓSTICO?

2. ¿Se aleatorizó a los pacientes?

Comentarios:

3. ¿Se mantuvo oculta la secuencia de aleatorización?

Comentarios:

4. ¿Fueron similares los grupos de intervención y control con respecto a los factores pronósticos conocidos?

Comentarios:

¿SE MANTUVO EL BALANCE PRONÓSTICO EN EL TRANCURSO DEL ESTUDIO?

5. ¿En qué medida fue cegado el estudio?

Comentarios:

¿SIGUIERON LOS GRUPOS BALANCEADOS A LA CONCLUSIÓN DEL ESTUDIO?

6. ¿Fue completo el seguimiento?

Comentarios:

7. ¿Se llevó a cabo el análisis de los pacientes en los grupos a los que fueron asignados al azar?

Comentarios:

8. ¿Se detuvo antes de lo previsto?

Comentarios:

¿MAGNITUD Y PRECISIÓN DE LOS RESULTADOS?

9. ¿Cuál fue la magnitud del efecto del tratamiento?

Comentarios:

10. ¿Cuál fue la precisión de la estimación del efecto del tratamiento?

Comentarios:

APLICABILIDAD

11. ¿Fueron los pacientes del estudio similares a los que yo atiendo?

Comentarios:

12.- ¿Se consideraron los resultados importantes para los pacientes?

Comentarios:

13. ¿Los beneficios que se esperan del tratamiento justifican los riesgos potenciales, los inconvenientes y los costes del mismo?

Comentarios:

GRADE (GRADE-COCHRANE) se ha convertido hoy en el estándar de evaluación. Pero GRADE es una técnica (prudencial) que practica un agente; no es una ciencia, y aún menos una filosofía de las ciencias, por lo que tiene limitaciones científicas y filosóficas, que conviene conocer desde las coordenadas de un sistema filosófico potente (como por ejemplo la Teoría del Cierre Categorical de las Ciencias).

Errores tipo 1 y tipo 2 en la estimación prudencial de la verosimilitud de los resultados, verdades o evidencias (validez, calidad o certeza)

El agente, con el instrumento de estimación de la verosimilitud del resultado (verdad o evidencia), puede incurrir en un **error tipo 1** (da por exhaustivamente conocido un resultado que aún está conociéndose) por: **a)** da por resultados materiales a los resultados formales auto-referenciales (filosofía las ciencias); **b)** dar por verdades alfa-2 a verdades beta-1 (filosofía de las ciencias); **c)** falta de prudencia (metodología científica, y/o razonamiento práctico o moral), exceso de rapidez (técnica) ...

Para no incurrir en un error tipo 1, el agente, con el instrumento de estimación de la verosimilitud, tiende a aumentar los requisitos y trámites adiabáticos, pudiendo entonces incurrir en un **error tipo 2** (da por “estar conociéndose” un resultado que “es exhaustivamente conocido”).

Verdades alfa-1 y alfa-2	
Población Universo exhaustivamente conocida: se conocen exhaustivamente las variables explicativas del resultado, verdad o evidencia	Población Universo conociéndose: aún no se conocen exhaustivamente las variables explicativas del resultado, verdad o evidencia

Instrumento de Estimación: <i>cuán verosímil es la correspondencia del resultado de este ECA particular con el resultado que se esperaría obtener en el ECA canónico teórico (porque ese resultado es el representante ideal del Resultado de la Población Universo)</i>	<i>agente con GRADE estima Pob Univ exhaustivamente conocida</i>	<i>agente con GRADE estima Pob Univ exhaust conocida a una Pob Univ exhaustivamente conocida = VERDADEROS POSITIVOS</i>	<i>agente con GRADE estima Pob Univ exhaust conocida a una Pob Univ conociéndose = Error tipo 1 = FALSOS POSITIVOS</i>
	<i>agente con GRADE estima Pob Univ conociéndose</i>	<i>agente con GRADE estima Pob Univ conociéndose a una Pob Univ exhaustivamente conocida = Error tipo 2 = FALSOS NEGATIVOS</i>	<i>agente con GRADE estima Pob Univ conociéndose a una Pob Univ conociéndose = VERDADEROS NEGATIVOS</i>

Por resultado, verdad o evidencia "exhaustivamente conocido/a" nos referimos a una variable dependiente Y que está exhaustivamente explicado/a por variables explicativas X_1, X_2, \dots, X_n , porque el error aleatorio ε tiende a cero.

Verdades alfa-1 y alfa-2: La verdad se mantiene después de segregarse al científico que la construyó, o mejor dicho las operaciones que hizo el científico para construirlas pueden ser segregadas, porque tales verdades pueden construirse con otras operaciones; se dice entonces que se convierten en verdades universales, esenciales. Para más información, puede consultarse:

PUNTO DE VISTA: De qué clases de evidencias o verdades hablamos cuando hablamos de “Medicina Basada en la Evidencia”. Web evalmed, 3-ago-2022. Disponible en:

<http://evalmed.es/2022/08/03/pv-de-que-clases-de-evidencias-o-verdades-hablamos/>

Estructura narrativa de un Resumen de Evaluación GRADE de ECA

RESUMEN GRADE DEL ENSAYO CLÍNICO: Título en formato “PICO”:

Referencia bibliográfica completa:

Nosotros adaptamos las preguntas dentro de una estructura narrativa (problema, trama, crisis, resolución)

Como regla del dedo, la estructura narrativa puede recordarse con el acrónimo *IDEAL*: Identificación del problema; Definición del problema; Estrategias para reducir el problema; Actuaciones llevadas a cabo; Logros o resultados obtenidos.

I. INTRODUCCIÓN

II. LO PROYECTADO

III. LO CONSEGUIDO

IV. COMENTARIOS, DISCUSIÓN Y OPINIÓN DEL EVALUADOR

V. CONFLICTOS DE INTERESES y VEROSIMILITUD (“validez”) DE LOS RESULTADOS

VI. CONCLUSIONES

VII. RECOMENDACIONES (si prudencialmente es mejor ofrecerlas que no ofrecerlas)

Para ver paso a paso las preguntas y las respuestas resolvemos en la práctica el Resumen de una Evaluación GRADE del Ensayo Clínico PROactive [en el siguiente apartado:](#)

<http://evalmed.es/2020/04/20/modulo-1-3-practica-para-elaborar-una-evaluacion-grade/>

Si alguien quiere introducirse en el sistema filosófico de la ciencias conocido como *El cierre categorial de las ciencias*, de la Escuela de Filosofía de Oviedo, puede comenzar consultando dos de nuestros “Puntos de Vista”, concretamente:

PUNTO DE VISTA: *De qué clases de evidencias o verdades hablamos cuando hablamos de “Medicina Basada en la Evidencia”*. Web evalmed, 3-ago-2022. Disponible en: <http://evalmed.es/2022/08/03/pv-de-que-clases-de-evidencias-o-verdades-hablamos/>

PUNTO DE VISTA: *Qué significan “validez”, “calidad” o “certeza” de un resultado en el campo de la epidemiología clínica, desde las coordenadas de la Teoría del Cierre Categorial de las Ciencias*. Web evalmed, 19-feb-2023. Disponible en: <http://evalmed.es/2023/02/19/pv-que-significa-validez-calidad-o-certeza-de-un-resultado/>